

# Penyakit Dalam Indonesia

pISSN: 2406-8969  
eISSN: 2549-0621



Volume 9 Issue 3 September 2022



Official Journal of  
Department of Internal Medicine,  
Universitas Indonesia

9-30-2022

## Dampak Pandemi COVID-19 terhadap Mahasiswa Kedokteran

Amanda P. Utari

*Divisi Gastroenterologi, Pankreatobilier dan Endoskopi Saluran Cerna, Kelompok Staf Medis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

P. Utari, Amanda (2022) "Dampak Pandemi COVID-19 terhadap Mahasiswa Kedokteran," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 3, Article 1.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i3.898

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss3/1>

This Editorial is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# Dampak Pandemi COVID-19 terhadap Mahasiswa Kedokteran

Amanda P. Utari

Divisi Gastroenterologi, Pankreatobilier dan Endoskopi Saluran Cerna, Kelompok Staf Medis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Pandemi COVID-19 memberikan dampak besar di bidang kesehatan, baik dari segi pembiayaan kesehatan ataupun beban penyedia layanan kesehatan. Depresi, kecemasan akan status kesehatan keluarga, rasa takut tertular virus, serta berkurangnya interaksi sosial, merupakan beban mental yang dialami tenaga medis.<sup>1</sup> Sedangkan, beban fisik juga dirasakan akibat dari meningkatnya jam kerja dan jumlah pasien yang harus ditangani. Kondisi ini mengakibatkan *burnout* pada tenaga medis, dengan prevalensi tertinggi pada dokter dan perawat.<sup>2</sup>

Peserta Program Pendidikan Spesialis (PPDS) merupakan tenaga kesehatan yang ikut berperan Dalam penanganan pandemi COVID-19. *Burnout* dialami oleh 56% PPDS di Malang dan terkait dengan panjangnya jam kerja.<sup>3</sup> Pada penelitian lain, sekitar 15% PPDS mengalami ansietas dan 16% menderita depresi pada era COVID-19.<sup>4</sup>

Kondisi stres juga ditemukan pada kelompok mahasiswa yang tidak terlibat dalam pelayanan kesehatan. Kelompok mahasiswa kedokteran tingkat awal yang belum terlibat di rotasi klinik mengalami penyesuaian proses pengajaran yang sebagian besar dilakukan secara daring. Pembelajaran daring yang dilakukan oleh fakultas kedokteran semasa pandemi dianggap cukup memadai, tetapi sebagian mahasiswa masih memiliki kekhawatiran mengenai kecukupan kemampuan klinis.<sup>5</sup> Rahmi, dkk.<sup>6</sup> mendapatkan angka stres sebesar 28% pada mahasiswa kedokteran tahun pertama yang harus menjalani pembelajaran daring. Pada studi lain, 74% mahasiswa tingkat klinik yang mengalami penangguhan rotasi klinik berpendapat bahwa pembelajaran daring telah mengganggu pendidikan medis yang didapat.<sup>7</sup> Hampir separuh mahasiswa bersedia menjadi sukarelawan walaupun hanya sebagian kecil yang merasa memiliki kesiapan.<sup>8</sup>

Penelitian Rahmi, dkk.<sup>6</sup> mencoba menghubungkan kondisi stres dengan gejala dispepsia yang timbul selama pandemi. Hasil survei Abenavoli, dkk.<sup>9</sup> terhadap mahasiswa kedokteran mendapatkan adanya kaitan antara gejala saluran cerna dan tingkat ansietas pada era COVID-19. Sakti, dkk.<sup>10</sup> melalui penelitiannya juga menyatakan bahwa selama pandemi PPDS sangat berisiko

mengalami GERD. Jam kerja yang lebih panjang, tugas jaga malam dan tugas pelayanan COVID-19 merupakan faktor risiko terkait beban kerja yang ditemukan, disamping faktor lain seperti kebiasaan makan atau faktor psikososial-ekonomi. Peningkatan gangguan gastrointestinal selama pandemi telah dikaitkan dengan tingkat ansietas dan stres. Pada populasi umum, gejala saluran cerna fungsional ditemukan meningkat prevalensinya selama pandemi, dari 56% menjadi 68,9%.<sup>11</sup>

Dampak pandemi COVID-19 pada mahasiswa kedokteran merupakan hal yang menarik untuk digali. Kebijakan untuk melibatkan mahasiswa dalam pelayanan kesehatan atau sebaliknya meniadakan paparan mahasiswa akan berdampak pada kesehatan, kualitas hidup serta kualitas pendidikan. Situasi wabah berskala besar seperti COVID-19 merupakan ancaman bagi mahasiswa yang belum memiliki cukup pengalaman dan pengetahuan, tetapi apakah ini juga merupakan lahan belajar mahasiswa dalam menangani krisis kesehatan?

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kandula UR, Wake AD. Assessment of quality of life among health professionals during COVID-19: Review. *J Multidiscip Healthc.* 2021;14:3571-85.
2. Ghahramani S, Lankarani KB, Yousefi M, Heydari K, Shahabi S, Azmand S. A systematic review and meta-analysis of burnout among healthcare workers during COVID-19. *Front Psychiatry.* 2021;12:758849.
3. Daryanto B, Rahmadiani N, Amorga R, Kautsarani I, Susilo H, Persada Isma SP. Burnout syndrome among residents of different surgical specialties in a tertiary referral teaching hospital in Indonesia during COVID-19 pandemic. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2022;14:100994.
4. Yaunin Y LR, Yenny SW, Julia DS. The mental health impact of the Coronavirus disease-19 pandemic on resident doctors at M. Jamil Hospital Padang, Indonesia. *Maced J Med Sci.* 2021;9(T3):330-4.
5. Villanueva EW, Meissner H, Walters RW. Medical student perceptions of the learning environment, quality of life, and the school of medicine's response to the COVID-19 pandemic: A single institution perspective. *Med Sci Educ.* 2021;31(2):589-98.
6. Rahmi W, Yulistini Y, Murni AW. Hubungan antara stres selama pandemi COVID-19 dengan kejadian sindrom dispepsia pada mahasiswa kedokteran tahun pertama. *JPDI.* 2022;9(3):134-41.
7. Harries AJ, Lee C, Jones L, Rodriguez RM, Davis JA, Boysen-Osborn M, dkk. Effects of the COVID-19 pandemic on medical students: a multicenter quantitative study. *BMC Med Educ.* 2021;21(1):14.
8. Lazarus G, Findyartini A, Putera AM, Gamalliel N, Nugraha D, Adli I, dkk. Willingness to volunteer and readiness to practice of undergraduate medical students during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional survey in Indonesia. *BMC Med Educ.* 2021;21(1):138.

9. Abenavoli L, Cinaglia P, Lombardo G, Boffoli E, Scida M, Procopio AC, dkk. Anxiety and Gastrointestinal Symptoms Related to COVID-19 during Italian Lockdown. *J Clin Med*. 2021;10(6).
10. Sakti PT, Mustika S. Analisis faktor risiko gastro-esophageal reflux disease di era pandemi COVID-19 pada mahasiswa program pendidikan dokter spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. *JPDl*. 2022;9(3):164-70.
11. Nakov R, Dimitrova-Yurukova D, Snegarova V, Nakov V, Fox M, Heinrich H. Increased prevalence of gastrointestinal symptoms and disorders of gut-brain interaction during the COVID-19 pandemic: An internet-based survey. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(2):e14197.

9-30-2022

## The Assossiation Between Stress During the COVID-19 Pandemic and the Incidence of Dyspepsia Syndrome in The First Year Medical Students

Wahida Rahmi

*Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia,  
arina\_widya\_murni@yahoo.com*

Yulistini Yulistini

*Bagian Pendidikan Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia*

Arina Widya Murni

*Sub Divisi Psikosomatis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Rahmi, Wahida; Yulistini, Yulistini; and Murni, Arina Widya (2022) "The Assossiation Between Stress During the COVID-19 Pandemic and the Incidence of Dyspepsia Syndrome in The First Year Medical Students," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 3, Article 2.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i3.684

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss3/2>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

---

## The Assossiation Between Stress During the COVID-19 Pandemic and the Incidence of Dyspepsia Syndrome in The First Year Medical Students

### Cover Page Footnote

Terima kasih penulis sampaikan kepada pihak yang telah membantu penyelesaian penelitian ini. Penelitian ini berkolaborasi dengan bagian Psikosomatis Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan Bagian Statistik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

# Hubungan antara Stres Selama Pandemi COVID-19 dengan Kejadian Sindrom Dispepsia pada Mahasiswa Kedokteran Tahun Pertama

## *The Assosiation Between Stress During the COVID-19 Pandemic and the Incidence of Dyspepsia Syndrome in The First Year Medical Students*

Wahida Rahmi<sup>1</sup>, Yulistini<sup>2</sup>, Arina Widya Murni<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

<sup>2</sup>Bagian Pendidikan Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

<sup>3</sup>Sub Divisi Psikomatis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

### Korespondensi:

Arina Widya Murni, Sub Divisi Psikomatis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia. Email: arinawidyamurni@med.unand.ac.id/arina\_widya\_murni@yahoo.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Sindrom dispepsia merupakan kumpulan gejala pada saluran pencernaan atas yang dikaitkan dengan disregulasi *hypothalamus-hypophysis axis* yang dipicu oleh stres. Salah satu permasalahan yang dihadapi dunia saat ini adalah pandemi COVID-19 yang dapat menjadi stresor baru, terutama pada mahasiswa dengan banyaknya perubahan pada proses pembelajaran. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji hubungan antara stres saat pandemi COVID-19 dengan kejadian sindrom dispepsia.

**Metode.** Jenis penelitian ini merupakan analitik-observasional dengan desain penelitian *cross-sectional* yang dilakukan pada bulan April-Juni 2021 di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Subjek penelitian ini adalah mahasiswa kedokteran tahun pertama yang dipilih dengan metode *total sampling*. Tingkat stres diukur menggunakan kuesioner yang diadaptasi dari instrumen DASS-42, sedangkan gejala dispepsia dinilai menggunakan kuesioner ROME IV. Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-square* maupun uji Fisher.

**Hasil.** Sebanyak 68 dari 238 mahasiswa mengalami stres dengan tingkat stres paling banyak adalah stres ringan-sedang (85,3%) sedangkan stres berat-sangat berat (14,7%). Sindrom dispepsia ditemukan pada 44 mahasiswa dari total 68 sampel (64,7%). Tidak ditemukan hubungan antara stres terhadap kejadian sindrom dispepsia ( $p=1,00$ ). Namun, karakteristik status anak didapatkan menjadi faktor risiko terhadap timbulnya stres [ $p=0,006$ ; OR=13,46 (IK 95% 2,134-84,894)].

**Kesimpulan.** Stres selama pandemi COVID-19 tidak berhubungan secara signifikan dengan angka kejadian sindrom dispepsia pada mahasiswa kedokteran tahun pertama. Namun, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa posisi anak pertama merupakan risiko untuk timbulnya stres terhadap dispepsia.

**Kata Kunci:** Mahasiswa kedokteran, sindrom dispepsia, stres, tahun pertama

### ABSTRACT

**Introduction.** *Dyspepsia syndrome is a collection of symptoms in the upper digestive tract associated with dysregulation of the hypothalamus-hypophysis axis that is triggered by stress. One of the problems faced in the world today is the COVID-19 pandemic which can be a new stressor, especially for students with many changes in the learning process. This study aimed to examine the relationship between stress during the COVID-19 pandemic and the incidence of dyspepsia syndrome.*

**Methods.** *An analytic observational with cross-sectional design was conducted in April-June 2021 at the Faculty of Medicine, Andalas University. The subjects of this study were the first batch of medical students which were selected by total sampling. Level of stress was measured using a questionnaire adapted from DASS-42, meanwhile dyspepsia syndrome was examined using ROME IV questionnaire. Bivariate analysis was conducted by using Chi-square and Fisher exact test.*

**Results.** *68 of 238 students experienced stress with the most stress levels was mild-moderate stress (85.3%) and severe-very severe stress (14.7%). There were 44 students who experienced dyspepsia syndrome from a total of 68 respondents (64.7%). There was no relationship between stress and the incidence of dyspepsia syndrome ( $p=1,00$ ). However, child's status were found to be a risk factor for stress [ $p=0,006$ ; OR=13.46 (95%CI 2.134-84.894)].*

**Conclusions.** *There is no significant relationship between stress during the COVID-19 pandemic and the incidence of dyspepsia syndrome in first-year medical students. However, the results of this study indicate that first child status is a risk for stress to dyspepsia.*

**Keywords:** *Dyspepsia syndrome, first year, medical students, stress*

## PENDAHULUAN

Sindrom dispepsia merupakan spektrum gejala yang dilokalisasi di daerah epigastrik (antara pusar dan *prosesus xifoid*) dan panggul, meliputi, gejala rasa penuh postprandial, rasa kenyang dini, nyeri epigastrik dan sensasi terbakar epigastrik.<sup>1,2</sup> Prevalensi sindrom dispepsia pada negara barat berkisar 20-30%, sedangkan pada negara-negara di Asia berkisar 8-23%.<sup>3</sup> Prevalensi dispepsia tidak terinvestigasi diperkirakan dapat mencapai 45% di seluruh dunia.<sup>4</sup> Kebanyakan penderita dispepsia tidak memeriksakan diri ke layanan kesehatan sampai timbul gejala yang lebih berat dan mengganggu aktivitas.

Sindrom dispepsia digolongkan menjadi dua berdasarkan penyebabnya, yaitu dispepsia organik dan dispepsia fungsional. Dispepsia organik disebabkan oleh penyakit yang mendasari, seperti penyakit ulkus peptikum, GERD (*Gastroesophageal Reflux Disease*), keganasan saluran cerna, dan penggunaan obat kronis atau alkohol. Penyebab dari dispepsia fungsional tidak jelas sampai sekarang. Tetapi, faktor diet (makanan yang sifatnya mengiritasi, dan jam makan yang tidak teratur), pola hidup (merokok, konsumsi alkohol, obat golongan NSAIDs/aspirin), dan psikososial telah lama dikaitkan dengan kejadian sindrom dispepsia.<sup>5</sup>

Beberapa faktor risiko dinilai berkaitan dengan sindrom dispepsia, seperti infeksi enterik *H. pylori*, *Escherichia coli* O157, *Campylobacter jejuni*, dan *Salmonella*; penggunaan obat terkait dispepsia (*drug related dyspepsia*); serta gangguan psikis seperti stres, ansietas, dan depresi. Hal lainnya yang telah dikaitkan dengan kondisi individu tersebut, seperti urutan kelahiran dan jumlah saudara juga dapat menjadi faktor risiko timbulnya dispepsia. Hal ini sejalan dengan teori Jambon, dkk.<sup>6</sup> yang menyatakan bahwa saudara memiliki pengaruh pada tumbuh kembang anak untuk memiliki kepribadian dengan coping positif. Stres lebih mudah ditoleransi jika penyebab stres tersebut diceritakan kepada orang lain, sehingga dukungan emosional dapat menjadikan stres lebih mudah untuk diatasi. Sedangkan, menurut Permatasari, dkk.<sup>7</sup> kecemasan anak sulung lebih tinggi dibandingkan anak bungsu yang disebabkan karena keluhan tidak memiliki teman di rumah.

Mekanisme utama yang mendasari timbulnya dispepsia yaitu akibat disregulasi sistem HPA (*Axis-Hypothalamus-Hypophysis*). Studi menunjukkan orang yang menderita sindrom dispepsia cenderung memiliki beban stres yang lebih berat dibandingkan dengan kelompok sehat.<sup>8</sup> Stres dalam ilmu neuroendokrin merupakan setiap stimulus yang menyebabkan terangsangnya pelepasan dari ACTH (*Adrenocorticotrophic*

*Hormone*) dan glukokortikoid, serta aktivasi sistem simpatik yang diungkapkan oleh Walter Canon. Setiap hal yang mampu menimbulkan stres disebut sebagai stresor. Stresor itu sendiri dapat berasal dari faktor internal orang tersebut maupun faktor eksternal.<sup>9-11</sup>

Sejak terjadi pandemi COVID-19, terjadi perubahan hampir pada setiap aspek kehidupan, termasuk aspek pendidikan. Hal ini dapat menyebabkan timbulnya berbagai gangguan fisik maupun psikis. Hal ini didukung oleh sebuah studi yang menunjukkan bahwa adanya perubahan pembelajaran yang terjadi secara mendadak dapat menjadi stresor baru pada mahasiswa.<sup>10</sup> Mahasiswa angkatan pertama yang mengalami fase transisi antara lingkungan sekolah dan universitas, memiliki beban stres yang cenderung lebih besar dibandingkan dengan mahasiswa lama.<sup>13-15</sup>

Adanya perubahan kebijakan pembelajaran yang terjadi selama pandemi COVID-19 dapat menjadi stresor baru yang dapat berdampak pada timbulnya gejala dispepsia, sehingga penting untuk diintervensi. Studi oleh Murni, dkk.<sup>16</sup> mendapati hubungan yang signifikan antara ansietas dan stres dengan kejadian sindrom dispepsia. Studi lainnya menunjukkan bahwa meskipun dampak dispepsia tidak berkaitan dengan angka mortalitas, namun berkaitan dengan penurunan kualitas hidup, terutama pada mahasiswa.<sup>17</sup> Selain itu, di bidang akademik menurut studi didapatkan bahwa mahasiswa yang menderita dispepsia memiliki rerata nilai prestasi yang lebih rendah dibandingkan pelajar yang tidak menderita dispepsia.<sup>1</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji kaitan antara stres yang terjadi selama pandemi COVID-19 terhadap timbulnya dispepsia. Hasil yang diharapkan adalah dapat diketahui apakah pandemi COVID-19 ini dapat menjadi stresor pada mahasiswa. Dengan demikian, institusi-institusi pendidikan dapat lebih siap dalam menghadapi berbagai ancaman yang mempengaruhi kualitas hidup mahasiswa ke depannya.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik-observasional dengan desain studi *cross-sectional* pada mahasiswa kedokteran tahun pertama (angkatan 2020) jurusan S1 Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penelitian dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas selama bulan April-Juni 2021. Peneliti telah memperoleh surat keterangan lolos kaji etik dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor 359/UN.16.2/KEP-FK/2021 sebagai kelayakan penelitian.

Berdasarkan perhitungan menggunakan proposi



yang didapat dari penelitian Murni, dkk.<sup>16</sup>, didapatkan minimal sampel yang diperlukan yaitu 68 mahasiswa. Sampel kemudian dipilih melalui teknik *total sampling*, yaitu semua populasi yang mengalami stres yang ditentukan dari hasil skrining dengan kuesioner DASS-42 dimasukkan sebagai sampel penelitian. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah mahasiswa aktif tahun pertama, mahasiswa yang kooperatif selama penelitian berlangsung yang dibuktikan melalui persetujuan *informed consent*, dan mahasiswa yang mengalami stres selama pandemi COVID-19 berdasarkan hasil skrining. Sedangkan, kriteria eksklusi adalah mahasiswa yang riwayat gangguan gastrointestinal, seperti penyakit batu empedu, hepatitis, kanker, pankreatitis, dan diabetes yang telah didiagnosis oleh dokter sebelumnya, memiliki riwayat gangguan psikiatri, pengobatan psikiatri, dan pengobatan NSAID/ aspirin.

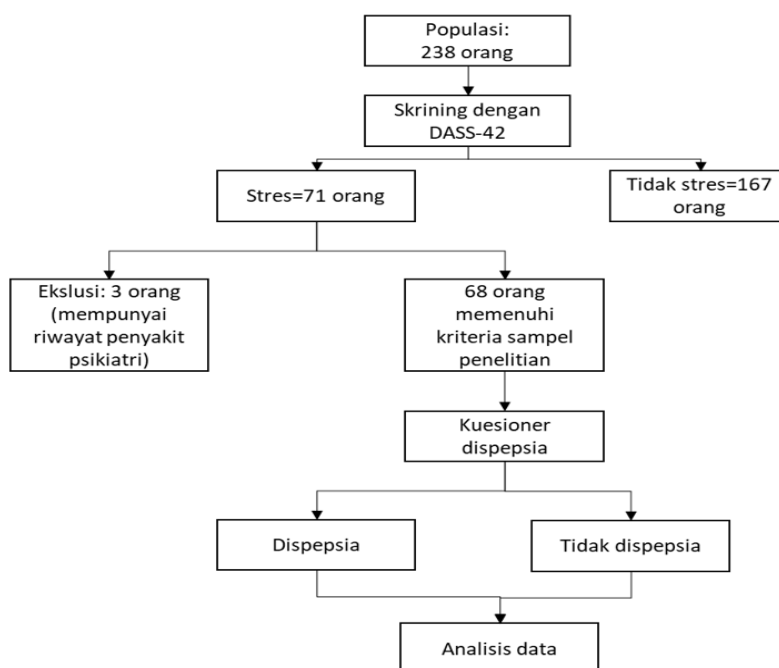
Alat ukur yang digunakan pada penelitian ini berupa kuesioner. Kuesioner bagian pertama berisi informasi responden yang terdiri atas nama, tanggal lahir, jenis kelamin, status tempat tinggal, status kedua orang tua, dan status urutan kelahiran. Kuesioner bagian ke-2 mengidentifikasi tingkat stres pada responden menggunakan kuesioner yang diadaptasi dari instrumen DASS-42 yang dikeluarkan oleh *Psychology Foundation of Australia* dan telah diterjemahkan ke dalam Bahasa Indonesia oleh Damanik, dkk.<sup>18</sup> dan diuji validitas dan reliabilitasnya.<sup>19</sup> Kuesioner bagian ke-3 mengidentifikasi gejala dispepsia yaitu menggunakan kuesioner ROME IV yang telah dilakukan uji validitas dan realibilitas dengan

nilai  $r > r \text{ tabel } (0,3550)$  dan berdasarkan nilai *cronbach's alpha* didapatkan nilai realibilitas baik, yaitu 0,696.<sup>20</sup> Pada penelitian ini juga diajukan pertanyaan tentang perubahan gejala dispepsia berupa pertanyaan semi-terbuka untuk menilai perubahan gejala dispepsia sebelum dan selama pandemi COVID-19.

Analisis dilakukan baik secara univariat maupun bivariat. Analisis univariat dilakukan secara deskriptif untuk melihat distribusi frekuensi dari variabel penelitian, yang terdiri atas variabel jenis kelamin, status tempat tinggal, status kedua orang tua, dan status urutan kelahiran. Sedangkan, analisis bivariat digunakan untuk memperoleh hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen (dispepsia) menggunakan uji *Chi-square* maupun uji Fisher. Uji *Fisher* digunakan sebagai alternatif apabila uji *Chi-square* tidak memenuhi. Analisis data menggunakan indeks kepercayaan (IK) 95%. Hasil uji dinyatakan bermakna jika nilai  $p < 0,05$  dan  $OR > 1$ .

## HASIL

Hasil analisis univariat dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik mahasiswa yang telah diskriminasi menggunakan kuesioner DASS-42 serta hal yang dapat memengaruhi kondisi mahasiswa, seperti jenis kelamin, status tempat tinggal, status kedua orang tua, dan status urutan kelahiran. Dari 68 responden yang menjadi sampel, diperoleh bahwa jenis kelamin terbanyak yang mengalami stres adalah perempuan yaitu 50 mahasiswa (73,5%). Responden laki-laki yang mengalami stres sebanyak 18 mahasiswa (26,5%). Kebanyakan responden



Gambar 1. Alur penelitian

**Tabel.1 Karakteristik responden yang mengalami stres (N=68)**

| Karakteristik          | Jumlah, n (%) |
|------------------------|---------------|
| Jenis kelamin          |               |
| Lak-laki               | 18 (26,5)     |
| Perempuan              | 50 (73,5)     |
| Tempat tinggal         |               |
| Dengan orang tua       | 19 (27,9)     |
| Indekos                | 49 (72,1)     |
| Status kedua orang tua |               |
| Lengkap                | 62 (91,2)     |
| Tidak lengkap          | 6 (8,8)       |
| Status anak            |               |
| Anak ke-1              | 29 (42,6)     |
| Anak ke-2              | 21 (30,9)     |
| Anak ke-3              | 13 (19,1)     |
| Anak ke-4              | 5 (7,4)       |
| Perubahan gejala       |               |
| Tidak meningkat        | 56 (82,4)     |
| Meningkat              | 12 (17,6)     |

**Tabel 2. Hubungan stres dengan kejadian sindrom dispepsia**

| Tingkat stres            | Status dispepsia              |                         | Nilai p |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------|
|                          | Tidak dispepsia (N=24), n (%) | Dispepsia (N=44), n (%) |         |
| Stres ringan-sedang      | 21 (20,5)                     | 37 (37,5)               | 1,00    |
| Stres berat-sangat berat | 3 (3,5)                       | 7 (6,5)                 |         |

\*Fisher's exact tests

**Tabel 3. Uji interaksi antara variabel karakteristik dengan variabel stres terhadap dispepsia**

| Karakteristik          | Nilai p | OR (IK 95%)          |
|------------------------|---------|----------------------|
| Jenis kelamin          | 0,09    | 0,400 (0,146-1,150)  |
| Status tempat          | 0,625   | 0,778 (0,285-2,125)  |
| Status kedua orang tua | 0,459   | 1,489 (0,518-4,279)  |
| Status anak            | 0,006   | 13,46 (2,134-84,894) |

yang mengalami stres memiliki status tempat tinggal indekos sebanyak 49 mahasiswa (72,1%) dan 19 responden (27,9%) memiliki status tempat tinggal bersama kedua orang tua. Karakteristik responden selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Sebanyak 31 responden (45,6%) memiliki riwayat dispepsia sebelum pandemi COVID-19 dan 27 responden (39,7%) tidak memiliki riwayat dispepsia sebelum pandemi maupun selama pandemi, sedangkan sisanya sebanyak 10 responden (14,7%) mengalami dispepsia selama pandemi COVID-19. Pada penelitian ini didapatkan bahwa mayoritas responden merasakan tidak ada perubahan gejala akibat pandemi.

Tabel 2. menunjukkan bahwa mayoritas responden mengalami stres ringan-sedang yaitu sebanyak 58 mahasiswa (85,3%). Hasil uji *Fisher's exact* antara tingkat stres dengan status dispepsia responden menunjukkan

tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik ( $p=1,00$ ).

Selanjutnya, Tabel 3 menyajikan hasil analisis uji interaksi antara variabel karakteristik responden dengan dispepsia. Dari hasil uji interaksi didapatkan hasil yang bermakna pada karakteristik status anak yang menunjukkan bahwa posisi anak pertama merupakan risiko untuk timbulnya stres terhadap dispepsia (OR=13,46 (IK 95% 2,134-84,894);  $p=0,006$ ).

## DISKUSI

Stres dapat ditimbulkan oleh faktor internal dan faktor eksternal. Faktor internal timbul akibat individu tersebut belum bisa memahami dan menyikapi masalah dengan baik (*maladaptive coping*). Terlebih responden pada penelitian ini baru menempuh fase transisi dari seorang siswa menjadi mahasiswa, yang tentunya akan memaksa mereka untuk beradaptasi pada perubahan yang mereka alami. Faktor eksternal karena adanya permasalahan di dalam keluarga, lingkungan masyarakat maupun dengan orang lain. Selain itu, dengan adanya pandemi COVID-19 ini yang menyebabkan perubahan hampir di semua bidang kehidupan, terutama di bidang pendidikan akademik menyebabkan semakin banyaknya stresor yang dihadapi. Hal ini didukung oleh penelitian di Bandung yang menunjukkan bahwa lebih dari setengah mahasiswa mengalami stres akibat pembelajaran *online*. Kondisi ini dapat berakibat fatal dalam perkembangan mental mahasiswa.<sup>21</sup>

Mahasiswa tahun pertama cenderung memiliki tingkat stres yang lebih berat dibandingkan dengan tingkat selanjutnya. Hal ini disebabkan adanya proses adaptasi mahasiswa terhadap perubahan-perubahan yang mereka alami. Hal tersebut didukung oleh hasil penelitian oleh Moutinho, dkk.<sup>22</sup> pada tahun 2017. Studi tersebut menunjukkan bahwa mahasiswa semester pertama memiliki tingkat kecemasan yang lebih tinggi dibandingkan dengan mahasiswa semester 10 dan 11. Kondisi ini terjadi karena mahasiswa angkatan pertama masih dalam proses mencari pengalaman untuk memulai dan menghadapi situasi yang baru, ditambah kebanyakan mahasiswa jauh dari keluarga mereka. Penelitian lainnya oleh Shankar, dkk.<sup>23</sup> pada mahasiswa kedokteran di Pakistan melaporkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara stres mental dan stres fisik dengan angka kejadian sindrom dispepsia ( $p<0,05$ ). Hal ini disebabkan karena stres dapat memengaruhi aksis otak dan saluran cerna (*brain-gut axis*), baik itu stres mental maupun stres fisik yang menyebabkan perubahan pada suasana hati, emosi, dan perilaku.

Dalam penelitian ini yang mengkaji hubungan stres dengan dispepsia, didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara stres selama pandemi dengan kejadian sindrom dispepsia ( $p > 0,05$ ). Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Talley, dkk.<sup>24</sup> yang menunjukkan bahwa stres tidak terkait dengan dispepsia yang penyebabnya tidak diketahui, sedangkan stres yang terkait dengan kesulitan yang bersifat terus-menerus (*chronic difficulties*) dapat terkait dengan kejadian dispepsia. Hasil yang bertentangan dilaporkan oleh Murni, dkk.<sup>16</sup> yang melakukan penelitian pada mahasiswa kedokteran dan mendapati adanya hubungan yang signifikan antara stres dengan sindrom dispepsia. Hasil yang berbeda juga dilaporkan dari penelitian pada mahasiswa kedokteran di Pakistan yang mendapati adanya hubungan antara stres mental dan fisik dengan timbulnya dispepsia fungsional.<sup>23</sup>

Menurut Lipowski, dkk.<sup>24</sup> stres psikologis yang timbul akibat rangsangan internal maupun eksternal menyebabkan perubahan emosi dan menginduksi perubahan fisiologis yang dapat mengancam kesehatan. Respons ini dapat timbul bergantung pada banyak variabel termasuk tingkat kecerdasan, keterampilan verbal, kepribadian, dukungan sosial, pengalaman masa lalu, usia, tingkat pendidikan, dan pekerjaan. Kemungkinan sindrom dispepsia yang muncul akibat stres dan menyebabkan timbulnya respons maladaptif dipengaruhi juga dengan karakteristik kepribadian individu, seperti kecemasan dan mekanisme koping dari individu tersebut.

Stres adalah salah satu faktor yang telah diketahui dapat memicu timbulnya dispepsia, akan tetapi tidak semua gejala dispepsia disebabkan oleh stres. Hal ini terlihat dari hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa pada mahasiswa yang mengalami stres, sebagian tidak mengalami gejala dispepsia. Ada beberapa hal yang bisa diidentifikasi dari riwayat responden yang dapat menjadi faktor risiko timbulnya gejala dispepsia, yaitu ada tidaknya riwayat iritasi saluran cerna, seperti gastritis dan *irritable bowel disease*.<sup>25</sup>

Selain itu, faktor pola makan juga dapat memengaruhi timbulnya dispepsia. Menurut penelitian Susanti, dkk.<sup>26</sup>, pola makan yang tidak teratur dapat memicu timbulnya gejala dispepsia. Hal tersebut disebabkan karena proses adaptasi lambung akan terganggu akibat produksi asam lambung yang tidak terkontrol. Faktor gaya hidup modern termasuk makanan berlemak, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol, dan pemakaian *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) meningkatkan kemungkinan perkembangan dispepsia fungsional. Oleh sebab itu, untuk mengetahui salah satu penyebab timbulnya dispepsia adalah stres, maka faktor risiko di atas dimasukkan ke

dalam kriteria eksklusi untuk mengurangi bias penelitian.

Salah satu faktor risiko yang dapat diidentifikasi pada penelitian ini adalah urutan kelahiran pada anak. Urutan kelahiran anak yang pertama lebih berisiko terkena stres dibandingkan dengan urutan kelahiran anak berikutnya. Ke depannya, variabel ini dapat diidentifikasi sebagai faktor risiko timbulnya stres.

## SIMPULAN

Tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara stres selama pandemi dan kejadian dispepsia pada mahasiswa kedokteran tahun pertama. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui faktor risiko lain yang dapat memengaruhi timbulnya gejala dispepsia, terutama pada urutan kelahiran anak sebagai faktor risiko yang telah diketahui dari penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Arsyad RP, Irmayani, Hidayaturrani. Hubungan sindroma dispepsia dengan prestasi belajar pada siswa kelas XI SMAN 4 Banda Aceh. *J Ilm Mhs Kedokt Biomedis*. 2018;4(1):36–42.
2. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(3):175–90.
3. Tria A, Barawa P, Saftarina F, Rahmanisa S, Graharti R. Kejadian sindrom dispepsia pada perawat di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Medula*. 2019;8:27–32.
4. Oling M, Odongo J, Kituuka O, Galukande M. Prevalence of *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients at a tertiary hospital in a low resource setting surgery. *BMC Res Notes*. 2015;8(1):4–9.
5. Purnamasari L. Faktor risiko, klasifikasi, dan terapi sindrom dispepsia. *Contin Med Educ*. 2017;44(12):870–3.
6. Jambon M, Madigan S, Plamondon A, Daniel E, Jenkins JM. The development of empathic concern in siblings: a reciprocal influence model. *Child Dev*. 2019;90(5):1598–613.
7. Permatasari G, Ernawati D, Anggoro SD. Pengaruh terapi bermain (mewarnai) terhadap tingkat stres pada anak usia sekolah yang menjalani physical distancing di RW 03 Kelurahan Kedungdoro Tegal Sari Surabaya. *J Kesehat Mesencephalon*. 2021;7(2):85–91.
8. Tria M. Hubungan tingkat stres dan keteraturan pola makan dengan terjadinya dispepsia pada usia produktif di Puskesmas Depok III Sleman Yogyakarta [Skripsi]. Yogyakarta: Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta; 2019.
9. Fink G. Stress: definition and history. In: Squire LR, editor. *Encyclopedia of neuroscience*. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2009. p.549–55.
10. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2000. p.1411.
11. Benjamin JS, Virginia AS, Pedro R. Kaplan and Sadock synopsis of psychiatry: behavioral science / clinical psychiatry. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p.437–79.
12. Maulana HA, Iswari RD. Analisis tingkat stres mahasiswa terhadap pembelajaran daring pada mata kuliah statistik bisnis di pendidikan vokasi. *J Ilm Kependidikan*. 2020;14(1):17–30.
13. Maulana Z, Soleha T, Saftarina F, Siagian J. Perbedaan tingkat stres antara mahasiswa tahun pertama dan tahun kedua di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. *J Major*. 2014;3(4):154–62.
14. Wahyudi R, Bebasari E, Nazriati E. Gambaran tingkat stres pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau tahun pertama. *J Ilmu Kedokt*. 2015;2(9):107–13.
15. Rahmayani RD, Liza RG, Syah NA. Gambaran tingkat stres berdasarkan stressor pada mahasiswa kedokteran tahun pertama program studi profesi dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas angkatan 2017. *J Kesehat Andalas*. 2019;8(1):103.

16. Husnul Ikhsan M, Widya Murni A, Rustam ER. Hubungan depresi, ansietas, dan stres dengan kejadian sindrom dispepsia pada mahasiswa tahun pertama di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sebelum dan sesudah ujian blok. *J Kesehat Andalas*. 2020;9(1S):74–81.
17. Michael A. Comparison of quality of life between dyspepsia and no dyspepsia on Preclinical Students from Faculty of Medicine in Pelita Harapan University [Thesis]. Jakarta: Universitas Pelita Harapan; 2020.
18. Damanik ED, Rusli E. Pengujian realibilitas, validitas, analisis item, dan pembuatan norma depression, anxiety and stress scale (DASS): berdasarkan penelitian pada kelompok sampel Yogyakarta dan Bantul yang mengalami gempa bumi dan kelompok sampel Jakarta dan sekitarnya yang tidak mengalami gempa bumi [Tesis]. Depok: Fakultas Psikologi Universitas Indonesia; 2006.
19. Damanik ED. The measurement of reliability, validity, items analysis and normative data of Depression Anxiety Stress Scale (DASS). Depok: Universitas Indonesia; 2011.
20. Irfan W. Hubungan pola makan dan sindrom dispepsia pada mahasiswa pre klinik fakultas kedokteran UIN Syarif Hidayatullah Jakarta tahun 2019. Jakarta: Fakultas Kedokteran UIN Syarif Hidayatullah; 2019.
21. Watnaya AK, Muiz MH, Sumarni N, Mansyur AS, Zaqiah QY. Pengaruh teknologi pembelajaran kuliah online di era COVID-19 dan dampaknya terhadap mental mahasiswa. *J Edukasi Teknol Pembelajaran*. 2020;1(2):153–65.
22. Moutinho ILD, Maddalena NCP, Ronald RK, Lucchetti ALG, Tibiriçá SHC, Ezequiel OS, et al. Depression, stress and anxiety in medical students: A cross-sectional comparison between students from different semesters. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2017;63(1):21-8.
23. Shankar P, Mandhan N, Hussain Zaidi SM, Choudhry MS, Kumar A. Relationship of functional dyspepsia with mental and physical stress. *Ann Psychophysiol*. 2020;7(1):25–30.
24. Talley NJ, Piper D. Major life event stress and dyspepsia of unknown cause : a case control study. *Gut*. 1986;27(2):127-34.
25. Nwokediuko SC, Ijoma U, Obienu O. Functional dyspepsia: subtypes, risk factors, and overlap with irritable bowel syndrome in a population of african patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:562393.
26. Susanti A, Briawan D, Urip V. Faktor risiko dispepsia pada mahasiswa Institut Pertanian Bogor (IPB). Bogor: Institut Pertanian Bogor; 2011.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

*Terima kasih penulis sampaikan kepada pihak yang telah membantu penyelesaian penelitian ini. Penelitian ini berkolaborasi dengan bagian Psikosomatis Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan Bagian Statistik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.*

9-30-2022

## Prevalence of Geriatric Syndromes in Elderly Undergoing Chemotherapy

Aulia Rizka

*Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Depok*

Helda Helda

*Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Depok,  
heldanazar1@gmail.com*

Findy Prasetyawaty

*Divisi Hematologi dan Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Arcita Hanjani

*Divisi Geriatri, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Rizka, Aulia; Helda, Helda; Prasetyawaty, Findy; and Hanjani, Arcita (2022) "Prevalence of Geriatric Syndromes in Elderly Undergoing Chemotherapy," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 3, Article 3. DOI: 10.7454/jpdi.v9i3.854  
Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss3/3>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# Prevalensi Sindrom Geriatri pada Pasien Kanker Berusia Lanjut Pra Kemoterapi

## *Prevalence of Geriatric Syndromes in Elderly Undergoing Chemotherapy*

Aulia Rizka<sup>1,2</sup>, Helda<sup>1</sup>, Findy Prasetyawaty<sup>3</sup>, Arcita Hanjani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Depok

<sup>2</sup>Divisi Geriatri, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Hematologi dan Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### Korespondensi:

Helda, Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia. Gedung A Lantai 1, Kampus Baru UI Depok, Jawa Barat, 16424. Email: heldanazar1@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Sindrom geriatri berhubungan dengan kualitas hidup buruk, kesintasan yang buruk, dan meningkatkan risiko toksisitas pada pasien usia lanjut yang akan menjalani kemoterapi. Selama ini, sindrom geriatri belum rutin diidentifikasi pra kemoterapi. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui prevalensi beberapa sindrom geriatri pada pasien usia lanjut pra kemoterapi.

**Metode.** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain potong lintang selama bulan Maret 2020 – Maret 2021 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, sebuah rumah sakit rujukan nasional di Jakarta. Subjek adalah pasien berusia lebih dari 60 tahun yang datang dengan kanker yang direncanakan mengalami kemoterapi yang direkrut secara konsekutif. Pasien menjalani pemeriksaan sindrom geriatri dengan *Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)*, meliputi penilaian nutrisi, risiko depresi, risiko sarkopenia, polifarmasi, *frailty*, dan status fungsional.

**Hasil.** Sebanyak 140 pasien direkrut pada penelitian ini dengan rerata usia 66 tahun, dengan 52% subek adalah perempuan dan 67% di antaranya mengalami kanker padat. Sebanyak 80% subjek mengalami malnutrisi, 40,6% mengalami *frailty*, 40,3% memiliki risiko tinggi sarkopenia, 14,1% mengalami depresi, dan 19,1% menderita gangguan kognitif. Sebanyak 24,1% subjek memiliki lebih dari 3 masalah sindrom geriatri.

**Kesimpulan.** Sindrom geriatri perlu diidentifikasi oleh klinisi sejak awal dalam kajian terhadap pasien usia lanjut dengan kanker karena prevalensinya yang tinggi dan akan memengaruhi keberhasilan terapi.

**Kata Kunci:** Kanker, kemoterapi, sindrom geriatri

### ABSTRACT

**Introduction.** Geriatric syndromes is associated with poor survival, poor quality of life and increased chemotoxicity risk in elderly receiving chemotherapy. Geriatric syndromes is currently not routinely evaluated in pre-chemotherapy clinical setting. This study aimed to identify the prevalence of some geriatric syndromes in elderly patients undergoing chemotherapy.

**Methods.** This study is part of primary study investigating geriatric syndromes in elderly with cancer. A descriptive cross sectional study during March 2020 – March 2021 was conducted to elderly patients before chemotherapy administration in Cipto Mangunkusumo Hospital, a national referral hospital in Jakarta. Patients were recruited consecutively. Patients underwent Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), including nutritional, depression, sarcopenia risk assessment, frailty, cognitive assessment, as well as medication review.

**Results.** Total of 140 elderly subjects were recruited with mean age of 66 years old. 52% subjects were women and 67% with solid tumor. As many as 80% subjects were having malnutrition, 40,6% were frailty, 40,3% were at high risk of sarcopenia, 14,1% with depression, and 19,1% were having cognitive impairment. Of all subjects, 24,1% have more than 3 diagnosis of geriatric syndromes.

**Conclusion.** As geriatric syndromes are prevalent among elderly subjects receiving chemotherapy, routine identification would be useful to improve cancer treatment result.

**Keywords:** Cancer, chemotherapy, geriatric syndromes



## PENDAHULUAN

Seiring dengan perbaikan sistem kesehatan, jumlah orang berusia lanjut di seluruh dunia dan di Indonesia juga semakin meningkat. Kecenderungan penambahan populasi ini terjadi di seluruh dunia, mulai dari negara maju hingga negara berkembang. Transisi demografis ini menyebabkan perubahan pola masalah kesehatan dari penyakit infeksi menjadi berbagai penyakit degeneratif. Keadaan banyaknya penyakit atau multimorbiditas semakin banyak dijumpai di berbagai *setting* layanan kesehatan, mulai dari fasilitas kesehatan primer, sekunder hingga tersier.

Salah satu penyakit yang risikonya meningkat seiring dengan bertambahnya usia adalah kanker. Seseorang yang berusia lebih dari 60 tahun mengalami peningkatan risiko 11 kali untuk mengalami kanker dan 16 kali risiko kematian akibat kanker dibanding usia yang lebih muda.<sup>1</sup> Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2018 juga menunjukkan peningkatan insiden kanker yang bermakna dibanding tahun 2013, dengan prevalensi kanker tertinggi adalah kelompok usia 55-64 tahun (4,62 permil), disusul dengan 3,52 permil pada usia 65-74 tahun, serta 3,84 permil pada usia 75 tahun ke atas. Data Riskesdas juga menyebutkan bahwa 24,9% pasien yang didiagnosis kanker akan menjalani kemoterapi.<sup>2</sup>

Pasien geriatri merupakan pasien lanjut usia dengan karakteristik terdapat penurunan kapasitas fisiologis, memiliki manifestasi klinis penyakit tidak khas, multipatologi, mengalami penurunan status fungsional, dan malnutrisi. Terdapat masalah kesehatan spesifik yang lazim dijumpai pada pasien geriatri yang disebut *geriatric giants* dan kumpulan gejala yang sering dijumpai pada pasien geriatri yang dikenal dengan sindrom geriatri.<sup>3</sup> Beberapa jenis sindrom geriatri yang sering ditemukan pada pasien kanker adalah gangguan kognitif, depresi, malnutrisi, sarkopenia, dan *frailty*.<sup>4-6</sup> Berbagai jenis sindrom geriatri tersebut akan meningkatkan risiko usia lanjut untuk mengalami luaran kesehatan yang buruk, misalnya jatuh, delirium, disabilitas dan kematian, termasuk juga risiko untuk mengalami peningkatan toksisitas kemoterapi.<sup>7</sup>

Hingga saat ini, sindrom geriatri belum rutin dievaluasi pada pasien kanker berusia lanjut di Indonesia. Untuk ini, pada penelitian ini akan dievaluasi prevalensi beberapa sindrom geriatri pada pasien usia lanjut pra kemoterapi. Dengan mengetahui prevalensi sindrom geriatri, klinisi menjadi lebih waspada untuk mengidentifikasi dan menatalaksana pasien dengan sindrom geriatri. Dengan demikian, luaran selama dan pasca kemoterapi diharapkan menjadi lebih optimal dan

kualitas hidup pasien menjadi lebih baik.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang dari data penelitian primer yang berjudul *Frailty* dan Kualitas Hidup pada Pasien Kanker Usia Lanjut dan Faktor yang memengaruhi. Subjek penelitian adalah pasien berusia lebih dari 60 tahun dengan kanker jenis apapun yang datang ke Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, sebuah rumah sakit tersier rujukan nasional di Indonesia. Kriteria inklusi adalah seluruh pasien usia lanjut dengan kanker jenis apapun yang direncanakan mendapat kemoterapi pertama kali. Sedangkan, kriteria eksklusi adalah subjek yang tidak bersedia mengikuti penelitian. Rekrutmen dilakukan secara konsekutif. Penelitian dilakukan pada bulan Maret 2020 hingga Maret 2021 dan telah mendapat persetujuan Kaji Etik Penelitian dari Universitas Indonesia dengan nomor KET/1399/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2020.

Data yang dikumpulkan meliputi status nutrisi, status fungsional, status *frailty*, fungsi kognitif, status depresi, risiko sarkopenia, dan jumlah obat yang dikonsumsi. Status nutrisi dinilai dengan kuesioner *Mini Nutritional Assesment* (bila skor <17=malnutrisi; 17-23,5=risiko malnutrisi; >23,5=nutrisi baik). Status fungsional dinilai berdasarkan skor Barthel (skor 20= mandiri; 9-19=ketergantungan ringan-sedang; 0-8=ketergantungan berat-total). Status *frailty* dinilai berdasar skor FRAIL (skor 0-1=non-frail dan 2-5=frail). Fungsi kognitif dinilai dengan *Abbreviated Mental Test* (skor <8=gangguan kognitif dan 8-10=normal). Penapisan depresi dilakukan menggunakan *Geriatric Depression Scale-15* (skor 0-4 normal; 5-9=kemungkinan depresi; >9=depresi). Penilaian risiko sarkopenia dilakukan dengan kuesioner SARC-F (skor ≥4 menunjukkan risiko sarkopenia tinggi). Sementara itu, pada pengukuran jumlah obat yang dikonsumsi, konsumsi obat ≥5 didefinisikan sebagai polifarmasi.

Data numerik disajikan dalam bentuk rerata dan simpang baku atau median dan rentang interkuartil sesuai dengan hasil uji normalitas. Sedangkan, data kategorik disajikan dalam persentase. Pengolahan data dilakukan dengan SPSS versi 17.

## HASIL

Selama penelitian, didapatkan 140 subjek yang memenuhi kriteria penelitian. Karakteristik pasien penelitian disajikan pada Tabel 1. Pada Tabel 1 terlihat bahwa proporsi wanita lebih banyak dibanding laki-laki dan Sebagian besar subjek mengalami karsinoma. Pada Tabel 2, disajikan gambaran sindrom geriatri pada pasien kanker berusia lanjut. Dari table tersebut diketahui

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian**

| Variabel                                   | N=140      |
|--------------------------------------------|------------|
| Jenis kelamin perempuan, n (%)             | 75(53)     |
| Usia (tahun), median (rentang)             | 65 (62-69) |
| Usia (tahun), n (%)                        |            |
| >70 tahun                                  | 24 (17)    |
| 60-70 tahun                                | 116(83)    |
| IMT, n (%)                                 |            |
| Underweight (IMT <18,5 kg/m <sup>2</sup> ) | 25 (18,8)  |
| Normal                                     | 64(45,9)   |
| Overweight (IMT ≥23 kg/m <sup>2</sup> )    | 51 (35,3)  |
| Skor ECOG , n (%)                          |            |
| Kurang dari sama dengan 1                  | 63 (45,3)  |
| Lebih dari 1                               | 77 (54,7)  |
| Jumlah sindrom geriatri, n (%)             |            |
| Lebih dari 2 diagnosis                     | 81(58)     |
| Lebih dari 3 diagnosis                     | 59(42)     |
| Komorbid, n (%)                            |            |
| Kurang dari 3                              | 96 (69)    |
| Lebih dari 3                               | 44 (31)    |
| Jenis kanker, n(%)                         |            |
| Karsinoma                                  | 85(61,7)   |
| Sarkoma                                    | 4 (3,1)    |
| Myeloma                                    | 8 (6,2)    |
| Leukemia                                   | 9 (6,7)    |
| Limfoma                                    | 29 (21,8)  |
| Jumlah regimen kemoterapi, n(%)            |            |
| Monokemoterapi                             | 60 (43)    |
| Polikemoterapi                             | 80 (57)    |

Keterangan: IMT=indeks massa tubuh; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group Score

**Tabel 2. Prevalensi sindrom geriatri**

| Sindrom geriatri                  | N=140      |
|-----------------------------------|------------|
| Status nutrisi, n (%)             |            |
| Normal                            | 28 (20)    |
| Malnutrisi                        | 112 (80)   |
| Status <i>frailty</i> , n (%)     |            |
| Tidak <i>frail</i>                | 84 (60)    |
| <i>Frail</i>                      | 56 (40)    |
| Risiko sarkopenia, n (%)          |            |
| Rendah                            | 83 (59,7)  |
| Tinggi                            | 57 (40,3)  |
| Status fungsional, n(%)           |            |
| Mandiri                           | 115 (82,4) |
| Ketergantungan ringan-sedang      | 25 (17,6)  |
| Skrining depresi, n (%)           |            |
| Tidak depresi                     | 98 (70,3)  |
| Kemungkinan depresi               | 21 (15,6)  |
| Depresi                           | 21 (14,1)  |
| Memiliki gangguan kognitif, n (%) | 19 (13)    |
| Polifarmasi, n (%)                |            |
| Ya                                | 85 (61,2)  |
| Tidak                             | 53 (38,8)  |

bahwa sebagian besar pasien mengalami malnutrisi dan polifarmasi. Sindrom *frailty* dialami pada 40,6% subjek, sedangkan 40,3% dari total subjek memiliki risiko sarkopenia. Sebagian besar pasien tidak depresi, sedangkan gangguan kognitif ditemukan pada 12,1% subjek.

## DISKUSI

Sindrom geriatri sering ditemukan pada pasien berusia lanjut, terutama pada pasien kanker yang akan menjalani kemoterapi dan sering berkaitan dengan kualitas hidup yang buruk. Etiologi sindrom geriatri bersifat multifaktorial dan faktor risikonya seringkali berkaitan satu sama lain. Penelitian ini mengonfirmasi bahwa pasien dengan kanker memiliki sindrom geriatri dengan prevalensi dan jenis yang cukup banyak, sehingga akan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitasnya. Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 24,1% subjek memiliki >3 diagnosis sindrom geriatri dan 57,9% memiliki >2 diagnosis. Jumlah ini lebih banyak dibandingkan penelitian Koroukian, dkk.<sup>8</sup> yang mendapatkan 35% subjek dengan kanker payudara, 45% subjek dengan kanker kolon, dan 51% subjek dengan kanker prostat memiliki sindrom geriatri.

Pada penelitian ini, didapatkan prevalensi berbagai diagnosis sindrom geriatri mulai dari yang paling rendah yaitu depresi pada 14,1% subjek hingga malnutrisi pada 80% subjek. Malnutrisi pada kanker merupakan masalah yang tinggi prevalensinya dan dikaitkan dengan berbagai penyebab langsung dan tidak langsung akibat kanker, namun seringkali tidak mendapat tata laksana khusus. Pada studi lain, didapatkan prevalensi depresi pada pasien kanker berusia lanjut berkisar 17-25%.<sup>4,5</sup>

Meskipun prevalensinya tampak rendah, pada penelitian ini depresi sesungguhnya merupakan masalah kesehatan yang seringkali sulit didiagnosis pada usia lanjut karena tampilannya yang tidak khas.<sup>9</sup> Pasien seringkali mengelak saat ditanya menggunakan kuesioner terstandar.<sup>10</sup> Hal ini menyebabkan depresi biasanya jarang ditata laksana, padahal dapat menyebabkan kepatuhan pengobatan yang buruk dan penurunan kualitas hidup.

Gangguan status fungsional dapat memprediksi efek samping terapi dan berhubungan dengan toksisitas serta penurunan *survival* pasien kanker. Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 17,6% subjek yang mengalami ketergantungan ringan-sedang, sedangkan sebagian besar lainnya mandiri. Status fungsional harus dinilai secara khusus pada beberapa keganasan spesifik. Kanker paru misalnya, faktor prognostik yang menggambarkan kesintasan rendah adalah status fungsional yang rendah. Pada limfoma, status fungsional yang buruk juga



merupakan prediktor kematian dini.

Polifarmasi, yang pada penelitian ini prevalensinya cukup tinggi hingga mencapai 61,2%, juga dilaporkan berhubungan dengan status performans yang kurang, peningkatan mortalitas, dan risiko interaksi obat.<sup>11-13</sup> Oleh karena itu, evaluasi jumlah dan indikasi obat menjadi sangat penting untuk dilakukan secara rutin, baik oleh klinisi sendiri ataupun bekerja sama dengan ahli farmasi.

Pada populasi usia lanjut, seringkali terjadi penurunan cadangan fisiologis yang mengakibatkan sindrom *frailty*. Sindrom *frailty* adalah suatu keadaan yang menunjukkan kemampuan adaptasi yang buruk setelah seorang usia lanjut mengalami stresor akut, misalnya infeksi atau keadaan akut lain. Kondisi tersebut akan meningkatkan risiko populasi usia lanjut untuk mengalami luaran kesehatan yang buruk, misalnya jatuh, delirium, disabilitas, dan kematian.<sup>14</sup> Pada penelitian ini, sebanyak 40% subjek mengalami *frailty*. Sebuah *systematic review* melaporkan prevalensi *frailty* pada pasien yang mengalami kanker mencapai 42%,<sup>15</sup> sedangkan pada kelompok pasien yang menjalani kemoterapi, prevalensi *frailty* mencapai 26,1%.<sup>16</sup>

*Comprehensive Geriatric Assesment* (CGA) merupakan metode penilaian multidisiplin untuk mengevaluasi akibat dari perubahan terkait proses menua yang fisiologis, berdasarkan usia kronologis yang dapat memengaruhi derajat kesehatan usia lanjut. Metode penilaian ini terdiri dari beberapa instrumen penilaian yang meliputi status fungsional, status kognitif, komorbiditas, polifarmasi, masalah psikososial, dan masalah nutrisi yang semuanya sangat berperan menentukan luaran pada pasien usia lanjut dengan keganasan. Bila dilakukan oleh orang yang terlatih dan didiskusikan dengan ahli onkologi, hasil CGA yang digabungkan dengan jenis tumor, stadium, patofisiologi, prognosis, maka dapat diambil keputusan bersama dengan keluarga mengenai pilihan terapi yang diperlukan.<sup>17-18</sup>

Penelitian ini adalah penelitian pertama di Indonesia mengenai sindrom geriatri pada pasien usia lanjut pra kemoterapi. Hasil penelitian ini dapat memberikan tambahan data mengenai penyulit yang potensial timbul bila tidak diantisipasi secara khusus pada populasi ini. Keterbatasan penelitian ini adalah populasi terjangkau merupakan pasien rumah sakit tersier, sehingga generalisasi hasil penelitian mungkin hanya dapat dilakukan di rumah sakit tipe A atau rumah sakit tersier lainnya.

## SIMPULAN

Prevalensi berbagai diagnosis sindrom geriatri pada

pasien usia lanjut pra kemoterapi cukup tinggi. Hampir seperempat dari populasi ini memiliki lebih dari 3 diagnosis sindrom geriatri. Tingginya prevalensi sindrom geriatri pada penelitian ini menunjukkan pentingnya asesmen geriatri pra kemoterapi. Hal tersebut penting untuk menentukan pasien dengan risiko efek samping yang lebih berat sekaligus mengidentifikasi berbagai masalah non-kanker lain yang harus ditata laksana bersamaan. Dengan demikian, hasil kemoterapi dan kualitas hidup pasien kanker berusia lanjut menjadi lebih baik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. Estimated number of deaths for the four major cancers by sex and age group. Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2017. p.1–2.
2. Kementerian Kesehatan RI. Hasil utama RISKESDAS 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018.
3. Inouye S, Studenski S, Tinetti M, Kuchel G. Geriatric syndromes: clinical, research and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):780-91.
4. Mohile S, Fan L, Reeve E, Jean-Pierre P, Mustian K, Peppone L. Association of cancer with geriatric syndromes in older medicare beneficiaries. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1458-64.
5. Limpawattana P, Phimson K, Sookprasert S, Sirthanaphol W, Chindaprasit J. Prevalence of geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving chemotherapy. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2020;2020:9347804.
6. Huang CC, Lee LD, Yang DC, Shih HI, Sun YC, Chang CM. Association between geriatric syndromes and mortality in community dwelling elderly: results of a national longitudinal study in Taiwan. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(3):246-51.
7. Djedi D, Bouzidi K. Use of comprehensive geriatric assessment parameters to predict a chemotherapy toxicity in elderly patients with colorectal cancer: a prospective monocenter study. *Ann Oncol*. 2012;23:221.
8. Koroukian SM, Murray P, Madigan E. Comorbidity, disability and geriatric syndromes in elderly patients receiving home health care. *J Clin Oncol*. 2006;24:2304-10.
9. Allan C, Valkanova V, Ebmeier K. Depression in older people is underdiagnosed. *Practitioner*. 2014;258(1771):19-22.
10. Saracino R, Weinberger M, Roth A, Hurria A, Nelson C. Assessing depression in a geriatric cancer population. *Psychooncology*. 2017;26(10):1484-90.
11. Rostoft S. Integration of geriatric assessment in the care of patients with gastrointestinal malignancies. *Visc Med*. 2017;33(4):275–80.
12. Kalsi T, Babic-Illman G, Ross PJ, Maisey NR, Hughes S, Fields P, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1435–44.
13. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595–603.
14. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381(9868):752-62.
15. Handfort C, Clegg A, Young C. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1091-1101.
16. Runzer CF. Frailty and vulnerability as predictors of chemotherapy toxicity in Peru older adults. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(9):966-72.
17. Torres C, Hsu T. Comprehensive geriatric assessment in the older adult with cancer: a review. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4-5):330-9.
18. Feliu J, Heredia SV, Girones R. Can we avoid the toxicity of chemotherapy in elder cancer patients? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;131:16-23.

9-30-2022

## Lactate/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis Study

Fahri Ahmad Baihaqi

*RSUD Serui, Kabupaten Kepulauan Yapen, Papua, fahribaihaqi@gmail.com*

Dinda Olinda Delarosa

*RSUP dr. Sitanala, Tangerang, Banten*

Rezki Ramadhan

*Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Baihaqi, Fahri Ahmad; Delarosa, Dinda Olinda; and Ramadhan, Rezki (2022) "Lactate/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis Study," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 3, Article 4.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i3.718

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss3/4>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# Rasio Laktat/Albumin sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien dengan Sepsis dan Syok Sepsis: Studi Meta-Analisis

## *Lactate/Albumin Ratio as a Predictor of Mortality in Patients with Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis Study*

Fahri Ahmad Baihaqi<sup>1</sup>, Dinda Olinda Delarosa<sup>2</sup>, Rezki Ramadhan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>RSUD Serui, Kabupaten Kepulauan Yapen, Papua

<sup>2</sup>RSUP dr. Sitanala, Tangerang, Banten

<sup>3</sup>Fakultas Kedokteran Universitas YARSI, Jakarta

Korespondensi:

Fahri Ahmad Baihaqi, RSUD Serui, Jln. Wainakawini, Serui, Kabupaten Kepulauan Yapen, Papua. Email: fahribaihaqi@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Rasio laktat/albumin merupakan suatu penanda inflamasi yang telah banyak digunakan dan disarankan sebagai prediktor mortalitas pasien dengan sepsis dan syok sepsis. Namun demikian, hasil yang didapatkan inkonsisten. Meta-analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi apakah nilai prognostik rasio laktat/albumin dapat digunakan sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis.

**Metode.** Protokol penelitian didaftarkan dengan PROSPERO (CRD42021286242). Pencarian literatur dilakukan menggunakan PubMed, Ovid EMBASE, Ovid MEDLINE, SCOPUS, dan Web of Sciences untuk menelusuri seluruh studi yang mengevaluasi hubungan antara rasio laktat/albumin dengan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Meta-analisis dilakukan untuk menyintesis *standardized mean difference* (SMD) gabungan rasio laktat/albumin dan *odds ratio* (OR) gabungan antara rasio laktat/albumin dan mortalitas dengan interval kepercayaan (IK) 95%. Heterogenitas dinilai menggunakan  $I^2$ . Penilaian bias publikasi dilakukan secara kuantitatif dengan uji Egger. Analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak Stata versi 16.

**Hasil.** Sebanyak tujuh studi ( $n=10.264$  pasien) diidentifikasi dan diikutsertakan dalam meta-analisis. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa pasien sepsis dan syok sepsis yang meninggal memiliki rerata rasio laktat/albumin yang lebih tinggi dibandingkan pada pasien yang hidup (*random-effects model*; SMD 1,47; IK 95% 0,91-2,04;  $p < 0,001$ ). Selain itu, rasio laktat/albumin yang tinggi berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis (*fixed-effects model*; OR 1,49 (IK 95% 1,37-1,62);  $p < 0,001$ ).

**Kesimpulan.** Rasio laktat/albumin yang tinggi berhubungan dengan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis sehingga rasio laktat/albumin dapat dipertimbangkan untuk digunakan sebagai penanda prediktor dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis.

**Kata Kunci:** Meta-analisis, mortalitas, rasio laktat/albumin, sepsis, syok sepsis.

### ABSTRACT

**Introduction.** The lactate/albumin ratio is an inflammatory biomarker that has been widely used and suggested as a predictor of mortality in patients with sepsis and septic shock. However, the results are inconsistent. This meta-analysis aimed to evaluate the prognostic value of lactate/albumin ratio as a predictor of mortality in patients with sepsis and septic shock.

**Methods.** The study protocol was registered with PROSPERO (CRD42021286242). A literature search was performed using PubMed, Ovid EMBASE, Ovid MEDLINE, SCOPUS, and Web of Sciences to find all studies evaluating the association between lactate/albumin ratio and mortality in patients with sepsis and septic shock. Meta-analysis was performed to synthesize the overall Standardized Mean Difference (SMD) of the lactate/albumin ratio and the pooled Odds Ratio (OR) for mortality with 95% confidence intervals (95% CI). Heterogeneity was assessed using  $I^2$ . Publication bias was assessed quantitatively with Egger's test. Analysis was performed using Stata version 16.

**Results.** Seven studies ( $n=10,264$  patients) were included in the meta-analysis. The meta-analysis results showed that non-survivor had a higher lactate/albumin ratio than survivor (*random-effects model*; SMD 1.47; 95% CI 0.91-2.04;  $p < 0.001$ ). Higher lactate/albumin ratio was associated with an increased mortality in sepsis and septic shock patients (*fixed-effects model*; OR 1.49 (95% CI 1.37-1.62);  $p < 0.001$ ).

**Conclusions.** High lactate/albumin ratio was associated with mortality in sepsis and septic shock patients. Thus, lactate/albumin ratio can be used as a predictor biomarker in predicting mortality for sepsis and septic shock patients.

**Keywords:** Lactate/albumin ratio, meta-analysis, mortality, sepsis, septic shock.

## PENDAHULUAN

Sepsis merupakan penyakit dengan prognosis yang buruk dan menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di negara maju maupun negara berkembang. Meskipun telah terdapat kemajuan dalam pengobatan sepsis dalam beberapa dekade terakhir, tetapi penyakit ini menyebabkan sekitar delapan juta kematian setiap tahun di seluruh dunia dengan angka mortalitas yang tinggi sekitar 30% pada sepsis hingga 50% pada syok sepsis.<sup>1-3</sup> Identifikasi diagnosis sepsis yang terlambat dan tata laksana yang tidak optimal merupakan salah satu penyebab tingginya angka kematian pada sepsis.<sup>3</sup> Meskipun telah banyak penanda klinis yang telah diteliti untuk memprediksi mortalitas pada sepsis dan syok sepsis,<sup>4,5</sup> tetapi hanya sedikit yang saat ini diimplementasikan dalam praktik klinis karena kompleksitas dan heterogenitas dari sepsis.<sup>6</sup> Oleh karena itu, identifikasi penanda prediktif yang mampu memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis merupakan hal yang sangat dibutuhkan untuk memperbaiki prognosis pasien.<sup>6,7</sup>

Di antara penanda yang banyak digunakan, telah diketahui bahwa laktat dan albumin memiliki hubungan dengan mortalitas pada sepsis dan syok sepsis.<sup>8</sup> Rhodes, dkk.<sup>9</sup> melaporkan bahwa kadar laktat yang tinggi berhubungan dengan derajat keparahan dan mortalitas pada pasien sepsis. Albumin adalah protein fase akut negatif, yaitu protein yang konsentrasinya menurun sebagai respons terhadap inflamasi.<sup>10</sup> Inflamasi akibat sepsis dapat mengganggu permeabilitas vaskular sehingga menyebabkan kebocoran dan albumin keluar dari kompartemen intravaskular sehingga menyebabkan penurunan albumin.<sup>11</sup> Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan albumin berhubungan dengan mortalitas pada pasien sepsis.<sup>12,13</sup>

Beberapa faktor lain selain sepsis juga dapat memengaruhi kadar laktat dan albumin. Kadar laktat dapat dipengaruhi oleh berbagai kondisi seperti penurunan eliminasi laktat akibat gangguan ginjal atau hati dan peningkatan glikolisis.<sup>14</sup> Selain itu, kadar laktat juga dapat dipengaruhi oleh penggunaan obat jenis tertentu.<sup>15</sup> Kadar albumin juga dipengaruhi oleh status nutrisi, inflamasi kronis, dan gangguan hati.<sup>16</sup> Dengan demikian, memprediksi mortalitas dengan hanya menggunakan kadar laktat atau albumin saja mungkin memiliki keterbatasan. Oleh karena itu, kombinasi laktat dan albumin sebagai rasio laktat/albumin dinilai sebagai prediktor yang lebih baik karena kombinasi kedua parameter tersebut dapat meningkatkan nilai prediktif dibandingkan dengan laktat atau albumin saja.<sup>17,18</sup>

Sistem scoring telah banyak digunakan dalam

mengevaluasi tingkat keparahan penyakit dan prognosis pasien dengan sepsis dan syok sepsis, seperti skor *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation 2* (APACHE-2) atau *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA). Erdogan, dkk.<sup>7</sup> melaporkan bahwa rasio laktat/albumin memiliki nilai prediktif yang tidak jauh berbeda dengan skor APACHE-2 dan SOFA dalam memprediksi mortalitas pasien dengan sepsis atau syok sepsis. Oleh karena itu, rasio laktat/albumin mungkin dapat digunakan sebagai prediktor alternatif dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis jika sistem scoring tersebut tidak dapat dilakukan. Selain itu, penanda ini memiliki beberapa kelebihan yaitu dapat dilakukan dengan cepat, murah, praktis, dan dapat digunakan pada pasien sepsis dan syok sepsis dengan gangguan ginjal atau hati. Hal tersebut membuat penanda ini menarik untuk diimplementasikan dalam praktik klinis.<sup>7,19</sup>

Beberapa studi telah mengevaluasi peran rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Namun, terdapat inkonsistensi pada hasil penelitian-penelitian tersebut, yaitu beberapa penelitian menunjukkan bahwa rasio laktat-albumin merupakan penanda prediktor mortalitas pada pasien sepsis atau syok sepsis, tetapi penelitian lain menunjukkan hasil yang bertentangan.<sup>20-22</sup> Secara umum, terjadinya perbedaan hasil antarstudi tersebut dikaitkan dengan beberapa faktor, seperti perbedaan *cut-off* rasio laktat/albumin, karakteristik sampel, ukuran sampel, dan parameter perancu lainnya. Oleh karena itu, perlu dilakukan meta-analisis untuk mendapatkan suatu kesimpulan dari beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dengan jumlah subjek yang lebih besar.

Meta-analisis ini bertujuan untuk mengevaluasi peran rasio laktat/albumin sebagai prediktor dalam memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Diharapkan hasil meta-analisis ini dapat membantu klinisi dalam mengidentifikasi pasien sepsis dengan risiko tinggi dan menentukan prognosis pada pasien sepsis dan syok sepsis. Dengan demikian, tata laksana yang tepat dan adekuat dapat diberikan sehingga dapat menurunkan angka mortalitas sepsis dan syok sepsis.

## METODE

Protokol penelitian ini dilakukan dan dilaporkan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Protokol penelitian ini telah terdaftar di PROSPERO (CRD42021286242). Persetujuan komite etik tidak diperlukan untuk penelitian ini karena penelitian ini merupakan tinjauan terhadap literatur yang telah diterbitkan.

Pencarian literatur secara sistematis dilakukan pada 9 Oktober 2021 oleh tiga *reviewer* menggunakan *database* elektronik, yaitu *PubMed*, *Ovid EMBASE*, *Ovid MEDLINE*, *SCOPUS*, dan *Web of Sciences*. Pencarian literatur menggunakan *PubMed* dengan kata kunci ((*Sepsis*) OR (*Septic Shock*) OR (*Septic*)) AND ((*lactate albumin ratio*) OR (*lactate/albumin ratio*) OR (*lactate-to-albumin ratio*)) AND ((*Mortality*) OR (*Death*) OR (*Non-survivor*)) dan *Ovid EMBASE*, *Ovid MEDLINE*, *SCOPUS*, dan *Web of Sciences* dengan kata kunci “*Sepsis*” OR “*Septic shock*” OR “*Septic*” AND “*Lactate/albumin ratio*” OR “*Lactate-to-albumin ratio*” OR “*L/A ratio*” AND “*Mortality*” OR “*Death*” OR “*Non-survivor*”. Pencarian dilakukan terhadap seluruh studi dengan bahasa Inggris yang diterbitkan sejak 1 Januari 2011 hingga 9 Oktober 2021. Selain itu, pencarian secara manual dengan teknik sitasi *forward tracing* dan *backward tracing* dari studi yang relevan juga dilakukan untuk mendapatkan artikel tambahan.

Studi dipilih berdasarkan pedoman PRISMA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi: (1) studi prospektif atau retrospektif, (2) studi yang mengevaluasi peran rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas pada pasien dengan sepsis atau syok sepsis, (3) studi yang mencantumkan informasi nilai rasio laktat/albumin, (4) studi yang diterbitkan dalam bahasa Inggris. Sedangkan, kriteria eksklusi meliputi: (1) studi yang melibatkan neonatus atau pediatrik, (2) duplikat, (3) buku, surat non-penelitian, abstrak konferensi, korespondensi, artikel ulasan, editorial, atau komentar. Seluruh artikel yang diperoleh dari pencarian literatur diekspor ke manajer referensi *EndNote* 20. Setelah artikel duplikasi dieklusi, tiga *reviewer* melakukan penyaringan judul dan abstrak terhadap artikel yang tersisa. Kemudian, artikel yang tersisa disaring untuk teks lengkapnya berdasarkan kriteria kelayakan.

Data dari studi yang diikutsertakan diekstraksi oleh dua *reviewer*. Data ini meliputi: nama penulis pertama, tahun publikasi, lokasi penelitian, desain penelitian, jumlah sampel meninggal dan hidup, luaran, dan rerata [simpang baku (SB)] atau median [rentang interkuartil (RIK)] rasio laktat/albumin. Selain itu, untuk studi yang melakukan analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC), kami mengekstrak data berikut: nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin, spesifisitas, sensitivitas, dan *Area Under the Curve* (AUC). Kualitas setiap studi dinilai dengan skor *Newcastle Ottawa Scale* (NOS) oleh dua *reviewer*. Studi dengan skor  $\geq 7$  dianggap memiliki risiko bias yang rendah, skor 4-6 memiliki risiko bias yang tinggi, dan skor  $< 4$  sebagai risiko bias yang sangat tinggi.<sup>23</sup> Perbedaan pada skor penilaian diselesaikan dengan diskusi untuk mencapai

kesepakatan.

Penilaian bias publikasi pada penelitian ini dilakukan secara kuantitatif dengan uji Egger oleh karena *funnel plots* tidak dapat digunakan ketika studi yang diikutsertakan kurang dari 10.<sup>24</sup> Uji Egger dinilai sebagai metode yang lebih objektif untuk mengidentifikasi bias publikasi dibandingkan *funnel plots* yang subjektif.<sup>25</sup> Bias publikasi muncul jika uji Egger menghasilkan nilai  $p < 0,1$ .<sup>26</sup>

Analisis statistik dilakukan dengan *Stata* versi 16. Variabel kontinu yang dilaporkan sebagai median dengan rentang interkuartil (RIK) diubah terlebih dahulu menjadi rerata dan simpangan baku (SB) sebelum dilakukan analisis menggunakan metode konversi oleh Hozo, dkk.<sup>27</sup> *Standardized Mean Difference* (SMD) digunakan untuk mengakomodasi perbedaan dalam teknik pengukuran rasio laktat/albumin di berbagai studi. Dalam penelitian ini, SMD dan interval kepercayaan 95% (IK 95%) digunakan untuk mengevaluasi perbedaan rerata rasio laktat/albumin di antara subjek di berbagai studi. *Odds Ratio* (OR) dan IK 95% digunakan untuk memperkirakan nilai prognostik rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas secara kuantitatif pada pasien sepsis atau syok sepsis, dengan nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan secara statistik.

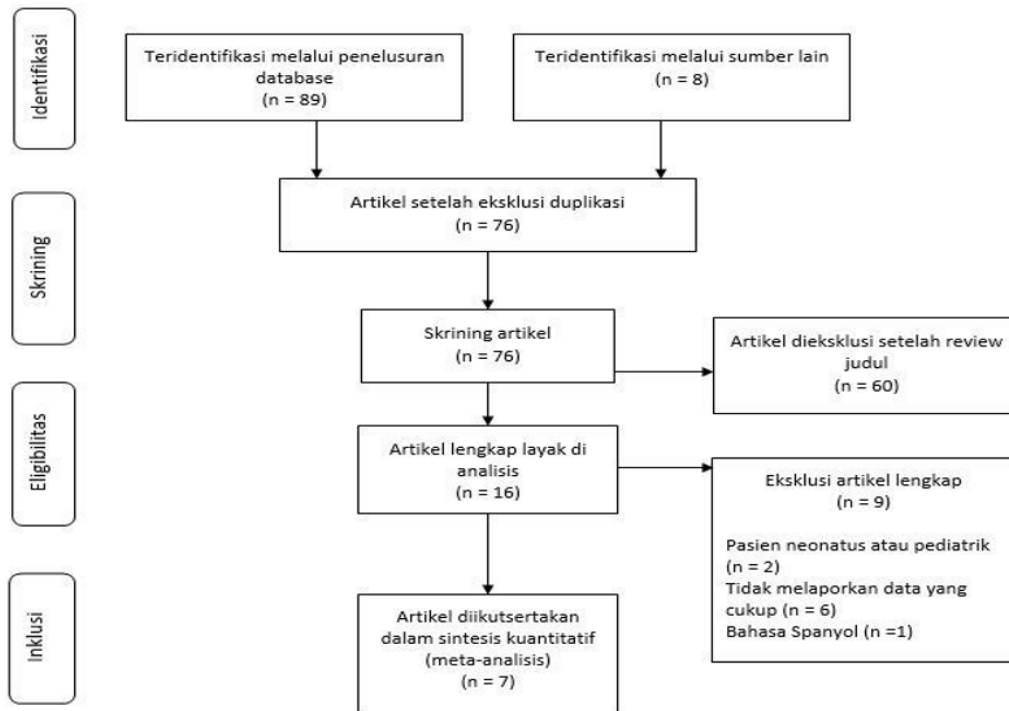
Nilai *I-squared* ( $I^2$ )  $> 50\%$  atau nilai  $p < 0,05$  menunjukkan heterogenitas yang signifikan secara statistik.<sup>28</sup> Penggunaan model analisis *fixed-effect model* atau *random-effect model* ditentukan berdasarkan hasil uji heterogenitas. Dalam penelitian ini, untuk memperoleh nilai gabungan SMD dan OR digunakan *random-effect model* (metode DerSimonian-Laird) jika  $I^2 \geq 50\%$  atau nilai  $p < 0,05$ , sedangkan *fixed-effect model* (metode Mantel-Haenszel) digunakan jika  $I^2 < 50\%$  atau nilai  $p > 0,05$ .

## HASIL

Terdapat 89 artikel yang teridentifikasi dari pencarian *database* elektronik dan delapan artikel tambahan yang teridentifikasi dari pencarian melalui sumber lain. Setelah mengeklusi artikel duplikat, dilakukan skrining judul dan abstrak terhadap 76 artikel. Hasil akhir didapatkan tujuh artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan diikutsertakan dalam meta-analisis. Deskripsi hasil pencarian, ulasan, dan alasan eksklusi disajikan pada Gambar 1.

Meta-analisis ini mengikutsertakan tujuh studi yang terdiri dari 10.264 pasien yang di antaranya terdapat 2.795 pasien yang meninggal.<sup>18,20,21,29-32</sup> Lima studi merupakan studi retrospektif,<sup>18,20,21,29,32</sup> sedangkan dua studi merupakan studi prospektif.<sup>30,31</sup> Empat studi melakukan pengukuran rasio laktat/albumin pada saat waktu masuk rumah sakit,<sup>18,20,21,32</sup> sedangkan tiga studi mengukur rasio laktat/albumin pada saat masuk ICU.<sup>29-31</sup> Skor *Newcastle Ottawa*





Gambar 1. Diagram alir PRISMA

Tabel 1. Karakteristik studi yang diikutsertakan

| Studi                         | Tahun | Lokasi studi    | Jenis studi  | Kelompok  | Sampel (n) | Rasio laktat/albumin , Rerata (SB) atau median (RIK) | Luaran     | Skor NOS |
|-------------------------------|-------|-----------------|--------------|-----------|------------|------------------------------------------------------|------------|----------|
| Bou Chebl, dkk. <sup>18</sup> | 2020  | Lebanon         | Retrospektif | Hidup     | 575        | 1,20 (1,03)                                          | Mortalitas | 7        |
|                               |       |                 |              | Meninggal | 806        | 1,93 (1,63)                                          |            |          |
| Cakir, dkk. <sup>29</sup>     | 2021  | Turki           | Retrospektif | Hidup     | 651        | 0,44 (0,10–2,45)                                     | Mortalitas | 8        |
|                               |       |                 |              | Meninggal | 485        | 1,27 (0,35–5,82)                                     |            |          |
| Gharipour, dkk. <sup>20</sup> | 2020  | Amerika Serikat | Retrospektif | Hidup     | 5364       | 0,8 (0,6)                                            | Mortalitas | 7        |
|                               |       |                 |              | Meninggal | 1050       | 1,5 (1,4)                                            |            |          |
| Makram, dkk. <sup>30</sup>    | 2020  | Mesir           | Prospektif   | Hidup     | 50         | 17,01 (6,77)                                         | Mortalitas | 5        |
|                               |       |                 |              | Meninggal | 50         | 42,09 (23,60)                                        |            |          |
| Mishra, dkk. <sup>31</sup>    | 2018  | India           | Prospektif   | Hidup     | 46         | 1,67 (0,24)                                          | Mortalitas | 7        |
|                               |       |                 |              | Meninggal | 34         | 2,46 (0,34)                                          |            |          |
| Shin, dkk. <sup>21</sup>      | 2018  | Korea Selatan   | Retrospektif | Hidup     | 733        | 1,0 (0,6-1,7)                                        | Mortalitas | 8        |
|                               |       |                 |              | Meninggal | 213        | 1,7 (1-3,0)                                          |            |          |
| Yucel, dkk. <sup>32</sup>     | 2021  | Turki           | Retrospektif | Hidup     | 50         | 0,86 (1,19)                                          | Mortalitas | 4        |
|                               |       |                 |              | Meninggal | 157        | 1,61 (1,64)                                          |            |          |

RIK= rentang interkuartil; SB= simpangan baku; NOS= Newcastle Ottawa Scale

Scale (NOS) berkisar antara 4-8, berdasarkan hasil skor tersebut teridentifikasi bahwa terdapat dua studi memiliki risiko bias yang tinggi,<sup>30,32</sup> sedangkan lima studi memiliki risiko bias yang rendah.<sup>18,20,21,29,31</sup> Terdapat tiga studi yang melakukan analisis regresi logistik dan melaporkan nilai OR antara rasio laktat/albumin dan mortalitas pada pasien sepsis atau syok sepsis.<sup>18,21,29</sup> Seluruh studi menunjukkan bahwa kelompok pasien yang meninggal memiliki rerata rasio laktat/albumin yang lebih tinggi dibandingkan kelompok pasien yang hidup. Karakteristik dari studi yang diikutsertakan ditunjukkan pada Tabel 1.

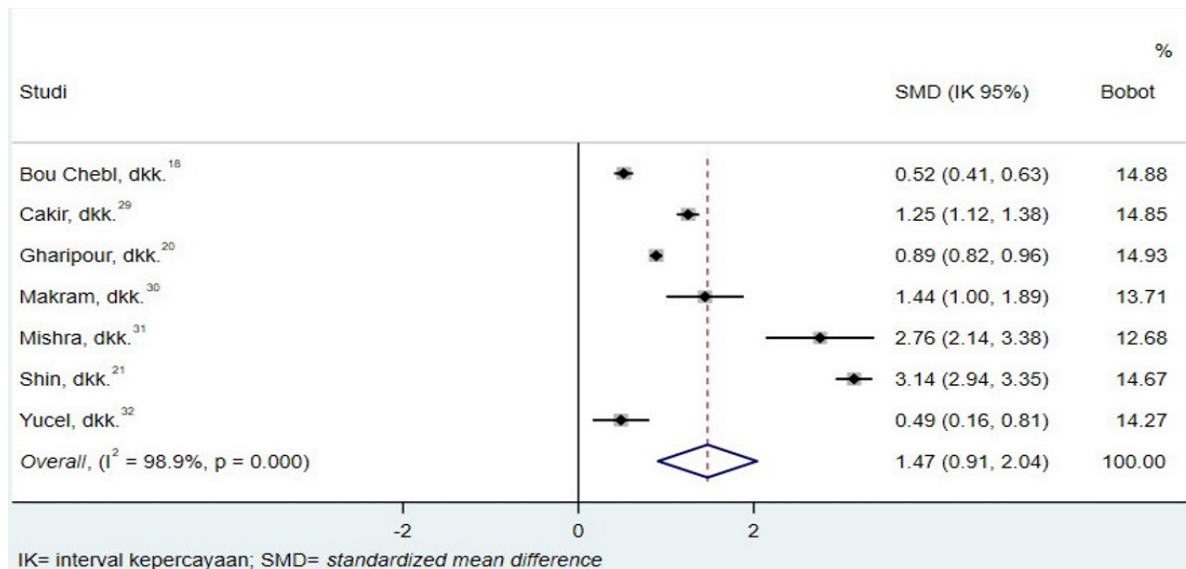
Lima dari tujuh studi yang diikutsertakan melakukan analisis ROC untuk menetapkan nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas. Dalam menentukan nilai *cut-off* optimal, lima studi menggunakan berbagai nilai *cut-off* yang bervariasi dengan rentang antara 0,71 hingga 1,32 untuk memprediksi mortalitas.<sup>18,20,21,29,32</sup> Nilai *cut-off* optimal, AUC, sensitivitas, dan spesifisitas dari kelima studi disajikan pada Tabel 2.

Tujuh studi yang terdiri dari 10.264 pasien dengan sepsis dan syok sepsis mengevaluasi perbandingan rasio laktat/albumin antara pasien yang meninggal dengan

Tabel 2. Studi yang melakukan analisis ROC

| Studi                         | Luaran     | Nilai <i>cut-off</i> optimal rasio laktat/albumin | AUC  | IK 95%    | Sensitivitas (%) | Spesifisitas (%) |
|-------------------------------|------------|---------------------------------------------------|------|-----------|------------------|------------------|
| Bou Chebl, dkk. <sup>18</sup> | Mortalitas | 1,22                                              | 0,67 | 0,63–0,70 | 59               | 62               |
| Cakir, dkk. <sup>29</sup>     | Mortalitas | 0,71                                              | 0,86 | 0,84–0,88 | 89               | 78               |
| Gharipour, dkk. <sup>20</sup> | Mortalitas | 1,01                                              | 0,69 | 0,67–0,70 | 47               | 78               |
| Shin, dkk. <sup>21</sup>      | Mortalitas | 1,32                                              | 0,69 | 0,64–0,73 | 66               | 62               |
| Yucel, dkk. <sup>32</sup>     | Mortalitas | 0,77                                              | 0,69 | 0,60–0,77 | 66               | 58               |

AUC= area under the curve; IK= interval kepercayaan



Gambar 2. Forest plot rasio laktat/albumin pada pasien sepsis dan syok sepsis yang meninggal dan hidup

pasien yang hidup.<sup>18,20,21,29-32</sup> Hasil meta-analisis yang mengevaluasi rerata rasio laktat/albumin antara pasien sepsis dan syok sepsis yang meninggal dengan pasien yang hidup disajikan dalam bentuk *forest plot* pada Gambar 2. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa pasien yang meninggal memiliki rerata rasio laktat/albumin yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang hidup dengan SMD gabungan sebesar 1,47 (*random-effects model*; IK 95%=0,91-2,04;  $p < 0,001$ ). Hasil uji heterogenitas menunjukkan  $I^2$  98,9% dengan nilai  $p < 0,001$  yang menunjukkan bahwa variasi antarpemeriksaan ini adalah heterogen (bervariasi). Hasil uji Egger menunjukkan tidak ada bias publikasi ( $p=0,128$ ).

Tiga studi yang terdiri dari 3.463 pasien mengevaluasi nilai prognostik rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis atau syok sepsis.<sup>18,21,29</sup> Hasil meta-analisis yang mengevaluasi hubungan antara rasio laktat/albumin dan mortalitas pada pasien sepsis atau syok sepsis disajikan dalam bentuk *forest plot* pada Gambar 3. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa rasio laktat/albumin yang tinggi berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis dengan OR gabungan sebesar 1,49 (IK 95% 1,37-1,62;  $p < 0,001$ ). Hasil uji heterogenitas menunjukkan  $I^2$  sebesar 0,0%

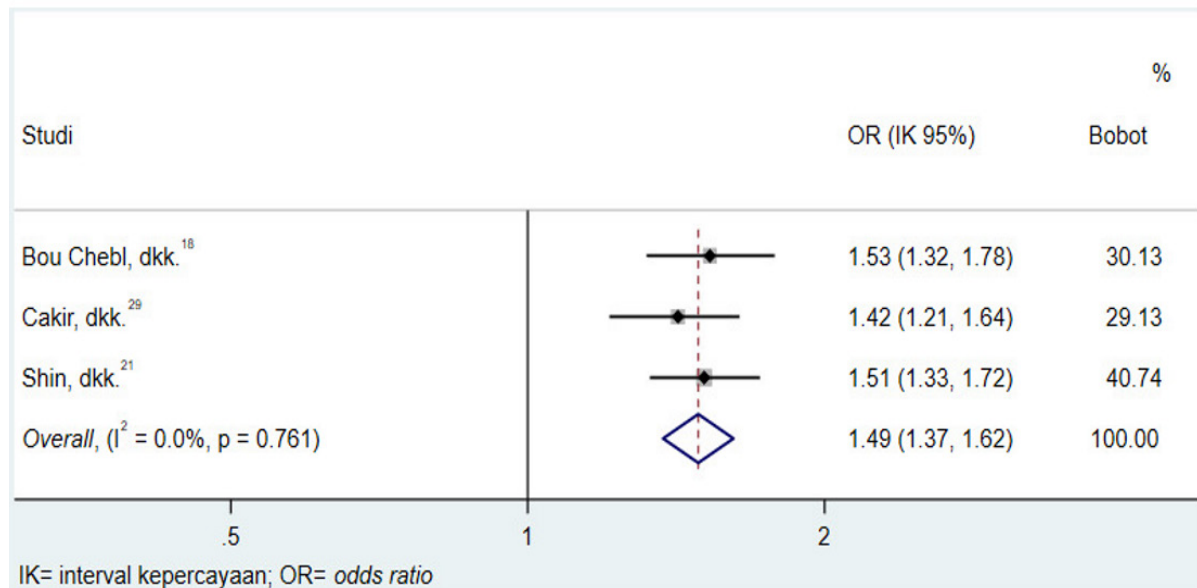
dengan nilai  $p=0,761$ , sehingga hal ini menunjukkan bahwa tidak ditemukan heterogenitas di antara studi yang diikutsertakan. Uji Egger juga menunjukkan tidak ada bias publikasi ( $p=0,997$ ).

## DISKUSI

Dengan kejadian kasus sepsis dan syok sepsis yang masih terus meningkat dan angka mortalitas yang masih tinggi, banyak hal yang harus dilakukan untuk mengatasi hal tersebut. Salah satu cara yang dapat dilakukan adalah dengan melakukan identifikasi dan memprediksi mortalitas secara dini pada pasien sepsis dan syok sepsis dengan risiko tinggi. Jika mortalitas pada pasien dengan sepsis dan syok sepsis dapat diprediksi secara dini, maka tata laksana yang adekuat dapat dilakukan dan diharapkan dapat menurunkan angka mortalitas.<sup>3</sup>

Sistem penilaian seperti skor APACHE II dan SOFA memang telah diimplementasikan dalam praktik klinis untuk menilai derajat keparahan dan prognosis pada pasien sepsis dan syok sepsis.<sup>7</sup> Namun, kedua sistem penilaian tersebut memiliki keterbatasan, salah satunya adalah tidak dapat diimplementasikan pada fasilitas kesehatan dengan sumber daya medis yang terbatas. Hal ini mengingat keduanya sangat bergantung pada





Gambar 3. Forest plot hubungan antara rasio laktat/albumin dan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis

pemeriksaan laboratorium lanjutan, seperti pemeriksaan elektrolit serum dan pH arteri. Oleh karena itu, dibutuhkan penanda prediktif alternatif yang lebih sederhana yang mampu memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis, salah satu penanda tersebut adalah rasio laktat/albumin.

Beberapa penelitian telah menyelidiki kegunaan rasio laktat/albumin sebagai penanda prognostik mortalitas pada sepsis.<sup>18,21,22,29</sup> Namun, hasil tersebut tidak konsisten karena tidak semua studi memberikan hasil yang sama. Studi oleh Rahajeng, dkk.<sup>22</sup> menunjukkan bahwa rasio laktat/albumin tidak dapat dijadikan sebagai prediktor mortalitas pada sepsis dan syok sepsis. Perbedaan hasil penelitian bisa terjadi karena beberapa penyebab, seperti perbedaan *cut-off* rasio laktat/albumin yang digunakan, sebab hingga saat ini belum ada konsensus untuk menetapkan nilai *cut-off* yang optimal, waktu pengambilan sampel, nilai referensi standar, jumlah sampel yang diikutsertakan, jenis studi, lokasi studi, karakteristik pasien meliputi usia, ras, dan jenis kelamin, komorbiditas pasien, dan derajat keparahan infeksi.<sup>22,29</sup>

Kami melakukan meta-analisis terhadap tujuh studi yang mengevaluasi peran rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas pasien dengan sepsis dan syok sepsis. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa rerata rasio laktat/albumin pada pasien sepsis atau syok sepsis yang meninggal lebih tinggi dibandingkan pasien yang hidup dan terdapat hubungan yang signifikan antara rasio laktat/albumin yang meningkat dengan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Hasil ini menunjukkan bahwa rasio laktat/albumin dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis.

Pada keadaan sepsis dan syok sepsis, terjadi peningkatan kadar laktat yang disebabkan karena peningkatan metabolisme anaerob akibat perfusi jaringan yang tidak adekuat dan gangguan proses glukoneogenesis.<sup>33</sup> Selain itu, peningkatan kadar laktat pada sepsis juga dapat disebabkan karena stimulasi katekolamin yang berlebihan sehingga meningkatkan aktivitas enzim Na-K-ATPase. Hal tersebut menyebabkan peningkatan produksi piruvat sehingga terjadi peningkatan kadar laktat.<sup>34</sup> Mikkelsen, dkk.<sup>35</sup> dan Oh, dkk.<sup>36</sup> melaporkan bahwa peningkatan kadar laktat berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien syok sepsis.

Pengukuran kadar laktat tunggal memiliki beberapa keterbatasan. Kadar laktat dapat meningkat karena peningkatan produksi laktat, penurunan clearance laktat, atau kombinasi dari kedua faktor tersebut.<sup>15</sup> Kadar laktat yang tinggi dapat disebabkan oleh beberapa kondisi lain, termasuk trauma, luka bakar, henti jantung, ketoasidosis diabetikum, penggunaan metformin, kejang, gangguan hati, defisiensi tiamin, gangguan ginjal, aktivitas otot yang berlebihan, dan inhalasi asap.<sup>20</sup> Oleh karena itu, pengukuran laktat tunggal memiliki keterbatasan dan sulit mengandalkan kadar laktat tunggal untuk prognostik.<sup>18</sup>

Selain laktat, kadar albumin juga dapat menjadi indikator inflamasi sistemik.<sup>37</sup> Arnau-Barrés, dkk.<sup>38</sup> dan Artero, dkk.<sup>39</sup> menunjukkan bahwa albumin adalah penanda prediktor mortalitas pada pasien sepsis. Magnussen, dkk.<sup>40</sup> melaporkan bahwa penurunan kadar albumin karena bakteremia dan infeksi berhubungan dengan prognosis yang buruk. Ada beberapa mekanisme yang menjelaskan bagaimana hipoalbuminemia berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien

dengan sepsis. Pada sepsis terjadi pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan, sitokin seperti interleukin dan TNF- $\alpha$  dapat menurunkan kadar albumin serum melalui berbagai mekanisme, seperti memodulasi ekspresi gen, katabolisme albumin, dan kebocoran kapiler.<sup>41,42</sup>

Sepsis menyebabkan kerusakan oksidatif, hipoksia, dan iskemia jaringan. Oleh karena target protein utama dari stres oksidatif adalah albumin, maka stres oksidatif akibat sepsis dapat menyebabkan peningkatan katabolisme albumin sehingga terjadi penurunan kadar albumin.<sup>43</sup> Seluruh mekanisme ini kemungkinan besar berkontribusi pada penurunan kadar albumin dan peran prognostik albumin pada pasien sepsis. Namun, penyakit kronis dan suplemen asam amino dapat memengaruhi kadar albumin. Albumin disintesis oleh hati, akibatnya gangguan pada hati dapat mengganggu sintesis albumin sehingga menurunkan kadar albumin. Karena kadar albumin dipengaruhi oleh berbagai faktor selain sepsis, maka penggunaan albumin tunggal sebagai prediktor mortalitas mungkin memiliki nilai prognostik yang terbatas.<sup>21</sup>

Oleh karena laktat dan albumin masing-masing mampu memprediksi mortalitas, maka kombinasi keduanya sebagai rasio laktat/albumin diharapkan dapat memberikan nilai prognostik yang lebih baik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa rasio laktat/albumin memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan kadar laktat atau albumin saja sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis atau syok sepsis.<sup>18,20,21,29-32</sup> Oleh karena itu, klinisi dapat mempertimbangkan untuk menggunakan rasio laktat/albumin dibandingkan laktat atau albumin saja sebagai prediktor mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis.

Meskipun sudah banyak studi yang mempublikasikan berbagai variasi nilai *cut-off* optimal untuk memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis, tetapi hingga kini belum ada konsensus yang menetapkan nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin untuk dapat diimplementasikan dalam praktik klinis, terutama untuk keadaan sepsis dan syok sepsis. Dalam menentukan nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin, lima studi menggunakan berbagai variasi nilai *cut-off* rasio laktat/albumin antara 0,71 hingga 1,32 untuk memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis (Tabel 2).

Terdapatnya variasi pada nilai *cut-off* optimal yang digunakan antara tiap studi yang diikutsertakan dalam meta-analisis ini. Namun, jumlah studi pada setiap nilai *cut-off* tidak cukup memadai untuk dapat dilakukan analisis subgrup dengan berbagai titik potong untuk menghasilkan nilai *cut-off* yang optimal. Variabilitas pada nilai *cut-off* ini mungkin disebabkan oleh beberapa faktor,

seperti perbedaan tempat perawatan (ICU atau IGD), jenis pengujian, waktu pengukuran laktat dan albumin, dan karakteristik pasien seperti usia, jenis kelamin, ras, dan komorbiditas pasien.

Dengan demikian, meta-analisis ini tidak dapat menentukan nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin untuk memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Menentukan nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin merupakan hal yang sangat penting agar penanda ini dapat digunakan dalam praktik klinis. Untuk itu, diperlukan studi prospektif lanjutan untuk mengidentifikasi dan memvalidasi nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin untuk memprediksi mortalitas.

Hasil meta-analisis kami menunjukkan terdapat heterogenitas yang signifikan pada nilai gabungan SMD. Upaya untuk mengidentifikasi sumber heterogenitas menggunakan meta-regresi tidak dapat dilakukan karena jumlah studi yang diikutsertakan dalam meta-analisis ini sedikit. Higgins, dkk.<sup>26</sup> melaporkan bahwa disarankan minimal terdapat sepuluh studi dalam meta-analisis agar dapat dilakukan meta-regresi. Oleh karena itu, meta-regresi tidak dapat dilakukan pada meta-analisis ini. Sumber heterogenitas dalam studi ini mungkin disebabkan oleh perbedaan karakteristik studi yang diikutsertakan dalam meta-analisis, yaitu klinis pasien (usia, jenis kelamin, dan komorbiditas), nilai *cut-off* yang digunakan antarstudi, lokasi studi, jenis studi, jumlah sampel, dan jumlah studi yang diikutsertakan sedikit.

Sepengetahuan kami, penelitian ini adalah penelitian meta-analisis pertama yang menggambarkan nilai prognostik rasio laktat/albumin sebagai prediktor dalam memprediksi mortalitas pada pasien dengan sepsis dan syok sepsis. Studi ini mempertimbangkan adanya inkonsistensi antara hasil penelitian-penelitian sebelumnya, yaitu terdapat perbedaan mengenai peran rasio laktat/albumin dalam memprediksi mortalitas pasien sepsis dan syok sepsis. Hasil meta-analisis ini mungkin dapat membantu klinisi untuk mempertimbangkan menggunakan rasio laktat/albumin sebagai penanda alternatif dalam mengidentifikasi pasien sepsis yang berisiko tinggi agar dapat memberikan tata laksana yang adekuat sehingga dapat menurunkan angka mortalitas pada sepsis dan syok sepsis.

Terdapat beberapa keterbatasan pada meta-analisis ini. Pertama, perlu dipertimbangkan terdapat risiko bias heterogenitas pada penelitian ini karena ditemukan heterogenitas yang signifikan di antara studi yang disertakan. Kedua, studi yang diikutsertakan dalam meta-analisis ini sedikit sehingga tidak cukup untuk melakukan analisis meta-regresi sehingga tidak mampu untuk mencari

penyebab heterogenitas. Ketiga, sebagian besar penelitian yang diikutsertakan dalam meta-analisis kami merupakan penelitian retrospektif sehingga risiko bias seleksi dan bias *recall* harus dipertimbangkan. Oleh karena itu, hasil penelitian ini harus diinterpretasikan dengan hati-hati karena beberapa keterbatasan dalam meta-analisis ini.

## SIMPULAN

Hasil meta-analisis ini menunjukkan bahwa rasio laktat/albumin pada pasien sepsis dan syok sepsis yang meninggal lebih tinggi dibandingkan pasien yang hidup dan rasio laktat/albumin yang tinggi berhubungan dengan peningkatan mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Oleh karena itu, rasio laktat/albumin dapat dipertimbangkan sebagai penanda prediktor alternatif untuk memprediksi mortalitas pada pasien sepsis dan syok sepsis. Namun, diperlukan studi lebih lanjut untuk menentukan nilai *cut-off* optimal rasio laktat/albumin dengan sensitivitas dan spesifisitas yang optimal sebelum dapat diimplementasikan dalam praktik klinis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;23:315:762-74.
- Dugani S, Veillard J, Kissoon N. Reducing the global burden of sepsis. *CMAJ*. 2017;189(1):E2-3.
- Thapa S, Prasad PN, Shakya YM. Serum lactate albumin ratio as a predictor of mortality in severe sepsis and septic shock at Tribhuvan University Teaching Hospital, Kathmandu. *Birat J Health ci*. 2017;2(2):191-5.
- Van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, van der Poll T. Biomarkers in sepsis. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):139-52.
- Brodskia H, Valenta J, Pelinkova K, Stach Z, Sachl R, Balik M, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin vs. established biomarkers in critically ill patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(4):658-68.
- Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(3):641-7.
- Erdoğan M, Findikli HA. Prognostic value of the lactate/albumin ratio for predicting mortality in patients with pneumosepsis in intensive care units. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(4):e28748.
- Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014;18(5):503.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
- Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e59321.
- Gounden V, Vashisht R, Jialal I. Hypoalbuminemia. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Wang B, Chen G, Cao Y, Xue J, Li J, Wu Y. Correlation of lactate/albumin ratio level to organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2015;30:271-5.
- Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H, Han H, et al. Predictive value of serum albumin level for the prognosis of severe sepsis without exogenous human albumin administration: a prospective cohort study. *J Intensive Care Med*. 2018;33(12):687-94.
- Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M, Kluge S. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016;42(2):202-10.
- Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC, Berg KM, Cocchi MN, Donnino MW. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(10):1127-40.
- Caironi P, Langer T, Gattinoni L. Albumin in critically ill patients: the ideal colloid? *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(4):302-8.
- Lichtenauer M, Wernly B, Ohnewein B, Franz M, Kabisch B, Muessig J, et al. The Lactate/albumin ratio: a valuable tool for risk stratification in septic patients admitted to ICU. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1893.
- Bou Chebl R, Jamali S, Sabra M, Safa R, Berbari I, Shami A, et al. Lactate/albumin ratio as a predictor of in-hospital mortality in septic patients presenting to the emergency department. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:550182.
- Lu Y, Guo H, Chen X, Zhang Q. Association between lactate/albumin ratio and all-cause mortality in patients with acute respiratory failure: A retrospective analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(8):e0255744.
- Gharipour A, Razavi R, Gharipour M, Mukasa D. Lactate/albumin ratio: An early prognostic marker in critically ill patients. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2088-95.
- Shin J, Hwang SY, Jo IJ, Kim WY, Ryoo SM, Kang GH, et al. Prognostic value of the lactate/albumin ratio for predicting 28-day mortality in critically ill sepsis patients. *Shock*. 2018;50(5):545-50.
- Rahajeng EP, Handayani I, Esa T, Bahrin U. Analisis laktat, albumin dan rasio laktat albumin sebagai prediktor luaran pada pasien sepsis dan syok septik di RSUD Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *J Kes Andalas*. 2020;9(1):26-32.
- Lo CK, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Apr 1;14:45.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2*. London, UK: Cochrane; 2021.
- Macaskill P, Walter SD, Irwig L. A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Stat Med*. 2001;20(4):641-54.
- Sterne JA, Gavaghan D, Egger M. Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(11):1119-29.
- Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5(1):13.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
- Cakir E, Turan IO. Lactate/albumin ratio is more effective than lactate or albumin alone in predicting clinical outcomes in intensive care patients with sepsis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2021;81(3):225-9.
- Makram EF, Ibrahim ME, Abdel Rahman AH, Aboraya KM. Serum lactate/albumin ratio as a predictor of morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Benha Med J*. 2020;37(1):220-8.
- Mishra LS, Kumar RB, Illahi MT. Serum lactate/albumin ratio as a predictor of organ failure and mortality in severe sepsis and septic shock. *Int J Sci Res*. 2018;7(11):72-4.
- Yucel K, Gurbuz AF. The effect of lactate/albumin ratio on mortality in patients with sepsis. *Medscience*. 2021;10(3):939-45.
- Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med*. 1992;20(1):80-93.
- Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*. 2005;365(9462):871-5.
- Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1670-7.
- Oh DH, Kim MH, Jeong WY, Kim YC, Kim EJ, Song JE, et al. Risk factors for mortality in patients with low lactate level and septic shock. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52(3):418-25.
- Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg*

Med. 2012;7(Suppl 3):S193-9.

38. Arnau-Barrés I, Güerri-Fernández R, Luque S, Sorli L, Vázquez O, Miralles R. Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(4):743-6.
39. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2010;25:276-81.
40. Magnussen B, Oren Gradel K, Gorm Jensen T, Kolmos HJ, Pedersen C, Just Vinholt P, et al. Association between hypoalbuminaemia and mortality in patients with community-acquired bacteraemia is primarily related to acute disorders. *PLoS One*. 2016;11(9):e0160466.
41. Ballmer-Weber BK, Dummer R, Kung E, Burg G, Ballmer PE. Interleukin 2-induced increase of vascular permeability without decrease of the intravascular albumin pool. *Br J Cancer*. 1995;71(1):78-82.
42. Doweiko JP, Nompleggi DJ. The role of albumin in human physiology and pathophysiology, part III: albumin and disease states. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991;15(4):476-83.
43. Sitar ME, Aydin S, Cakatay U. Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clin Lab*. 2013;59(9-10):945-52.

9-30-2022

## Outcome Result of Acute Myeloid Leukemia Undergoing Treatment in Semi-Isolation Chemotherapy Ward

Cosphiadi Irawan

*Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, cosphiadi.irawan@ui.ac.id*

Ricci Steven

*Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Ralph Girson Gunarsa

*Mochtar Riady Comprehensive Cancer Center, Jakarta*

Jeffry Bela Tenggara

*Mochtar Riady Comprehensive Cancer Center, Jakarta*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Irawan, Cosphiadi; Steven, Ricci; Gunarsa, Ralph Girson; and Tenggara, Jeffry Bela (2022) "Outcome Result of Acute Myeloid Leukemia Undergoing Treatment in Semi-Isolation Chemotherapy Ward," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 3, Article 5.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i3.857

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss3/5>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# Luaran Hasil Leukemia Mieloid Akut yang Menjalani Terapi pada Ruang Kemoterapi Semi-Isolasi

## *Outcome Result of Acute Myeloid Leukemia Undergoing Treatment in Semi-Isolation Chemotherapy Ward*

Cosphiadi Irawan<sup>1</sup>, Ricci Steven<sup>1,2</sup>, Ralph Girson Gunarsa<sup>2</sup>, Jeffry Beta Tenggara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Mochtar Riady Comprehensive Cancer Center, Jakarta

### Korespondensi:

Cosphiadi Irawan, Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jln Diponegoro No.71 Jakarta, 10430. Email: cosphiadi.irawan@ui.ac.id

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Ruangan tekanan positif terstandarisasi tidak tersedia secara luas di Indonesia. Pada beberapa rumah sakit swasta, praktik terbaik adalah mengadmitasi pasien pada ruang rawat semi-isolasi dengan prosedur protektif tambahan. Walaupun terbatas, praktik ini dinilai cukup aman dan dapat menguntungkan pasien Leukemia Mieloid Akut (LMA). Studi ini bertujuan untuk menganalisis profil leukemia dan kesintasan pasien LMA yang diadmitasi pada ruang rawat semi-isolasi.

**Metode.** Studi kohort retrospektif ini menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang terdiagnosis LMA pada Mochtar Riady Comprehensive Cancer Center tahun 2018-2020. Pasien dibagi menjadi kelompok ruang rawat semi-isolasi dan kelompok tidak dirawat pada ruang semi-isolasi. Pada kelompok pasien dirawat dalam ruang semi-isolasi dan mendapatkan kemoterapi standar dilakukan analisis lanjutan berupa komplikasi, luaran terapi, dan kesintasan.

**Hasil.** Kami mendokumentasikan 45 pasien LMA, 53,3% wanita, 42,2% pasien masuk dalam kelompok usia 40-59 tahun, dan 28,9% pasien adalah LMA-M2. Lima belas pasien mendapatkan regimen kemoterapi standar meliputi D3A7, FLAG, ATRA-Daunorubicin-Sitarabin di ruang rawat semi-isolasi, 60% dari mereka mendapatkan remisi komplet setelah selesai pengobatan. Pasien yang tidak dirawat pada ruang semi-isolasi mendapatkan terapi konservatif berupa hidroksiurea, mercaptopurine, sitarabin sitoreduksi, dan decitabine. Di antara pasien ruang rawat semi-isolasi, sebanyak 41,2% mengalami sepsis dan 29,4% mengalami syok sepsis, dengan sumber terbanyak berasal dari infeksi aliran darah (80%) dan *Acinetobacter baumannii* merupakan mikroorganisme tersering yang ditemukan. Luaran terapi menunjukkan median Progression Free Survival (PFS) 11 bulan, kesintasan 1 tahun 47%, dan kesintasan 2 tahun 27%.

**Kesimpulan.** Pada negara dengan keterbatasan ruang rawat isolasi terstandarisasi, penatalaksanaan pasien LMA di ruang rawat semi-isolasi dengan protokol kontrol infeksi dapat dipertimbangkan agar pasien tetap mendapatkan regimen kemoterapi induksi yang seharusnya. Walaupun terdapat risiko infeksi, kebijakan isolasi yang ketat menghasilkan respons yang baik (60% complete remission).

**Kata Kunci:** Karakteristik, kesintasan, leukemia mieloid akut, ruang semi-isolasi

### ABSTRACT

**Introduction.** Standard positive pressure isolation room is not yet widely available in Indonesia. In several private hospitals, current best practice is admitting patients to semi-isolation room with additional protective measures. Despite the limitation, this practice is considered safe and might benefit Acute Myeloid Leukemia (AML) patients. This study aimed to analyze the leukemic profile and survival in AML patients admitted to semi-isolation room.

**Methods.** A retrospective cohort study was conducted using secondary data from medical record of AML patients diagnosed in Mochtar Riady Comprehensive Cancer Center between 2018 – 2020. Patients were divided into semi-isolation room group and not admitted to semi-isolation room group. Semi-isolation room patients who received standard chemotherapy regimen were further analyzed according to complication, outcome, and survival.

**Results.** We included 45 AML patients, 53.3% were females, 42.2% in the 40-59 years age group, and 28.9% were AML-M2. Fifteen patients received standard chemotherapy regimen including D3A7, FLAG, ATRA-Daunorubicin-Cytarabine in semi-isolation room, 60% of them had complete remission after treatment completion. Patients who not admitted to semi-isolation room received conservative treatments including hydroxyurea, mercaptopurine, cytarabine cytorreduction, and decitabine. Among patients in semi-isolation room, 41.2% had sepsis and 29.4 % had septic shock, with most of the sources coming from bloodstream infection (80%), *Acinetobacter baumannii* remained the most prevalent microorganism. Treatment outcomes showed median Progression Free Survival (PFS) of 11 months, 1-year survival was 47%, and 2-year survival was 27%.



**Conclusions.** In countries with limited standard isolation room, treatment of AML patients in semi-isolation room with infection control protocol could be considered in order to give the standard induction chemotherapy regimen. Although there was an infection risk, strict isolation policy produced good response (60% complete remission).

**Keywords:** Acute myeloid leukemia, characteristics, semi-isolation room, survival

## PENDAHULUAN

Leukemia Mieloid Akut (LMA) dicirikan oleh infiltrasi darah, sumsum tulang, dan jaringan lainnya oleh sel-sel sistem hematopoietik yang proliferasi, klonal, dan tidak berdiferensiasi.<sup>1</sup> Insiden dari LMA meningkat bertahap dalam beberapa tahun terakhir, dari 63.840 kasus di tahun 1990 menjadi 119.570 kasus pada tahun 2017 (meningkat 87,3%). Secara geografis, Eropa Barat dan Asia Selatan memiliki insiden tertinggi pada tahun 2017, yaitu 20.020 kasus dan 21.460 kasus secara berurutan. Asia Tenggara juga memiliki angka insiden yang cukup tinggi, yaitu 8.970 kasus pada tahun 2017. Eropa Barat, Asia Selatan, dan Amerika Utara merupakan 3 wilayah dengan kematian terkait LMA terbanyak.<sup>2</sup>

Faktor herediter, radiasi, kimia, paparan lingkungan kerja, dan obat-obatan tertentu berperan dalam terjadinya LMA.<sup>1,3</sup> Usia rata-rata kejadian LMA adalah 67 tahun, namun studi-studi terbaru menunjukkan insiden terbanyak dimulai dari 50 tahun.<sup>1,2</sup> Terdapat beberapa faktor yang dapat memprediksi luaran dari pasien-pasien LMA, yaitu usia saat diagnosis, presentasi nilai leukosit yang tinggi, dan profil sitogenetik.<sup>1,3</sup> Sebuah studi meta-analisis mengevaluasi tindakan isolasi protektif pada pasien-pasien keganasan hematologi. Hasil studi tersebut menunjukkan pengurangan dari seluruh penyebab kematian dan infeksi berkaitan dengan penggunaan profilaksis antimikrobal-antifungal yang dikombinasikan dengan kontrol kualitas udara dan perlindungan ruang isolasi.<sup>4,5</sup> Pencegahan kontak lainnya berupa penggunaan jubah, sarung tangan, dan menempatkan pasien pada ruangan tersendiri juga direkomendasikan untuk meningkatkan tindakan protektif.<sup>4-6</sup>

Studi tentang profil LMA masih terbatas, khususnya di Indonesia. Praktik standar terapi kuratif LMA adalah kemoterapi induksi yang dilanjutkan dengan transplantasi sumsum tulang. Tindakan ini membutuhkan ruang isolasi khusus dengan sistem tekanan positif, kebijakan kontrol infeksi yang ketat meliputi baju atau jubah steril untuk tenaga kesehatan, profilaksis antimikrobal-antifungal-antivirus, penapisan infeksi awal melalui kultur darah dan swab tubuh, serta eksklusi infeksi aktif sebelum masuk terapi. Studi ini bertujuan untuk menganalisis profil leukemia dan kesintasan terapi LMA pada ruang rawat semi-isolasi.

## METODE

Studi kohort retrospektif ini menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang terdiagnosis LMA di *Mochtar Riady Comprehensive Cancer Center* dalam rentang 1 Januari 2018 sampai dengan 31 Desember 2020. Seluruh pasien LMA dimulai dari kelompok usia *Adolescent and Young Adults* (AYA) masuk dalam studi ini. Pasien dibagi menjadi kelompok ruang rawat semi-isolasi dan kelompok tidak dirawat pada ruang semi-isolasi. Kelompok pasien ruang rawat semi-isolasi mendapatkan ruang tersendiri dengan satu tempat tidur dan kamar mandi, tanpa sistem tekanan positif. Protokol kontrol infeksi meliputi jubah steril yang dapat digunakan kembali, sarung tangan medis non-steril, penutup kepala non-steril, masker medis, profilaksis antimikrobal-antifungal-antivirus, penapisan infeksi awal melalui kultur darah, swab *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), dan eksklusi infeksi dental dan otolaringologi melalui konsultasi kepada dokter spesialis yang bersangkutan. Seluruh pasien dilakukan analisis komplikasi dan luaran terapi. Pasien yang tidak masuk ruang rawat semi-isolasi mendapatkan perlakuan yang bervariasi meliputi ruang rawat bersama dengan jumlah pasien 2-4 orang dalam satu kamar, tidak mendapatkan beberapa perlakuan berupa protokol kontrol infeksi dan penapisan infeksi awal.

Data pasien yang diambil dari rekam medis, meliputi: (1) karakteristik dan riwayat detail dari pasien: gejala awal, riwayat penyakit dan komorbiditas, riwayat keluarga, indeks massa tubuh (IMT), dan status jaminan kesehatan; (2) investigasi laboratorium: pemeriksaan darah perifer lengkap, *Neutrophil to Leukocyte Ratio* (NLR), nilai sel *blast* perifer awal, hasil aspirasi sumsum tulang awal, klasifikasi *French-American-British* (FAB), aberansi CD7 dari *leukemia phenotyping*, data sitogenetik/mutasi yang difokuskan pada BCR-ABL, FLT3, dan NPM1; (3) pasien yang ditata laksana pada ruang rawat semi-isolasi: regimen kemoterapi, aspirasi sumsum tulang setelah selesai terapi, komplikasi, sumber infeksi, dan hasil kultur mikrobiologi, tanggal relaps, dan tanggal kematian; (4) durasi kesintasan sejak diagnosis sampai dengan tanggal akhir sensor yaitu 31 Desember 2021. Pasien yang luaran terapi tidak diketahui tidak dimasukkan dalam analisis kesintasan.

Data dianalisis menggunakan statistik deskriptif. Kesintasan dinilai dari tanggal diagnosis awal sampai

dengan tanggal kematian menggunakan *life table* dan Kaplan-Meier. Perangkat SPSS versi 25 digunakan untuk analisis statistik.

Studi ini dilakukan sesuai dengan prinsip etik. Pasien dalam penelitian ini sudah menandatangani *general consent* terkait pengambilan data untuk kepentingan penelitian.

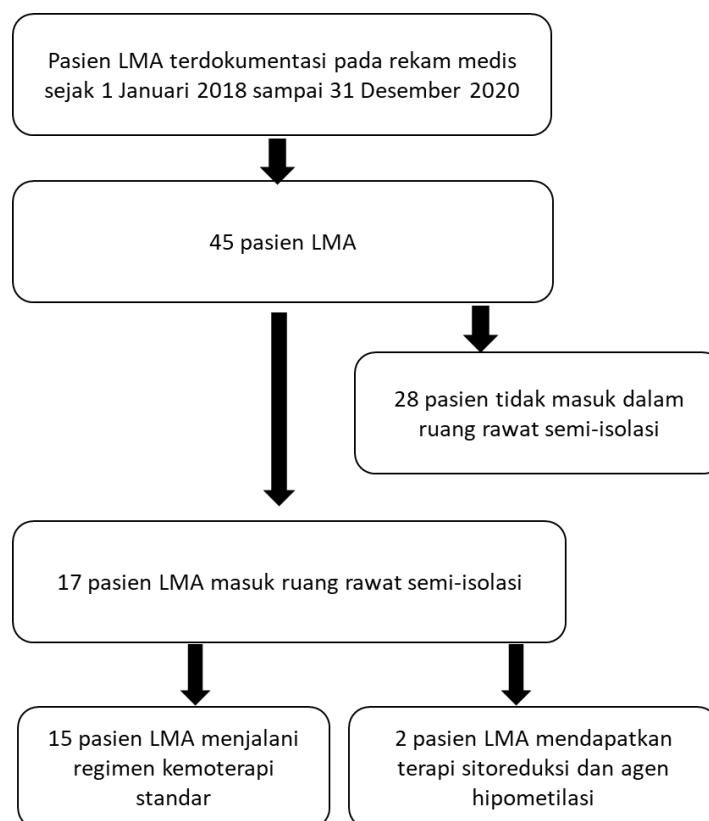
## HASIL

Data yang dikumpulkan dari 1 Januari 2018 sampai dengan 31 Desember 2020 menunjukkan 45 pasien LMA yang terdokumentasi dalam rekam medis. Dalam penapisan lanjutan, terdapat 28 pasien tidak masuk dalam ruang rawat semi-isolasi. Dari 17 pasien yang masuk dalam ruang rawat semi-isolasi, dua pasien tidak mendapatkan standar kemoterapi induksi (Gambar 1). Kemoterapi standar yang diberikan berupa D3A7 (daunorubicin 60-90 mg/m<sup>2</sup> selama 3 hari, sitarabin 100-200 mg/m<sup>2</sup> selama 7 hari), FLAG (fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> selama 5 hari, sitarabin 2 gr/m<sup>2</sup> selama 5 hari, *granulocyte colony stimulating factor* 5 mcg/kg (dimulai 12 jam sebelum kemoterapi sampai hari ke-5 kemoterapi atau dimulai hari ke-6 kemoterapi disesuaikan kebijakan dokter penanggung jawab berdasarkan kondisi klinis dan serial leukosit pasien), ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> dengan daunorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> selama 3 hari dan sitarabin 200 mg/m<sup>2</sup> selama 7 hari.

Pasien wanita memiliki proporsi lebih banyak dibandingkan pria (53,3% vs. 46,7%), sebagian besar pasien masuk dalam kelompok usia 40-59 tahun (42,2%), menyangkal memiliki komorbiditas dan riwayat keluarga (80% dan 95,6% pasien berurutan), memiliki status IMT Asia obesitas 1 (33,3%) (Tabel 1).

Pasien-pasien memiliki beberapa gejala awal meliputi demam (44,4%), rasa lemas (46,7%), perdarahan (28,9%). Sebanyak 64,4% pasien memiliki gejala multipel, dan 4,4% asimtomatik (Tabel 2). Leukemia mieloid akut tipe M2 merupakan status FAB terbanyak (28,9%) dengan LMA-M3 sebagai status FAB yang paling sedikit (8,9%). Pemeriksaan darah perifer menunjukkan sebagian besar pasien memiliki hemoglobin >8 g/dL (64,4%), leukosit yang meningkat (68,8%) dengan nilai tertinggi 478.200 sel/ $\mu$ L, nilai trombosit yang rendah (64,4%), dan nilai NLR yang rendah (<2,0; 75,6%). Nilai sel *blast* tertinggi pada pemeriksaan darah perifer adalah 92% [median 28 (rentang 0-92)] dan nilai sel *blast* sumsum tulang tertinggi adalah 96% [rerata 51,15 (SB 23,28)]. Aberansi CD7 terdapat pada 13,3% pasien. Terdapat 13 pasien yang memiliki data sitogenetik/mutasi, 2 dari pasien tersebut memiliki mutasi BCR-ABL, 1 pasien memiliki mutasi FLT3, dan 1 pasien memiliki mutasi NPM1.

Terdapat 37,7% pasien yang menjalani regimen kemoterapi standar di ruang rawat semi-isolasi. Sebagian



Gambar 1. Pengumpulan data pasien leukemia mieloid akut dewasa

**Tabel 1. Karakteristik pasien leukemia mieloid akut**

| Variabel                                 | Total (N=45) | Ruang rawat semi-isolasi (N=17) |    |    |    |    |        |     | Non-ruang rawat semi-isolasi (N=28) |    |    |    |    |        |     |
|------------------------------------------|--------------|---------------------------------|----|----|----|----|--------|-----|-------------------------------------|----|----|----|----|--------|-----|
|                                          |              | M1                              | M2 | M3 | M4 | M5 | No FAB | (R) | M1                                  | M2 | M3 | M4 | M5 | No FAB | (R) |
| Jenis kelamin, n                         |              |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| Wanita                                   | 24 (53,3%)   | 0                               | 4  | 2  | 0  | 1  | 0      | 0   | 3                                   | 2  | 0  | 2  | 2  | 5      | 3   |
| Pria                                     | 21 (46,7%)   | 2                               | 0  | 0  | 3  | 3  | 2      | 0   | 1                                   | 7  | 2  | 1  | 0  | 0      | 0   |
| Usia (tahun), n                          |              |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| 15-39                                    | 15 (33,3%)   | 0                               | 3  | 0  | 1  | 0  | 0      | 0   | 3                                   | 3  | 1  | 1  | 0  | 2      | 1   |
| 40-59                                    | 19 (42,2%)   | 2                               | 1  | 2  | 2  | 4  | 2      | 0   | 0                                   | 2  | 0  | 1  | 1  | 2      | 1   |
| ≥60                                      | 11 (24,4%)   | 0                               | 0  | 0  | 0  | 0  | 1      | 0   | 1                                   | 4  | 1  | 1  | 1  | 1      | 1   |
| Usia (tahun), rerata [simpang baku (SB)] | 47,4 (15,6)  | 42,47 (13,09)                   |    |    |    |    |        |     | 50,39 (15,57)                       |    |    |    |    |        |     |
| Indeks massa tubuh (IMT), n              |              |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| <i>Underweight</i>                       | 8 (17,8%)    | 0                               | 0  | 0  | 1  | 1  | 0      | 0   | 0                                   | 0  | 0  | 0  | 1  | 3      | 2   |
| Normal                                   | 11 (24,4%)   | 0                               | 1  | 0  | 2  | 0  | 2      | 0   | 1                                   | 2  | 0  | 1  | 0  | 1      | 1   |
| <i>Overweight</i>                        | 10 (22,2%)   | 1                               | 2  | 1  | 0  | 1  | 0      | 0   | 1                                   | 2  | 0  | 1  | 1  | 0      | 0   |
| Obesitas I                               | 15 (33,3%)   | 1                               | 1  | 1  | 0  | 2  | 0      | 0   | 2                                   | 5  | 1  | 1  | 0  | 1      | 0   |
| Obesitas II                              | 1 (2,2%)     | 0                               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   | 0                                   | 0  | 1  | 0  | 0  | 0      | 0   |
| IMT (kg/m <sup>2</sup> ), rerata (SB)    | 23,5 (4,17)  | 22,8 (3,67)                     |    |    |    |    |        |     | 22,4 (4,51)                         |    |    |    |    |        |     |
| Komorbiditas, n                          |              |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| Tidak ada                                | 36 (80%)     | 1                               | 4  | 2  | 3  | 3  | 1      | 0   | 4                                   | 6  | 1  | 3  | 1  | 4      | 3   |
| Ada                                      | 9 (20%)      | 1                               | 0  | 0  | 0  | 1  | 1      | 0   | 0                                   | 3  | 1  | 0  | 1  | 1      | 0   |
| Riwayat penyakit keluarga, n             |              |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| Tidak ada                                | 43 (95,6%)   | 2                               | 4  | 1  | 3  | 4  | 2      | 0   | 4                                   | 8  | 2  | 3  | 2  | 5      | 3   |
| Ada (HCC, hipertensi)                    | 2 (4,4%)     | 0                               | 0  | 1  | 0  | 0  | 0      | 0   | 0                                   | 1  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   |
| Status jaminan kesehatan, n              |              |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| JKN                                      | 15 (33,3%)   | 0                               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   | 3                                   | 5  | 1  | 1  | 1  | 4      | 0   |
| Non-JKN                                  | 30 (66,7%)   | 2                               | 4  | 2  | 3  | 4  | 2      | 0   | 1                                   | 4  | 1  | 2  | 1  | 1      | 3   |

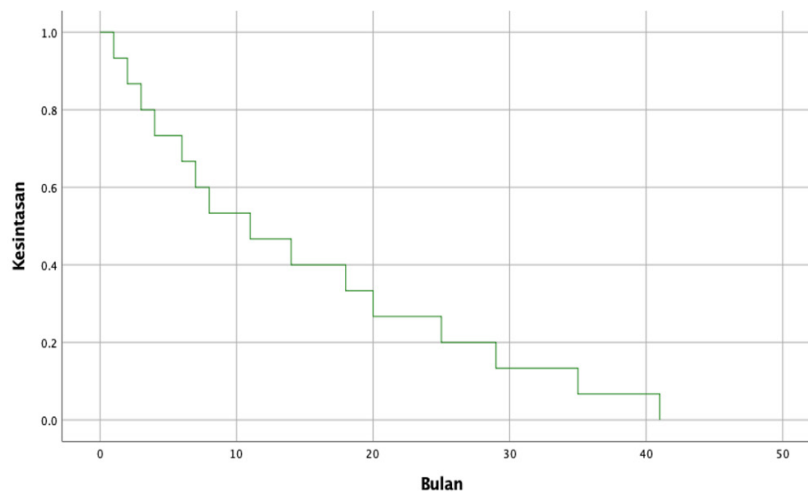
FAB: French-American-British; HCC: hepatocellular carcinoma, JKN=jaminan kesehatan nasional, R=relaps, SD: Standar deviasi

**Tabel 2. Profil leukemia mieloid akut**

| Variabel                                                  | Total (N=45)        | Ruang rawat semi-isolasi (N=17) |    |    |    |    |        |     | Non-ruang rawat semi-isolasi (N=28) |    |    |    |    |        |     |
|-----------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|----|----|----|----|--------|-----|-------------------------------------|----|----|----|----|--------|-----|
|                                                           |                     | M1                              | M2 | M3 | M4 | M5 | No FAB | (R) | M1                                  | M2 | M3 | M4 | M5 | No FAB | (R) |
| Gejala awal, n                                            |                     |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| Demam                                                     | 20 (44,4%)          | 0                               | 1  | 1  | 3  | 2  | 1      | 0   | 3                                   | 3  | 1  | 1  | 0  | 3      | 1   |
| Rasa lemas                                                | 21 (46,7%)          | 1                               | 3  | 0  | 0  | 3  | 0      | 0   | 3                                   | 4  | 1  | 2  | 2  | 1      | 1   |
| Perdarahan                                                | 13 (28,9%)          | 0                               | 3  | 0  | 0  | 1  | 1      | 0   | 0                                   | 4  | 0  | 0  | 0  | 2      | 2   |
| Asimtomatik                                               | 2 (4,4%)            | 1                               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   | 0                                   | 1  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   |
| Gejala lainnya                                            | 26 (57,8%)          | 1                               | 2  | 1  | 2  | 2  | 1      | 0   | 3                                   | 3  | 1  | 3  | 2  | 3      | 2   |
| Satu gejala                                               | 14 (31,1%)          | 0                               | 1  | 2  | 1  | 1  | 1      | 0   | 0                                   | 4  | 1  | 1  | 0  | 1      | 1   |
| Gejala multipel                                           | 29 (64,4%)          | 0                               | 1  | 2  | 1  | 1  | 1      | 0   | 4                                   | 4  | 1  | 2  | 2  | 4      | 2   |
| Hemoglobin awal (g/dL)                                    |                     |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| ≤8                                                        | 16 (35,6%)          | 2                               | 0  | 0  | 0  | 2  | 0      | 0   | 2                                   | 4  | 0  | 1  | 1  | 3      | 1   |
| >8                                                        | 29 (64,4%)          | 0                               | 4  | 2  | 3  | 2  | 2      | 0   | 2                                   | 5  | 2  | 2  | 1  | 2      | 2   |
| Hemoglobin awal (g/dL), rerata (SB) atau median (rentang) | 8,5 (2,0)           | 9,2 (4,10 – 10,70)              |    |    |    |    |        |     | 8,4 (2,35)                          |    |    |    |    |        |     |
| Leukosit awal (sel/ml)                                    |                     |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| <4000                                                     | 7 (15,6%)           | 0                               | 1  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   | 2                                   | 1  | 0  | 1  | 1  | 0      | 1   |
| 4000 – 10.000                                             | 7 (15,6%)           | 0                               | 0  | 1  | 0  | 0  | 1      | 0   | 1                                   | 2  | 1  | 0  | 0  | 1      | 0   |
| >10.000 - <100.000                                        | 20 (44,4%)          | 1                               | 3  | 1  | 3  | 3  | 1      | 0   | 0                                   | 3  | 0  | 1  | 1  | 3      | 0   |
| ≥100.000                                                  | 11 (24,4%)          | 1                               | 0  | 0  | 0  | 1  | 0      | 0   | 1                                   | 3  | 1  | 1  | 0  | 1      | 2   |
| Leukosit awal (sel/ml), median (rentang)                  | 21,2 (300– 478.200) | 27.200 (2.200 – 264.700)        |    |    |    |    |        |     | 17.600 (300 – 478.200)              |    |    |    |    |        |     |
| Trombosit awal (sel/ml)                                   |                     |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| <50.000                                                   | 29 (64,4%)          | 0                               | 3  | 2  | 2  | 1  | 1      | 0   | 4                                   | 8  | 1  | 1  | 1  | 2      | 3   |
| 50.000 - 150.000                                          | 13 (28,9%)          | 2                               | 1  | 0  | 1  | 3  | 1      | 0   | 0                                   | 1  | 1  | 1  | 1  | 1      | 0   |

| Variabel                                                              | Total (N=45)        | Ruang rawat semi-isolasi (N=17) |    |    |    |    |        |     | Non-ruang rawat semi-isolasi (N=28) |    |    |    |    |        |     |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|----|----|----|----|--------|-----|-------------------------------------|----|----|----|----|--------|-----|
|                                                                       |                     | M1                              | M2 | M3 | M4 | M5 | No FAB | (R) | M1                                  | M2 | M3 | M4 | M5 | No FAB | (R) |
| >150.000 - 400.000                                                    | 3 (6,7%)            | 0                               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   | 0                                   | 0  | 0  | 1  | 0  | 2      | 0   |
| >400.000                                                              | 0 (0%)              | 0                               | 0  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   | 0                                   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   |
| Trombosit awal (sel/ml), median (rentang)                             | 33 (4.000– 341.000) | 44.000 (4.000 – 129.000)        |    |    |    |    |        |     | 31.000 (7.000 – 341.000)            |    |    |    |    |        |     |
| <i>Neutrophil lymphocyte ratio (NLR)</i>                              |                     |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| < 2,0                                                                 | 34 (75,6%)          | 2                               | 4  | 1  | 3  | 4  | 1      | 0   | 4                                   | 6  | 2  | 2  | 0  | 3      | 2   |
| ≥ 2,0                                                                 | 11 (24,4%)          | 0                               | 0  | 1  | 0  | 0  | 1      | 0   | 0                                   | 3  | 0  | 1  | 2  | 2      | 1   |
| NLR, median (rentang)                                                 | 1,25 (0 – 17,4)     | 1,25 (0 – 17,4)                 |    |    |    |    |        |     | 1,38 (0,02 – 10,60)                 |    |    |    |    |        |     |
| Nilai <i>blast</i> perifer awal (%), median (rentang)                 | 28 (0 – 92)         | 36 (0 – 92)                     |    |    |    |    |        |     | 29 (0 – 88)                         |    |    |    |    |        |     |
| Nilai <i>blast</i> sumsum tulang saat awal diagnosis (%), rerata (SB) | 51,15 (23,28)       | 59,23 (19,6)                    |    |    |    |    |        |     | 42,5 (24,3)                         |    |    |    |    |        |     |
| <i>Leukemia phenotyping</i>                                           |                     |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| Aberansi CD7                                                          | 6 (13,3%)           | 0                               | 1  | 0  | 0  | 0  | 1      | 0   | 1                                   | 2  | 0  | 1  | 0  | 0      | 0   |
| <i>Sitogenetik/ mutase</i>                                            |                     |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| Tidak tersedia data                                                   | 32 (71,1%)          | 0                               | 0  | 2  | 2  | 2  | 1      | 0   | 3                                   | 8  | 2  | 3  | 2  | 5      | 2   |
| Terdapat data                                                         | 13 (28,9%)          | 2                               | 4  | 0  | 1  | 2  | 1      | 0   | 1                                   | 1  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   |
| BCR-ABL (+)                                                           | 2 (4,4%)            | 1                               | 1  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   | 0                                   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   |
| FLT3 (+)                                                              | 1 (2,2%)            | 0                               | 1  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   | 0                                   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   |
| NPM-1 (+)                                                             | 1 (2,2%)            | 0                               | 0  | 0  | 0  | 0  | 1      | 0   | 0                                   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0      | 0   |
| <i>Pasien ruang rawat semi-isolasi</i>                                |                     |                                 |    |    |    |    |        |     |                                     |    |    |    |    |        |     |
| Regimen standar kemoterapi                                            |                     | 2                               | 4  | 2  | 3  | 4  | 2      | 0   |                                     |    |    |    |    |        |     |
| D3A7                                                                  |                     | 2                               | 2  | 0  | 2  | 3  | 2      | 0   |                                     |    |    |    |    |        |     |
| FLAG                                                                  |                     | 0                               | 1  | 0  | 1  | 0  | 0      | 0   |                                     |    |    |    | *  |        |     |
| ATRA based                                                            |                     | 0                               | 0  | 2  | 0  | 0  | 0      | 0   |                                     |    |    |    |    |        |     |
| Non-regimen standar kemoterapi                                        |                     | 0                               | 1  | 0  | 0  | 1  | 0      | 0   |                                     |    |    |    |    |        |     |

CD7=Cluster of differentiation 7; BCR-ABL=break cluster region-abelson, FLT3=FMS-like receptor tyrosine kinase-3, FAB=French-American-British; R=relaps, NPM-1=nucleophosmin-1; \*pasien ruang rawat non-isolasi mendapatkan tata laksana bervariasi berupa hidroksiurea, mercaptopurine, sitarabin sitoreduksi, decitabine, atau tidak menjalani kemoterapi karena kondisi klinis buruk, masalah finansial dan jaminan kesehatan, serta alasan individual.



Gambar 2. Kurva kesintasan pasien LMA ruang rawat semi-isolasi yang mendapatkan regimen kemoterapi standar

besar pasien mendapatkan regimen induksi D3A7 (73,3%). Seluruh pasien mengalami komplikasi infeksi, sepsis dialami oleh 41,2% pasien, dan syok sepsis dialami 29,4% pasien, dengan sumber infeksi terbanyak berasal dari aliran darah (80%). *Acinetobacter baumannii* merupakan mikroorganisme tersering yang ditemukan dalam pemeriksaan kultur (Tabel 3). Luaran terapi menunjukkan 60% pasien yang diterapi dengan kemoterapi standar mendapatkan remisi komplet, median PFS adalah 11 bulan, kesintasan 1 tahun adalah 47%, dan kesintasan 2 tahun adalah 27% (Gambar 2; Tabel 4).

## DISKUSI

Leukemia mieloid akut merupakan kondisi leukemia yang sering ditemukan pada orang dewasa. Insiden kasus ini terus meningkat dalam beberapa tahun terakhir dan wilayah Asia masih menjadi salah satu wilayah dengan insiden yang tinggi.<sup>2</sup> Studi ini berdasarkan data registrasi kanker rumah sakit yang difokuskan kepada leukemia mieloid akut dewasa. Dalam studi ini, pasien LMA wanita lebih banyak dibanding pria, hal ini berbeda dengan beberapa literatur yang melaporkan insiden LMA lebih sering pada pria.<sup>1,7,8</sup> Sebagian besar pasien dalam kelompok usia 40-59 tahun dan kelompok *adolescent and young adults* (15-39 tahun) menempati urutan yang kedua. Hasil ini juga berbeda dengan literatur yang menyebutkan insiden LMA lebih sering pada usia lanjut (>65 tahun), namun beberapa studi menunjukkan tingginya prevalensi

LMA pada kelompok usia lebih muda di wilayah Asia. Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan struktur demografis dari penuaan masyarakat dan karakteristik etnis.<sup>1,9,10</sup>

Seluruh pasien pada studi ini tidak memiliki riwayat leukemia pada keluarga, hal ini dapat disebabkan oleh minimnya penapisan dan pemeriksaan kesehatan berkala pada keluarga. Sebagian besar pasien memiliki status IMT Asia obesitas 1, sejalan dengan beberapa studi yang menyatakan bahwa berat badan berlebih dan obesitas dapat meningkatkan insiden LMA.<sup>11,12</sup> Hal menarik lainnya adalah tingginya status IMT dapat memprediksi luaran klinis yang buruk.<sup>12</sup> Terdapat beberapa teori yang melandasi kondisi ini, jaringan lemak sebagai organ endokrin aktif dan kompleks dapat mengeluarkan berbagai macam adipokin bioaktif, hormon, faktor peradangan, faktor angiogenesis, dan asam lemak bebas yang dapat berpartisipasi dalam produksi dan progresi tumor, leukemogenesis dari LMA, dan interaksi antiapoptosis sel secara langsung dalam sumsum tulang.<sup>12-15</sup> Berkurangnya efikasi obat kemoterapi pada pasien-pasien dengan IMT tinggi juga berkaitan dengan luaran yang tidak baik.<sup>12,14</sup>

Demam (44,4%), dan rasa lemas (42,2%) merupakan gejala tersering LMA pada studi ini, sebagian besar pasien memiliki campuran gejala (64,4%). Hal ini sesuai dengan literatur dan studi lainnya yang melaporkan demam dan rasa lemas merupakan gejala tersering pada LMA.<sup>1,16</sup> Dalam studi ini, hanya 4,4% pasien tidak memiliki gejala. Leukemia mieloid akut tipe M2 merupakan status FAB

**Tabel 3. Profil mikrobiologi pasien leukemia mieloid akut ruang rawat semi-isolasi dalam episode demam neutropenia**

| Patogen                                            | Sumber infeksi         |                          |                      |                              |                                  |
|----------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------|------------------------------|----------------------------------|
|                                                    | Darah (N=12),<br>n (%) | Paru/BAL<br>(N=3), n (%) | Urin (N=8),<br>n (%) | Tenggorokkan<br>(N=5), n (%) | Gastrointestinal<br>(N=3), n (%) |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                     | 3 (20)                 | 1 (6,7)                  | 3 (20)               | 1 (6,7)                      |                                  |
| <i>Klebsiella sp.</i>                              | 3 (20)                 |                          | 2 (13,3)             |                              | 2 (13,3)                         |
| <i>Staphylococcus sp.</i>                          | 2 (13,3)               |                          |                      |                              |                                  |
| <i>Escherichia coli</i>                            | 2 (13,3)               |                          | 1 (6,7)              |                              | 1 (6,7)                          |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                      | 1 (6,7)                |                          |                      | 1 (6,7)                      |                                  |
| <i>Streptococcus viridans</i>                      | 1 (6,7)                |                          |                      |                              |                                  |
| <i>Dermacoccus sp.</i>                             | 1 (6,7)                |                          |                      |                              |                                  |
| <i>Stenotrophomonas sp.</i>                        | 1 (6,7)                |                          |                      |                              |                                  |
| <i>Aspergillus sp.</i>                             |                        | 1 (6,7)                  |                      |                              |                                  |
| <i>Candida sp.</i>                                 |                        |                          | 2 (13,3)             | 2 (13,3)                     |                                  |
| <i>Morganella sp.</i>                              |                        |                          | 1 (6,7)              |                              |                                  |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                       |                        |                          | 1 (6,7)              |                              |                                  |
| <i>Gemella morbillorum</i>                         |                        |                          | 1 (6,7)              |                              |                                  |
| <i>Stenotromonas maltophilia</i>                   |                        |                          |                      | 1 (6,7)                      |                                  |
| <i>Enterobacter cloacae complex</i>                |                        |                          |                      | 1 (6,7)                      |                                  |
| <i>Proteus mirabilis</i>                           |                        |                          |                      |                              | 1 (6,7)                          |
| <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> |                        |                          |                      |                              |                                  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                       |                        |                          |                      |                              |                                  |

BAL: Bronchoaveolar lavage

**Tabel 4. Luaran pasien leukemia mieloid akut yang ditata laksana dalam ruang semi-isolasi**

| Variabel                                 | Ruang rawat semi-isolasi |
|------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Komplikasi, n (%)</b>                 |                          |
| Infeksi                                  | 15 (100)                 |
| Sepsis                                   | 7 (41,2)                 |
| Syok sepsis                              | 5 (29,4)                 |
| Perdarahan                               | 1 (6,7)                  |
| Koagulasi intravaskular diseminata       | 1 (6,7)                  |
| Sindrom gangguan pernapasan akut         | 1 (6,7)                  |
| Acute kidney injury                      | 1 (6,7)                  |
| Keterlibatan sistem saraf pusat          | 1 (6,7)                  |
| <b>Luaran terapi*, n (%)</b>             |                          |
| Remisi komplet                           | 9 (60)                   |
| Telusur setelah terapi selesai           |                          |
| Remisi                                   | 5 (33,3)                 |
| Relaps                                   | 3 (20)                   |
| Relaps dan meninggal                     | 1 (6,7)                  |
| Meninggal                                | 6 (40)                   |
| <b>Analisis kesintasan*</b>              |                          |
| Median progression free survival (bulan) | 11                       |
| Kesintasan 1 tahun (%)                   | 47                       |
| Kesintasan 2 tahun (%)                   | 27                       |
| Median Kesintasan (bulan)                | 11,25                    |

\*pasien mendapatkan regimen kemoterapi standar

terbanyak (28,8%), dengan status FAB paling sedikit adalah LMA-M3 (8,9%). Hasil ini konsisten dengan studi lainnya di Amerika, India, dan Pakistan yang menyebutkan subtype LMA yang tersering adalah LMA dengan maturasi (M2).<sup>16,17</sup> Pemeriksaan darah perifer menunjukkan sebagian besar pasien memiliki nilai hemoglobin >8 g/dL (64,4%), peningkatan leukosit (68,8%), trombosit yang rendah (64,4%), dan nilai NLR yang rendah (<2,0) sebanyak 75,6%. Hasil tersebut cukup serupa dengan studi LMA lainnya.<sup>17</sup>

Dalam beberapa studi, nilai hemoglobin <8 g/dL berkaitan signifikan dengan menurunnya kesintasan 1 dan 5 tahun dibandingkan pasien LMA dengan nilai hemoglobin >8 g/dL.<sup>18</sup> Nilai NLR yang tinggi juga berpengaruh terhadap prognosis yang buruk pada LMA. Nilai tersebut merefleksikan respons imun pada pasien, inflamasi kronik persisten dapat menjadi faktor pemicu tumorigenesis, sekresi sitokin (IL-2, IL-10, TNF- $\alpha$ ) yang selanjutnya meningkatkan perkembangan kanker dan penurunan respons antitumor.<sup>19-23</sup>

Dalam studi ini, nilai median sel *blast* pada sumsum tulang lebih rendah dibandingkan studi LMA lainnya.<sup>19</sup> Aberansi CD7 terjadi pada 13,3% pasien LMA. CD7 merupakan penanda limfoid yang dapat diekspresikan pada 30% kasus LMA dan berkaitan dengan prognosis yang buruk.<sup>24</sup> Hal ini sesuai dengan studi ini, yaitu remisi komplet hanya didapat pada satu pasien dengan aberasi

CD7, dan dalam pemantauan pasien tersebut mengalami relaps pada enam bulan pasca terapi. Terdapat 13 pasien yang memiliki data sitogenetik/mutasi, 2 di antaranya memiliki mutasi BCR-ABL, 1 pasien memiliki mutasi FLT3, dan 1 pasien memiliki mutasi NPM1. Identifikasi abnormalitas sitogenetik dan mutasi merupakan hal yang penting dalam evaluasi pasien LMA.<sup>25-26</sup> Mutasi FLT3 dan BCR-ABL menunjukkan kesintasan yang buruk pada pasien-pasien LMA.<sup>26-28</sup> Mutasi pada gen NPM1 berkaitan dengan prognosis yang baik.<sup>29</sup> Hal ini sesuai dengan studi ini yang menunjukkan bahwa pasien dengan mutasi FLT3 dan BCR-ABL memiliki kesintasan yang rendah, dan pasien dengan mutasi gen NPM1 memiliki kesintasan tertinggi.

Sebanyak 37,7% pasien menjalani terapi di ruang rawat semi-isolasi. Terdapat beberapa alasan terkait hal ini, yaitu masalah finansial, kondisi klinis yang buruk, penolakan keluarga, dan status jaminan kesehatan yang tidak menanggung perawatan khusus ruang rawat semi-isolasi. Pasien-pasien yang tidak masuk dalam ruang rawat semi-isolasi menjalani beberapa kondisi, yaitu diterapi menggunakan kemoterapi sitoreduksi, tidak menerima kemoterapi karena kondisi klinis yang buruk dan masalah finansial, dan tidak melanjutkan terapi oleh karena alasan individual. Pasien LMA pada ruang rawat semi-isolasi sebagian besar mendapatkan induksi D3A7, 2 di antaranya tidak mendapatkan regimen kemoterapi standar (sitarabin sitoreduksi dan *decitabine*). Sebanyak 60% pasien yang mendapatkan kemoterapi standar di ruang rawat semi-isolasi mendapatkan remisi komplet. Seluruh pasien mengalami komplikasi infeksi meliputi sepsis (41,2%) dan syok sepsis (29,4%) dengan sumber infeksi utama berasal dari aliran darah (80%). *Acinetobacter baumannii* merupakan mikroorganisme tersering yang ditemukan pada pemeriksaan kultur.

Dalam studi ini, walaupun secara teori ruang rawat semi-isolasi dengan protokol kontrol infeksi dapat mengurangi risiko infeksi pada pasien-pasien keganasan hematologi<sup>4-6</sup>, seluruh pasien yang masuk dalam ruang rawat tersebut tetap mengalami komplikasi infeksi. Hal ini mungkin dapat disebabkan oleh keterbatasan fasilitas ruang semi-isolasi yang belum memenuhi standar, terutama belum memiliki sistem tekanan positif. Seluruh komplikasi infeksi terjadi saat pasien mengalami neutropenia ketika menjalani kemoterapi agresif. Infeksi dan kematian terkait infeksi merupakan tantangan utama saat terapi induksi LMA.<sup>30,31</sup> Dalam studi ini, *Acinetobacter baumannii*, bakteri gram negatif, paling banyak ditemukan pada setiap lokasi kultur (darah, urin, tenggorokan, sekret bronkoalveolar). Hal tersebut sesuai dengan studi lainnya yang melaporkan bahwa infeksi bakteri gram negatif



sering ditemukan pada setiap fase terapi pasien LMA.<sup>30-32</sup>

Dalam studi ini, pasien LMA yang selesai menjalani rangkaian kemoterapi pada ruang rawat semi-isolasi menunjukkan remisi komplet sebesar 60%, median PFS 11 bulan, kesintasan 1 tahun 47%, dan kesintasan 2 tahun 27%. Di Indonesia, ruang rawat isolasi standar internasional untuk kemoterapi dan transplantasi sumsum tulang pada LMA tidak tersedia secara luas. Institusi tempat studi kami menggunakan ruang rawat semi-isolasi dengan protokol infeksi yang ketat untuk mendapatkan penatalaksanaan terbaik pada pasien LMA yang menjalani kemoterapi induksi. Studi ini menunjukkan manfaat yang baik pada pasien LMA yang menjalani kemoterapi induksi di ruang rawat semi-isolasi dengan protokol infeksi, walaupun saat pandemi COVID-19. Keterbatasan dari studi ini meliputi jumlah sampel yang sedikit dan banyak pasien yang tidak dapat masuk dalam ruang rawat semi-isolasi karena beberapa alasan pribadi, finansial, dan penjamin sehingga mengurangi jumlah sampel pasien LMA ruang rawat isolasi dengan terapi standar yang dapat dianalisis.

## SIMPULAN

Pada negara dengan keterbatasan ruang rawat isolasi terstandarisasi, ruang rawat semi-isolasi dengan protokol kontrol infeksi dalam tata laksana pasien LMA masih dapat dipertimbangkan agar pasien tetap mendapatkan regimen kemoterapi induksi yang seharusnya. Walaupun terdapat risiko infeksi, kebijakan isolasi yang ketat menghasilkan respons yang baik (60% *complete remission*). Studi lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dibutuhkan untuk menganalisis faktor-faktor dan variabel modifikasi dari kesintasan LMA.

## DAFTAR PUSTAKA

- Marcucci G, Bloomfield CD. *Acute myeloid leukemia*. In: Longo DL, editor. *Harrison's hematology and oncology* 3rd Ed. USA: Mc-Graw-Hill; 2017. p.168-80.
- Ming Yi, Anping Li, Linghui Zhou, Qian Chu, Yongping Song, Kongming Wu. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: estimates based on the global burden of disease study 2017. *J Hematol Oncol*. 2020;13:72.
- Shoket N, Muzamil J, Zargar TB, Wani B, Toka V, Bhat JR, et al. Clinical profile of acute myeloid leukemia in north india and utility of nontransplant measures in its management. *Indian J Pediatr Oncol*. 2019;40:S44-53.
- Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Update on infection control practices in cancer hospitals. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:340-55.
- Schlesinger A, Paul M, Gaftor-Gvili A, Rubinovitch B, Leibovici L. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:97-107.
- Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Infection control practices in patients with hematological malignancies and multidrug-resistant organisms: special considerations and challenges. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(suppl):S104-10.
- Acharya UH, Halpern AB, Wu Q, Voutsinas JM, Walter RB, Yun S, et al. Impact of region of diagnosis, ethnicity, age, and gender on survival in acute myeloid leukemia (AML). *J Drug Assess*. 2018;7(1):51-3.
- Kanaan MN, Acharya UH, Cui Haiyan, Roe DJ. Do ethnicity, age, or gender independently predict overall survival in patients with acute myeloid leukemia – a SEER Review of AML diagnosis from 2004-2007. *Blood*. 2014;124(21):1269.
- Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. 2019;36:70-87.
- Huang H-H, Chen C-M, Wang C-Y, Hsu WW-Y, Chen H-M, Ko B-S, et al. The epidemiology, treatment patterns, healthcare utilizations and costs of acute myeloid leukaemia (AML) in Taiwan. *PLoS ONE*. 2022;17(1):e0261871.
- Poynter JR, Richardson M, Blair CK, Roesler MA, Hirsch BA, Nguyen P, et al. Obesity over the life course and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Cancer Epidemiol*. 2016;40:134-40.
- Li S, Chen L, Jin W, Ma X, Ma Y, Dong F, et al. Influence of body mass index on incidence and prognosis of acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:17998.
- Mazzarella L. Why does obesity promote cancer? *Epidemiology, biology, and open questions*. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:554.
- Ahergorabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. *Cell Biochem Funct*. 2016;34:533.
- Scheller EL, Cawthorn WP, Burr AA, Horowitz MC, MacDougald OA. Marrow adipose tissue: trimming the fat. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27:392.
- Kulsoom B, Shamsi TS, Ahmed N, Hasnain SN. Clinical presentation of acute myeloid leukaemia – A decade-long institutional follow-up. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(912):1837-42.
- Chang F, Shamsi TS, Waryah AM. Clinical and hematological profile of acute myeloid leukemia (AML) patients of Sindh. *J Hematol Thrombo Dis*. 2016;4:239.
- Kumar M, Gaur V, Chowdhry M, Makroo RN, Sharma P. Hemoglobin level and karyotype status are independent prognostic parameters for acute myeloid leukemia: Pilot study of 244 patients. *Int J Med res Health Sci*. 2019;8(6):135-42.
- Zhang Q, Yang Q, Weng Y, Huang Z, Chen R, Zhu Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with prognosis and response to chemotherapy in patients with non-M3 de novo acute myeloid leukemia. *Transl Cancer Res*. 2021;10(2):1013-24.
- Wang J, Zhou X, Liu Y, Li Z, Li X. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0176008.
- Onec B, Okutan H, Albayrak M, Can ES, Aslan V, Koluman BU, et al. The predictive role of the neutrophil/lymphocyte ratio in survival with multiple myeloma: A single-center experience. *J Clin Lab Anal*. 2017;31:e22032.
- Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios as new prognostic factors in hematological malignancies – a narrative review. *Cancer Manag Res*. 2020;12:2961-77.
- Mushtaq MU, Chaudhary SG, Murthy GSG, Hall AC, Atallah EL, Mattison RJ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2018;132:5246.
- Rai S, Singh S, Gupta R. Prognostic significance of CD56 and CD7 in acute myeloid leukaemia and their outcome. *Am J Blood Res*. 2020;10(4):109-17.
- Gupta M, Mahapatra M, Saxena R. Cytogenetics impact on the prognosis of acute myeloid leukemia. *J Lab Physicians*. 2019;11(2):133-7.
- Niparuck P, Limsuwanachot N, Pukiat S, Chanrathammachart P, Rekamnuaychoke B, Magmuang S, et al. Cytogenetics and FLT3-ITD mutation predict clinical outcomes in non transplant patients with acute myeloid leukemia. *Exp hematol Oncol*. 2019;8:3.
- Neuendorff NR, Hemmati P, Arnold R, Ihlow J, Dörken B, Müller-Tidow C, et al. BCR-ABL<sup>+</sup> acute myeloid leukemia: are we always dealing with a high-risk disease? *Blood Adv*. 2018;2(12):1409-11.
- Neuendorff NR, Burmeister T, Dörken B, Westermann J. BCR-ABL-

positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. *Ann Hematol.* 2016;95(8):1211-21.

29. Chen Y, Hu Jianda. Nucleophosmin1 (NPM1) abnormality in hematologic malignancies, and therapeutic targeting of mutant NPM1 in acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:1-15.
30. Jain H, Rengaraj K, Sharma V, Bonda A, Chanan R, Thorat J, et al. Infection prevalence in adolescents and adults with acute myeloid leukemia treated in an Indian tertiary care center. *JCO Global Oncol.* 2020;6:1684-95.
31. Pandian J, Raghavan V, Manuprasad A, Shenoy PK, Nair CK. Infection at diagnosis: a unique challenge in acute myeloid leukemia treatment in developing world. *Support Care Cancer.* 2020;28:5449-54.
32. Murali NA, Ganesan P, Vijayakumar V, Kannan K, Radhakrishnan V, Ganesan TS, et al. Increasing incidence of multidrug-resistant gram-negative septicaemia during induction therapy of acute myeloid leukaemia. *J Hosp Infect.* 2016;93:314-15.

9-30-2022

## Effectivity of Acupuncture Therapy in Reduction of Pain Intensity in Cancer Pain

Hanna Lianti Affadhia

*rogram Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*

Rahmat Cahyanur

*Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta, rahmat.cahyanur01@ui.ac.id*

Sri Wahdini

*Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*

Andhika Rachman

*Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Affadhia, Hanna Lianti; Cahyanur, Rahmat; Wahdini, Sri; and Rachman, Andhika (2022) "Effectivity of Acupuncture Therapy in Reduction of Pain Intensity in Cancer Pain," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 3, Article 6.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i3.797

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss3/6>

This Evidence-based Case Report is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# Efektivitas Terapi Akupunktur terhadap Penurunan Intensitas Nyeri pada Pasien dengan Nyeri Kanker

## *Effectivity of Acupuncture Therapy in Reduction of Pain Intensity in Cancer Pain*

Hanna Lianti Afladhia,<sup>1</sup> Rahmat Cahyanur,<sup>2</sup> Sri Wahdini,<sup>3,4</sup> Andhika Rachman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>4</sup>KSM Akupunktur Medik, Rumah Sakit Universitas Indonesia

### Korespondensi:

Rahmat Cahyanur. Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo. Jln Diponegoro No. 71, Jakarta 10430. Email: rahmat.cahyanur01@ui.ac.id

### ABSTRAK

Nyeri merupakan salah satu keluhan paling banyak serta mengganggu kualitas hidup pasien kanker. Beberapa penelitian merekomendasikan intervensi multimodal yang menggabungkan antara terapi farmakologis dan non-farmakologis. Salah satu pilihan tata laksana non-farmakologis yang dapat dipertimbangkan adalah terapi akupunktur. Tinjauan kasus berbasis bukti ini disusun untuk mengkaji efektivitas terapi akupunktur terhadap penurunan intensitas nyeri pada pasien dengan nyeri kanker. Pencarian dilakukan di tiga database (PubMed, Scopus, dan Embase). Kata kunci yang digunakan adalah *cancer pain*, *malignant pain*, *acupuncture*, *acupuncture therapy*, *pain intensity*, *pain assessment*, *pain scale*. Telaah kritis dilakukan dengan menggunakan panduan dari *University of Oxford Centre for Evidence-based Medicine*. Diperoleh empat artikel yang relevan dengan pertanyaan klinis. Terapi akupunktur secara konsisten menunjukkan penurunan intensitas nyeri, waktu onset nyeri yang lebih pendek, penurunan dosis dan jumlah analgesik yang dikonsumsi, serta kualitas hidup yang lebih baik dengan efek samping yang minimal dibandingkan dengan terapi obat saja. Terapi akupunktur dapat dipertimbangkan sebagai terapi komplementer dalam penatalaksanaan nyeri kanker, namun tidak untuk menggantikan protokol standar nyeri. Keputusan klinis dalam menerapkan terapi akupunktur pada pasien perlu menilai preferensi pasien, aksesibilitas, serta efektivitas biaya.

**Kata Kunci:** Akupunktur, intensitas nyeri, nyeri kanker

### ABSTRACT

Pain is one of the most common complaints and interferes with the quality of life of cancer patients. Several studies recommend multimodal interventions that combine pharmacological and non-pharmacological therapies. Acupuncture therapy is one of the non-pharmacological treatment options that could be considered. This evidence-based case report aimed to examine the effectiveness of acupuncture therapy in reducing pain intensity in patients with cancer pain. Literature searching was performed on three databases (PubMed, Scopus, and Embase). The keywords used are *cancer pain*, *malignant pain*, *acupuncture*, *acupuncture therapy*, *pain intensity*, *pain assessment*, *pain scale*. The critical review was carried out using guidelines from the *University of Oxford Center for Evidence-based Medicine*. Four articles relevant to the clinical question were included in the study. Acupuncture therapy has been consistently shown to reduce pain intensity, shorter pain onset time, reduced dose and number of analgesics used, and better quality of life with minimal side effects, compared to drug therapy alone. Acupuncture therapy should be considered as a complementary therapy in the management of cancer pain, but not to replace standard regiment of pain protocols. Clinical decisions in applying acupuncture therapy need to assess patient preferences, accessibility, and cost-effectiveness.

**Keywords:** Acupuncture, cancer pain, pain intensity

## PENDAHULUAN

Nyeri merupakan salah satu keluhan paling banyak serta mengganggu kualitas hidup pasien kanker. Prevalensi nyeri pada pasien kanker mencapai 39,3% setelah pengobatan kuratif; 55% selama pengobatan antikanker; dan 66,4% pada stadium lanjut, metastasis, atau terminal. Dilaporkan sebanyak 38% pasien kanker mengalami nyeri dengan intensitas sedang hingga berat (skor *numerical rating scale*  $\geq 5$ ).<sup>1</sup> Nyeri pada pasien kanker dapat berasal dari kanker primer itu sendiri, metastasis, serta terapi kanker (bedah, kemoterapi, dan radioterapi). Namun, penyebab utama rasa nyeri tidak selalu dapat diidentifikasi. Nyeri terkait kanker dapat berupa kombinasi dari berbagai jenis nyeri melalui mekanisme yang beragam, sehingga membutuhkan beberapa kombinasi terapi.<sup>2</sup>

Rasa nyeri merupakan pengalaman subjektif yang tidak hanya melibatkan kondisi fisik saja, namun juga melibatkan faktor-faktor lainnya seperti perspektif pasien terhadap penyakitnya, respons psikologis, tingkat distress, mekanisme *coping*, dan dukungan sosial. Nyeri yang tidak tertangani dengan baik dapat menghambat pasien dalam melakukan aktivitas sehari-hari yang dapat berpengaruh terhadap penurunan kualitas hidup pasien, serta meningkatnya prevalensi depresi dan ansietas pada pasien kanker.<sup>3,4</sup>

Manajemen nyeri kanker terdiri atas tata laksana farmakologis dan non-farmakologis. Pengobatan farmakologis untuk nyeri kanker yang umum digunakan saat ini mengacu pada pedoman *World Health Organization (WHO) analgesic ladder*. Penanganan multidisiplin dengan memperhatikan aspek biopsikososial pasien dibutuhkan dalam manajemen nyeri pada pasien kanker. Beberapa penelitian merekomendasikan intervensi multimodal yang mengombinasikan antara terapi farmakologis dengan terapi non-farmakologis sebagai komplementer. Berbagai jenis intervensi nonfarmakologis telah terbukti dapat mengurangi tingkat keparahan nyeri dan memperbaiki status fungsional pasien, seperti *Cognitive Behavioral Therapy (CBT)*, akupunktur dan akupresur, terapi musik, serta terapi hipnosis dan relaksasi.<sup>5,6</sup>

Salah satu pilihan tata laksana non-farmakologi untuk nyeri yang dapat dipertimbangkan adalah terapi akupunktur. Akupunktur adalah modalitas terapi yang dilakukan dengan menusukkan jarum halus di bagian tubuh tertentu yang dikenal sebagai titik akupunktur sehingga memberikan pengaruh terhadap fungsi fisiologis.<sup>7</sup> Akupunktur diketahui sebagai terapi yang aman dan bermanfaat secara klinis sebagai terapi

komplementer dalam penatalaksanaan nyeri. Berbagai modalitas akupunktur yang umum digunakan antara lain akupunktur manual, elektroakupunktur, akupresur, dan laserpunktur. Berdasarkan areanya, akupunktur dibagi menjadi akupunktur tubuh dan akupunktur khusus, seperti akupunktur aurikula, akupunktur pergelangan lengan dan kaki, serta akupunktur kulit kepala. Meta-analisis pada 20 uji acak terkontrol melaporkan bahwa terapi akupunktur yang dikombinasikan dengan terapi farmakologi standar lebih efektif dalam mengurangi gejala nyeri kanker dibandingkan dengan terapi farmakologi standar saja.<sup>7,8</sup>

Akupunktur dapat mengaktifkan respons biologis tubuh di daerah sekitar titik akupunktur yang distimulasi (efek lokal) maupun daerah yang berbeda yang dikenal sebagai efek segmental dan sentral. Salah satu mekanisme yang berperan terhadap pengurangan rasa nyeri adalah pelepasan opioid endogen pasca stimulasi titik akupunktur.<sup>7</sup>

Namun, penerapan akupunktur sebagai terapi komplementer pada pasien dengan nyeri kanker masih menjadi tantangan baru dalam praktik medis sehari-hari.<sup>7,8</sup> Eksplorasi dan tinjauan secara konstan diperlukan untuk memastikan kelayakan penggunaan klinisnya. Oleh karena itu, tinjauan kasus berbasis bukti ini disusun untuk mengkaji efektivitas terapi akupunktur terhadap penurunan intensitas nyeri pada pasien dengan nyeri kanker. Diharapkan hasil luaran dari tinjauan ini dapat bermanfaat dalam mencapai upaya pengobatan yang lebih holistik dan komprehensif.

## ILUSTRASI KASUS

Pasien laki-laki 63 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) dengan keluhan nyeri di wajah yang menjalar ke area dahi dengan *Visual Analog Scale (VAS)* 8 yang dirasakan bertambah berat. Muntah, penurunan kesadaran, kejang disangkal. Pasien juga mengeluhkan lemas sejak satu minggu sebelumnya. Pasien kesulitan untuk mengunyah dan menelan dan berat badan turun 20 kg dalam empat bulan terakhir.

Sejak empat bulan lalu muncul keluhan nyeri di belakang hidung. Pasien memperoleh obat nyeri di rumah sakit, namun tidak membaik. Nyeri di wajah dirasakan makin hebat. Sejak dua bulan, pasien mengeluh nyeri di wajah memberat dengan VAS 7-8. Sejak satu bulan sebelum perawatan, pasien mengeluh mulai sulit menelan, pasien hanya bisa konsumsi makanan dalam bentuk cair. Keluhan nyeri di wajah dan pandangan kabur dirasakan masih sama seperti sebelumnya.

Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak sakit berat, kesadaran somnolen, dan keadaan gizi buruk. Ditemukan

ptosis mata kiri, deviasi septum nasi, nyeri tekan sinus, dan perdarahan pada hidung. Pada pemeriksaan CT scan, ditemukan massa padat karakteristik maligna di regio nasofaring dengan perluasan ke parafaring bilateral, sinus ethmoid dan sphenoid bilateral, dan perluasan intrakranial regio sellaparasella bilateral dan sisterna prepontine. Hasil biopsi massa tumor menemukan sel kanker nasofaring stadium lokal lanjut.

Pasien diberikan *Morphine Immediate Release* (MIR) 10 mg per oral dan gabapentin 2 x 200 mg per oral untuk mengatasi keluhan nyeri. Pasien mengaku rasa nyeri membaik setelah diberi obat, namun terkadang nyeri masih dirasakan hilang timbul (VAS 3-4). Pasien lebih sering tertidur di siang hari dan seringkali merasa gelisah di malam hari sehingga sulit untuk tertidur. Pasien juga mengeluh mengalami sembelit. Dokter mempertimbangkan untuk memberikan terapi non-farmakologis sebagai terapi komplementer terkait keluhan nyeri tersebut.

## METODE

Berdasarkan ilustrasi kasus dan latar belakang permasalahan di atas, laporan kasus berbasis bukti ini berusaha untuk menjawab pertanyaan klinis “apakah terapi akupunktur efektif dalam menurunkan intensitas nyeri pada pasien dengan nyeri kanker?”. Selanjutnya, pertanyaan klinis tersebut dijabarkan menurut komponennya sebagai berikut, yang menjadi *patient/problem* (P) adalah pasien dengan nyeri kanker, *intervention* (I) adalah terapi akupunktur ± terapi farmakologi (anti nyeri) standar, *comparison* (C) adalah terapi farmakologi standar atau *placebo*, *outcome* (O) adalah penurunan intensitas nyeri. Tipe pertanyaan klinis penelitian ini adalah intervensi dengan desain studi uji klinis acak tersamar, kajian sistematis, dan meta-analisis.

Pencarian literatur dilakukan pada tiga *database* (PubMed, Scopus, dan Embase) pada tanggal 8 April 2022. Kata kunci yang digunakan adalah *cancer pain*, *malignant pain*, *acupuncture*, *acupuncture therapy*, *pain intensity*, *pain assessment*, *pain scale*. Metode pencarian literatur untuk masing-masing *database* yang digunakan beserta jumlah artikel yang ditemukan disajikan di Tabel 1.

Kriteria inklusi meliputi: (1) desain studi uji klinis acak tersamar atau kajian sistematis dan meta-analisis mengenai terapi akupunktur sebagai penanganan nyeri kanker; (2) populasi: pasien dewasa yang telah didiagnosis kanker stadium apapun yang mengalami nyeri kanker; (3) intervensi dan kontrol: terapi akupunktur digunakan sebagai intervensi tunggal atau sebagai tambahan dari terapi standar lainnya untuk nyeri kanker, dan

**Tabel 1. Strategi pencarian literatur**

| Database | Strategi pencarian                                                                                                                                                                       | Temuan |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| PubMed   | ("cancer pain"[Title/Abstract] OR "malignant pain"[Title/Abstract]) AND ("Acupuncture"[Title/Abstract] OR "acupuncture therapy"[Title/Abstract])                                         | 139    |
| Scopus   | (TITLE-ABS-KEY ("Cancer pain" OR "malignant pain") AND TITLE-ABS-KEY ("Acupuncture" OR "acupuncture therapy") AND TITLE-ABS-KEY ("Pain intensity" OR "pain assessment" OR "pain scale")) | 127    |
| Embase   | ('cancer pain' OR 'malignant pain') AND ('acupuncture' OR 'acupuncture therapy') AND ('pain intensity' OR 'pain assessment' OR 'pain scale')                                             | 129    |

kelompok kontrol menerima terapi standar atau plasebo. Jika akupunktur ditambah terapi obat konvensional dibandingkan dengan terapi obat konvensional saja, penggunaan obat analgesik harus tidak berubah selama masa studi; dan (4) luaran: luaran primer berupa efek analgesik yang diukur dengan skala pengukuran nyeri, seperti VAS, *Numeric Rating Scale* (NRS). Luaran sekunder dapat berupa tingkat kualitas hidup, efek samping, dan penurunan penggunaan opioid. Sedangkan, kriteria eksklusi meliputi: (1) studi pada hewan, studi kualitatif, *case reports/series*, studi deskriptif, maupun protokol penelitian; (2) nyeri yang tidak disebabkan oleh kanker; (3) publikasi  $\geq 10$  tahun.

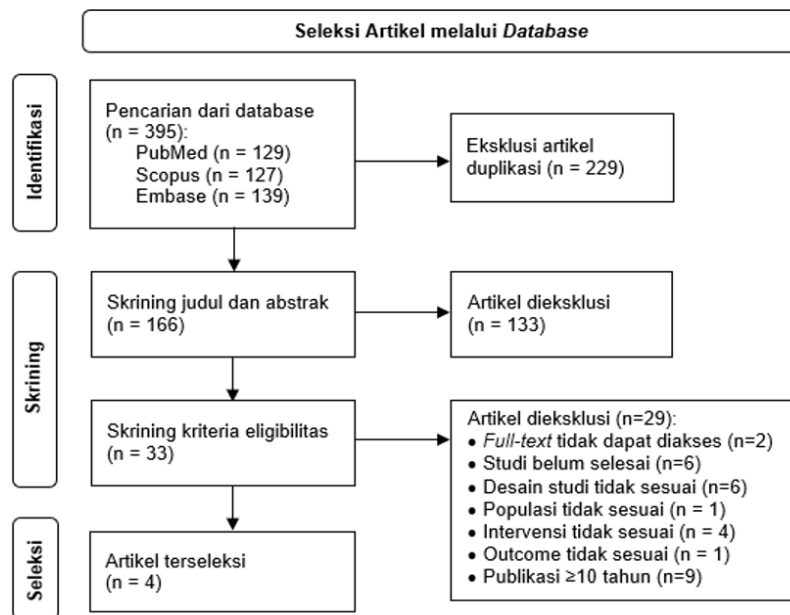
## HASIL

Dari hasil seleksi artikel dengan penyaringan secara bertahap menurut judul artikel, abstrak, dan naskah artikel, diperoleh 4 artikel yang relevan dengan pertanyaan klinis yang terdiri atas 1 kajian sistematis dan meta-analisis oleh Hu, dkk.<sup>8</sup> dan 3 literatur dengan desain studi uji klinis acak tersamar yang dilakukan oleh Mao, dkk.<sup>9</sup>, Ruela, dkk.<sup>10</sup>, dan Saraswati, dkk.<sup>11</sup> Proses seleksi artikel diilustrasikan pada Gambar 1.

Dari empat studi yang didapat, jumlah subjek penelitian berkisar antara 28 hingga 845 pasien. Jenis intervensi akupunktur yang digunakan bervariasi antara akupunktur manual, elektroakupunktur, akupunktur telinga, dan akupunktur pergelangan lengan dan kaki. Durasi intervensi berkisar antara 1 hingga 10 minggu. Karakteristik masing-masing studi dirangkum pada Tabel 2.

Telaah kritis dilakukan dengan menggunakan panduan dari *University of Oxford Centre for Evidence-based Medicine critical appraisal worksheet for Randomised Clinical Trials* dan *critical appraisal worksheet for Systematic Reviews*. Hasil telaah validitas setiap studi dirangkum pada Tabel 3. Penilaian validitas menggunakan lima kriteria yang idealnya dipenuhi oleh suatu artikel kajian sistematis dan meta-analisis serta uji klinis acak





Gambar 1. Diagram alur strategi penelusuran

Tabel 2. Karakteristik studi

| Penulis                       | Desain studi                        | Populasi                                               | Intervensi                                                                                                | Perbandingan                                                                           | Durasi                   | Instrumen                                     | Derajat nyeri      | Luaran                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hu, dkk. <sup>8</sup>         | Kajian sistematis dan meta-analisis | 845 pasien dengan nyeri kanker                         | Elektroakupunktur, akupunktur aurikula, akupunktur pergelangan kaki dan tangan, akupunktur manual (n=433) | Plasebo, terapi farmakologi standar (n=412)                                            | 1 - 8 minggu (1-60 sesi) | Visual analog scale, numerical pain scale     | Nyeri ringan-berat | Kombinasi akupunktur dan terapi standar dibandingkan dengan terapi standar: RR=1,11 (IK 95%: 0,97–1,26; p=0,13)                                                              |
| Mao, dkk. <sup>9</sup>        | Uji klinis acak tersamar            | 360 pasien kanker dengan nyeri muskulo-skeletal kronik | Elektroakupunktur (n=145), akupunktur aurikula (n=143)                                                    | Terapi farmakologi standar (n=72); analgesik, terapi fisik, dan injeksi glukokortikoid | 10 minggu (10 sesi)      | Brief pain inventory (skor ≥4)                | Nyeri sedang       | Penurunan keparahan nyeri sebanyak 1,9 poin (IK 97,5%, 1,4-2,4 poin; p<0,001) pada elektroakupunktur dan 1,6 poin (IK 97,5%, 1,0-2,1 poin; p<0,001) pada akupunktur aurikula |
| Ruela, dkk. <sup>10</sup>     | Uji klinis acak tersamar            | 31 pasien nyeri kanker                                 | Akupunktur aurikula (n=16)                                                                                | Plasebo (n=15)                                                                         | 8 minggu (8 sesi)        | Numerical pain scale (skor ≥4)                | Nyeri sedang       | Perbedaan tingkat nyeri yang bermakna antara kelompok intervensi [2,09 SB 1,44] dan plasebo [6,33 (SB 2,14)]; p<0,001                                                        |
| Saraswati, dkk. <sup>11</sup> | Uji klinis acak tersamar            | 28 pasien kanker serviks stage IIIB                    | Elektroakupunktur tanpa analgesia (n=14)                                                                  | Paracetamol 3 x 500 mg dan kodein 3x 10 mg (n=14)                                      | 3 minggu (10 sesi)       | Wong-Baker faces pain-rating scale (skor 4-6) | Nyeri sedang       | Penurunan tingkat nyeri secara signifikan pada kelompok intervensi (p=0,003) dan non-signifikan pada kelompok kontrol (p=0,405)                                              |

Tabel 3. Telaah validitas studi

| Studi                         | Pertanyaan penelitian jelas | Strategi pencarian komprehensif          | Kriteria inklusi sesuai                | Kualitas seluruh studi valid | Hasil antara studi konsisten | Tingkat bukti |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------|
| Hu, dkk. <sup>8</sup>         | +                           | +                                        | +                                      | +                            | +                            | 1             |
| Studi                         | Randomisasi                 | Kelompok perlakuan dan kontrol sebanding | Perlakuan selain objek studi disamakan | Intention-to-treat           | Perlakuan tersamar           | Tingkat bukti |
| Mao, dkk. <sup>9</sup>        | +                           | +                                        | +                                      | +                            | -                            | 2             |
| Ruela, dkk. <sup>10</sup>     | +                           | +                                        | +                                      | -                            | +                            | 2             |
| Saraswati, dkk. <sup>11</sup> | +                           | +                                        | +                                      | +                            | -                            | 2             |

terkontrol. Studi kajian sistematis dan meta-analisis oleh Hu, dkk.<sup>8</sup> menjelaskan pertanyaan penelitian di bagian abstrak dan merinci lebih lanjut di bagian pendahuluan. Pencarian literatur dilakukan secara komprehensif pada delapan *database* tanpa batasan bahasa. Kriteria inklusi dan eksklusi artikel dideskripsikan secara detail, dengan populasi, intervensi, dan luaran yang spesifik. Alasan untuk mengeksklusi artikel dijelaskan. Total jumlah subjek dari keseluruhan artikel yang digunakan sebanyak 845 pasien. Kualitas dari masing-masing studi dinilai menggunakan *Cochrane's risk of bias tools*. Hasil antara studi menunjukkan tingkat heterogenitas sedang dan kemungkinan alasan terjadinya heterogenitas dieksplorasi dengan baik.

Pada 3 uji klinis acak tersamar lainnya, semua studi secara eksplisit menyebutkan desain penelitian pada bagian judul dan pada bagian metode. Jumlah subjek penelitian berkisar antara 28 hingga 360 pasien dan seluruhnya mencukupi besar sampel minimal.

Seluruh studi melakukan randomisasi, karakteristik dasar subjek di awal penelitian sebanding antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol, dan ketiga studi mengontrol faktor-faktor perancu dengan memberikan perlakuan yang sama terhadap seluruh subjek. Terdapat satu studi yang tidak menerapkan sistem analisis *intention to-treat* dengan hanya menganalisis subjek yang menyelesaikan penelitian hingga akhir. Hanya 1 studi yang menerapkan *blinding* dengan memberikan terapi plasebo berupa akupunktur palsu, sementara 2 studi lainnya hanya memberikan terapi standar tanpa plasebo. Secara keseluruhan, studi-studi yang digunakan dalam tinjauan kasus berbasis bukti ini telah dilaksanakan dengan desain, pelaksanaan, dan analisis yang valid.

Aspek *importance* setiap studi ditelaah melalui penghitungan *effect size* (Tabel 4). Meta-analisis oleh Hu, dkk.<sup>8</sup> menunjukkan bahwa terapi akupunktur saja tidak memberikan penurunan intensitas nyeri yang signifikan apabila dibandingkan dengan terapi konvensional sesuai WHO *analgesic ladder*. Namun, apabila terapi akupunktur dikombinasikan dengan terapi konvensional, maka terdapat penurunan intensitas nyeri yang signifikan ( $n = 845$ ,  $RR=1,18$ ;  $IK\ 95\%: 1,09-1,27$ ;  $p<0,001$ ).<sup>8</sup> Dua uji klinis acak tersamar lainnya oleh Mao, dkk.<sup>9</sup> dan Ruela, dkk.<sup>10</sup> secara konsisten menunjukkan penurunan intensitas nyeri yang signifikan antara sebelum dan sesudah dilakukan kombinasi intervensi terapi akupunktur dan analgesia sesuai WHO *analgesic ladder*. Selain itu, dua studi tersebut juga melaporkan terdapat perbedaan intensitas nyeri yang bermakna antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol di akhir penelitian. Penelitian oleh Saraswati, dkk.<sup>11</sup>

merupakan satu-satunya yang menunjukkan penurunan tingkat nyeri secara signifikan pada kelompok yang hanya mendapatkan terapi akupunktur saja tanpa analgesia.

Aspek *applicability* dilihat terutama berdasarkan kesamaan karakteristik pasien dengan populasi, perlakuan mampu laksana, dan keuntungan melebihi efek samping. Rangkuman penilaian aspek *applicability* pada masing-masing studi dapat dilihat pada Tabel 4. Tenaga kesehatan yang memiliki kewenangan untuk menyelenggarakan pelayanan akupunktur adalah dokter spesialis akupunktur medik dan dokter umum dengan kompetensi tambahan akupunktur medik dasar. Dengan demikian, populasi target untuk aplikasi akupunktur medik terbatas pada tenaga kesehatan yang sudah tersertifikasi.<sup>12</sup>

Efek samping utama pada terapi akupunktur bersifat ringan, dengan efek samping yang paling banyak dilaporkan adalah memar pada area penusukan jarum, yang menghilang setelah diberikan kompres. Pada pasien yang menerima akupunktur aurikula, nyeri telinga adalah efek samping yang paling umum dilaporkan oleh pasien.<sup>8,9</sup>

## DISKUSI

*The International Association for the Study of Pain* (IASP) mengklasifikasikan nyeri menjadi nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik. Pada nyeri kanker, nyeri nosiseptif dapat terjadi sebagai akibat stimulus invasif dari tumor primer dan/atau lesi metastatik yang menyerang atau menekan struktur di sekitarnya. Sedangkan nyeri neuropatik disebabkan oleh cedera pada sistem saraf pusat atau perifer. Nyeri neuropatik pada kanker umumnya disebabkan oleh proses terapi, seperti neuropati perifer yang diinduksi oleh kemoterapi, nyeri pasca radiasi, atau prosedur bedah, namun juga dapat disebabkan oleh infeksi, iskemia, infiltrasi langsung dari tumor, atau kombinasi berbagai faktor. Penatalaksanaan farmakologis harus disesuaikan dengan etiologi yang mendasari terjadinya nyeri. Seringkali pasien dengan kanker memiliki jenis nyeri campuran sehingga memerlukan terapi kombinasi.<sup>13,14</sup>

Penatalaksanaan pada nyeri kanker perlu mempertimbangkan kombinasi antara terapi farmakologis dengan terapi non-farmakologis. Berbagai studi telah mengevaluasi efektivitas kombinasi terapi komplementer dan analgesik terhadap penurunan intensitas nyeri kanker. Studi-studi tersebut menunjukkan efek yang lebih memuaskan ketika manajemen nyeri diberikan secara kombinasi dibandingkan dengan terapi tunggal.<sup>8,15</sup> Berbagai terapi non-farmakologis yang telah umum digunakan dalam manajemen nyeri kanker antara lain adalah terapi neuropsikologis, akupunktur, pembedahan, dan terapi integratif lainnya sesuai kebutuhan.<sup>13-16</sup>

Tabel 4. Telaah kritis aspek *importance* dan *applicability*

| Studi                         | Importance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Applicability                   |                         |                                  |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
|                               | Treatment size                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kesesuaian karakteristik pasien | Perlakuan mampu laksana | Keuntungan melebihi efek samping |
| Hu, dkk. <sup>8</sup>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Akupunktur dibandingkan dengan terapi standar: RR=1,11 (IK 95%: 0,97–1,26; p=0,13)</li> <li>Kombinasi akupunktur dan terapi standar dibandingkan dengan terapi standar: RR=1,18 (IK 95%: 1,09–1,27; p&lt;0,01)</li> </ul>                                                                                   | +                               | +                       | +                                |
| Mao, dkk. <sup>9</sup>        | Penurunan tingkat nyeri pada kelompok kontrol sebanyak 1,9 poin (IK 97,5%: 1,4–2,4 poin; p<0,001) pada elektroakupunktur dan 1,6 poin (IK 97,5%: 1,0–2,1 poin; p<0,001) pada akupunktur aurikula                                                                                                                                                   | +                               | +                       | +                                |
| Ruela, dkk. <sup>10</sup>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Perbedaan tingkat nyeri yang bermakna antara kelompok intervensi [(2,09 SB (1,44)) dan plasebo [6,33 (SB 2,14)] di akhir penelitian (p&lt;0,001)</li> <li>Penurunan dosis analgesik (p=0,010), jumlah analgesik yang dikonsumsi (p=0,019), dan posisi pada WHO <i>analgesic ladder</i> (p=0,026)</li> </ul> | +                               | +                       | +                                |
| Saraswati, dkk. <sup>11</sup> | Perbedaan intensitas nyeri yang bermakna antara sebelum [5,43 (SB 0,65)] dan setelah [4,00 (SB 0,68)] intervensi (p=0,003)                                                                                                                                                                                                                         | -                               | +                       | +                                |

Terapi akupunktur merupakan salah satu terapi yang umum digunakan sebagai terapi komplementer dalam penatalaksanaan nyeri. Temuan utama pada studi ini secara umum menunjukkan bahwa terapi akupunktur merupakan terapi yang aman dan efektif sebagai terapi komplementer dalam manajemen nyeri kanker.<sup>8-11</sup> Tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Hu, dkk.<sup>8</sup> menunjukkan bahwa dibandingkan dengan terapi obat konvensional, terapi akupunktur saja tidak menunjukkan efek superior pada penurunan intensitas nyeri kanker. Namun, kombinasi akupunktur dengan terapi obat menghasilkan peningkatan tingkat remisi nyeri, waktu onset nyeri yang lebih pendek, durasi bebas nyeri yang lebih lama, dan kualitas hidup yang lebih baik tanpa efek samping yang serius, apabila dibandingkan dengan terapi obat saja. Dari 11 uji klinis acak tersamar pada studi tersebut, analisis menunjukkan efek penurunan intensitas nyeri yang signifikan dari kombinasi akupunktur dan terapi obat dibandingkan dengan kelompok obat konvensional saja [n=845; RR=1,18 (IK 95%: 1,09–1,27); p<0,001]. Meskipun demikian, bukti yang tersedia untuk tinjauan sistematis ini tidak cukup untuk mendukung penggunaan rutin akupunktur untuk menghilangkan nyeri kanker karena keterbatasan metodologi dari studi yang disertakan.<sup>8</sup>

Dua uji klinis acak tersamar lainnya oleh Mao, dkk.<sup>9</sup> dan Ruela, dkk.<sup>10</sup> secara konsisten menunjukkan penurunan intensitas nyeri yang signifikan antara sebelum dan sesudah dilakukan kombinasi intervensi terapi akupunktur dan analgesia sesuai WHO *analgesic ladder*. Hasil kedua studi tersebut juga menunjukkan adanya perbedaan intensitas nyeri yang bermakna antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol di akhir penelitian. Penelitian oleh Saraswati, dkk.<sup>11</sup> merupakan satu-satunya penelitian yang menunjukkan penurunan

tingkat nyeri secara signifikan pada kelompok yang hanya mendapatkan terapi akupunktur saja tanpa analgesia. Studi oleh Ruela, dkk.<sup>10</sup> juga menunjukkan bahwa pada kelompok terapi akupunktur terdapat penurunan dosis analgesik (p=0,010), jumlah analgesik yang dikonsumsi (p=0,019), dan derajat nyeri menurut WHO *analgesic ladder* (p=0,026).<sup>10</sup>

Mekanisme akupunktur mengurangi rasa nyeri telah dijelaskan oleh berbagai teori. Akupunktur diketahui merangsang serat A $\beta$  di kulit sehingga menghambat rangsangan nyeri dari perifer, mengurangi persepsi nyeri, dan menstimulasi tubuh untuk menghasilkan opioid endogen dengan melepaskan  $\beta$ -endorfin, enkefalin, dan dinorfin di otak dan sumsum tulang belakang.<sup>15</sup>

Efek samping utama pada terapi akupunktur yang ditemukan pada berbagai studi umumnya bersifat ringan. Efek samping yang paling banyak dilaporkan adalah memar di area penusukan jarum yang menghilang setelah diberikan kompres, serta nyeri telinga yang umumnya dilaporkan oleh pasien yang menerima akupunktur aurikula.<sup>8,9</sup> Dengan demikian, terapi akupunktur memiliki keamanan yang telah terbukti dengan efek samping yang minimal.

Beberapa keterbatasan pada studi ini adalah terdapat beberapa artikel yang tidak melakukan uji secara tersamar/*blinding*, baik terhadap kelompok kontrol maupun peneliti. Idealnya, kelompok kontrol mendapatkan terapi yang memiliki karakteristik yang identik, dalam hal ini, terapi akupunktur palsu. Namun, terdapat dua studi yang hanya memberikan terapi standar tanpa akupunktur palsu pada kelompok kontrol. Hal ini dapat menimbulkan risiko terjadinya bias yang tinggi. Keterbatasan lainnya adalah dari empat studi yang disertakan, terdapat kelompok intervensi yang beragam, seperti kelompok akupunktur versus kelompok terapi obat, akupunktur dan terapi

obat versus terapi obat saja, serta akupunktur versus akupunktur palsu. Selain itu, terdapat variasi antara studi terkait jenis intervensi akupunktur, jumlah sesi akupunktur, pemilihan titik akupunktur, kedalaman jarum, dan waktu retensi jarum yang berpotensi menimbulkan bias.

Pasien ini saat masuk ke rumah sakit memiliki derajat nyeri kategori berat. Tata laksana yang diberikan pada nyeri kanker dengan derajat berat adalah opioid kuat, non opioid, serta dapat dipertimbangkan terapi adjuvan.<sup>16</sup> Pasien telah mendapatkan morfin dan gabapentin. Nyeri yang dirasakan membaik, tetapi tidak hilang sepenuhnya. Pertimbangan untuk menambahkan dosis morfin juga harus memperhatikan peningkatan efek samping. Durasi nyeri pada kanker adalah nyeri kronik yang memerlukan tata laksana dalam jangka panjang. Efek samping dari penggunaan opioid yang penting diperhatikan adalah konstipasi serta sedasi, terutama pada jangka panjang. Oleh karena itu, pemberian terapi non-farmakologis sebagai komplementer dapat dipertimbangkan pada pasien ini. Terapi akupunktur telah terbukti menurunkan dosis dan jumlah analgesik yang dikonsumsi. Hal tersebut juga penting, terutama pada kelompok pasien yang memerlukan terapi jangka panjang.<sup>17</sup>

## SIMPULAN

Terapi akupunktur secara konsisten menunjukkan efek analgesik yang signifikan dalam mengurangi intensitas nyeri, waktu onset nyeri yang lebih pendek, durasi waktu analgesia yang lebih lama, penurunan dosis dan jumlah analgesik yang dikonsumsi, serta kualitas hidup yang lebih baik dengan efek samping yang minimal dibandingkan dengan terapi obat saja.

## DAFTAR PUSTAKA

- van den Beuken-van MHJ, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1070-90.
- Dalal S, Tanco KC, Bruera E. State of art of managing pain in patients with cancer. *Cancer J*. 2013;19(5):379-89.
- Novy DM, Aigner CJ. The biopsychosocial model in cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014;8(2):117-23.
- Syrjala KL, Jensen MP, Mendoza ME, Yi JC, Fisher HM, Keefe FJ. Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2014;32(16):1703-11.
- Warth M, Zöller J, Köhler F, Aguilar-Raab C, Kessler J, Ditzgen B. Psychosocial interventions for pain management in advanced cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(1):3.
- Ruano A, García-Torres F, Gálvez-Lara M, Moriana JA. Psychological and non-pharmacologic treatments for pain in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2022;63(5):e505-20.
- National Cancer Institute. Acupuncture (PDQ®)—health professional version [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2022 Apr 13 [cited 2022 Apr 22]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/acupuncture-pdq>
- Hu C, Zhang H, Wu W, Yu W, Li Y, Bai J, et al. Acupuncture for pain management in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:1720239.
- Mao JJ, Liou KT, Baser RE, Bao T, Panageas KS, Romero SAD, et al. Effectiveness of electroacupuncture or auricular acupuncture vs usual care for chronic musculoskeletal pain among cancer survivors the PEACE randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(5):720-7.
- Ruela LDO, Iunes DH, Nogueira DA, Stefanello J, Gradim CVC. Effectiveness of auricular acupuncture in the treatment of cancer pain: randomized clinical trial. *Rev Esc Enferm USP*. 2018;52:e03402.
- Saraswati W, Rosyadi MR, Imandiri A. Electroacupuncture versus analgesics for patients with stage IIIB cervical cancer post cisplatin chemotherapy. *Med Acupunct*. 2020;32(5):293-9.
- Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan nomor 34 tahun 2018 tentang izin dan penyelenggaraan praktik akupunktur terapis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018.
- Money S, Garber B. Management of cancer pain. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2018;6(4):141-6.
- Smith TJ, Saiki CB. Cancer pain management. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(10):1428-39.
- Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol*. 2008;85(4):355-75.
- Nekar AA, Cascella M. WHO analgesic ladder. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- Baldini A, Von Korff M, Lin EH. A review of potential adverse effects of long-term opioid therapy: a practitioner's guide. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2012;14(3):PCC.11m01326.

9-30-2022

## Threats of COVID-19 Reinfection: A Review of the Evidence from the Literature

Muhammad Luthfi Adnan

*Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, DI Yogyakarta*

Ana Fauziyati

*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, DI Yogyakarta,*

047110434@uii.ac.id

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Adnan, Muhammad Luthfi and Fauziyati, Ana (2022) "Threats of COVID-19 Reinfection: A Review of the Evidence from the Literature," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 3, Article 7.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i3.539

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss3/7>

This Literature Review is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# Ancaman Reinfeksi COVID-19: Tinjauan dari Bukti Pustaka

## *Threats of COVID-19 Reinfection: A Review of the Evidence from the Literature*

Muhammad Luthfi Adnan<sup>1</sup>, Ana Fauziyati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, DI Yogyakarta

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, DI Yogyakarta

Korespondensi:

Ana Fauziyati. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia, DI Yogyakarta. Email: 047110434@uii.ac.id

### ABSTRAK

Kasus reinfeksi COVID-19 berhubungan dengan faktor imunitas tubuh pada pasien yang telah sembuh dengan perjalanan alami patogen penginfeksi. Meski demikian, kemampuan reinfeksi COVID-19 masih belum banyak diketahui. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk membahas studi terkait reinfeksi, termasuk penyebab dan manifestasi klinis serta manajemen terkait penanganan reinfeksi. Reinfeksi dapat terjadi akibat infeksi virus SARS-CoV-2 yang memiliki genom berbeda dengan infeksi sebelumnya. Manifestasi klinis yang ditimbulkan pada kondisi reinfeksi dibandingkan dengan infeksi sebelumnya masih belum jelas. Walaupun demikian, dipercaya bahwa pada populasi yang rentan, reinfeksi dapat memiliki luaran yang lebih buruk. Vaksinasi menjadi pilihan utama untuk mengurangi tingkat keparahan akibat reinfeksi. Diperlukan studi lebih lanjut untuk memahami mekanisme dan manajemen reinfeksi COVID-19. Dengan demikian, pengembangan pengobatan dan vaksin COVID-19 bisa lebih efektif.

**Kata Kunci:** COVID-19, pandemi, reinfeksi, SARS-CoV-2, sistem imun

### ABSTRACT

Case of COVID-19 reinfection are related to immune factors in patients who have recovered by the natural course of the infecting pathogen. However, the chance of COVID-19 reinfection are still not well established. This review aimed to discuss about reinfection-related studies, including causes and clinical manifestations, and reinfection management. Reinfection happens when a patient is infected by the SARS-CoV-2 virus, which has a different genome from previous infection. Although the comparison of clinical manifestation between reinfection and the previous infection is not clear, it is believed that vulnerable populations may have worse outcomes. Vaccination is the main option to reduce the severity of reinfection. Further studies are needed to understand the mechanisms and management of COVID-19 reinfection. Thus, the development of COVID-19 treatment and vaccine can be more effective.

**Keywords:** COVID-19, immune system, pandemic, reinfection, SARS-CoV-2

### PENDAHULUAN

Penyebaran *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19) yang dimulai pada akhir Desember 2019 di Wuhan, China dan kemudian menyebar ke seluruh dunia telah menjadi permasalahan kesehatan global.<sup>1</sup> COVID-19 disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang masih dalam satu famili dengan virus *Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus* (SARS-CoV yang kini dinamakan dengan virus SARS-CoV-1) penyebab infeksi SARS, dan *Middle-East Respiratory Syndrome coronavirus* (MERS-CoV) penyebab infeksi MERS.<sup>2</sup> Virus SARS-CoV-2 adalah jenis virus dari genus *β-coronavirus* dengan rantai RNA *positive-sense* yang tidak tersegmentasi.<sup>3</sup> Penyebaran COVID-19 mudah menular antar manusia melalui transmisi lewat aerosol atau lewat benda yang terkontaminasi oleh pasien COVID-19.<sup>4</sup>

Beberapa studi menunjukkan temuan kasus reinfeksi pada pasien yang telah pulih dari COVID-19 yang ditunjukkan dengan adanya repositif pengujian RT-PCR.<sup>5</sup> Kasus reinfeksi banyak terjadi pada infeksi virus yang menyerang pernapasan.<sup>6</sup> Kondisi reinfeksi dapat disebabkan oleh variabilitas virus yang tinggi (misal: influenza), melemahnya respons imun inisial (misal: *human respiratory syncytial virus*/RSV), maupun reinfeksi dengan genotip lain (misal: *Rhinovirus*).<sup>7-9</sup> Pada infeksi virus SARS-CoV-2, temuan mutasi genom dari virus dapat menunjukkan adanya reinfeksi virus SARS-CoV-2 yang disebabkan oleh infeksi dari genom yang berbeda.<sup>10</sup> Hal ini ditunjukkan dengan telah ditemukannya 44 variasi umum dengan 24 varian di antaranya belum dijelaskan sebelumnya.<sup>11</sup> Studi genomik lebih lanjut menunjukkan



adanya mutasi virus yang menyebabkan reinfeksi pada pasien yang telah sembuh dari COVID-19.<sup>12</sup> Tinjauan pustaka ini ditulis untuk membahas mengenai penyebab dan manifestasi klinis dari reinfeksi pada pasien yang sudah pulih dari COVID-19 dan manajemen dari kasus reinfeksi COVID-19.

## DEFINISI REINFEKSI COVID-19

Untuk menentukan adanya reinfeksi COVID-19, *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memberikan panduan batas pengecekan ulang infeksi COVID-19, yaitu 90 hari. Hal tersebut didasarkan pada asumsi bahwa infeksi primer masih dapat menghasilkan tes positif hingga 90 hari.<sup>13</sup> Sebuah studi menjabarkan adanya tiga jenis reinfeksi COVID-19 yaitu reinfeksi yang terkonfirmasi, reinfeksi klinis, dan reinfeksi epidemiologis. Reinfeksi yang terkonfirmasi yaitu apabila hasil tes *Polymerase Chain Reaction* (PCR) positif, kultur virus positif (jika dilakukan), infeksi terjadi >90 hari dari infeksi asli, dan ditemukan perbedaan strain sekuensing RNA virus dari kedua infeksi. Reinfeksi klinis didefinisikan berdasarkan karakteristik gejala klinis, hasil tes PCR positif, kultur virus positif (jika dilakukan), dan adanya faktor risiko epidemiologis seperti paparan yang diketahui tanpa penyebab lain. Sedangkan, reinfeksi epidemiologis terjadi pada pasien simptomatik atau asimtomatik, hasil tes PCR positif, kultur virus positif (jika dilakukan), dan adanya faktor risiko epidemiologis, seperti paparan yang telah diketahui.<sup>14</sup>

Gejala yang timbul cenderung dapat terjadi lebih cepat, yang dipengaruhi oleh tingkat virulensi virus dalam tubuh untuk menimbulkan gejala. Beberapa publikasi menunjukkan kasus reinfeksi terjadi akibat infeksi virus dengan sekuensi genom yang berbeda, sehingga menunjukkan variasi potensial antarvirus di episode yang terpisah.<sup>10</sup> Kemampuan penularan dari virus SARS-CoV-2 yang tinggi menjadikan virus ini dapat menjadi sumber reinfeksi ke pasien yang sembuh dari COVID-19.<sup>14–16</sup> Sumber reinfeksi juga dapat melalui kontak dengan lingkungan, yang mana pada sebuah studi menunjukkan risiko kemungkinan reinfeksi pada pasien yang telah sembuh COVID-19 yang kontak dengan lingkungan yang terkontaminasi dengan virus SARS-CoV-2.<sup>17</sup>

## MEKANISME REINFEKSI

Pada infeksi pertama, virus SARS-CoV-2 akan menyerang paru-paru dengan cara berikatan pada reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) yang terdapat pada sel alveoli tipe 2.<sup>18</sup> Beberapa laporan menunjukkan pada kasus infeksi berat, virus SARS-CoV-2

memiliki kemampuan menyupresi interferon (IFN) tipe I dan merusak diferensiasi dan aktivasi sel T yang dapat menimbulkan patogenesis virus yang tinggi.<sup>19,20</sup> Supresi respons IFN tipe I juga dapat menstimulasi promosi sitokin makrofag-monosit yang dapat memicu kejadian yang disebut sebagai ‘badai sitokin’ yang dipicu oleh pelepasan sitokin proinflamasi [interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, *Tumour Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), IFN- $\gamma$ , CCL 2, dan CXCL8] yang mengakibatkan cedera paru, kegagalan organ, dan kematian.<sup>19,21</sup> Pada kondisi tersebut, terdapat peran penting dari sel T sebagai respons adaptif imun dari replikasi virus yang tidak terkontrol melalui maturasi CD4+ yang meningkatkan antibodi spesifik virus dan berdiferensiasi menjadi sel T *helper* yang mengaktifasi sitokin proinflamasi melalui jalur NF- $\kappa$ B. Sedangkan, sel CD8+ bersifat sitotoksik dan membunuh sel yang terinfeksi virus.<sup>22,23</sup>

Pada infeksi COVID-19, sistem imun tubuh yang terbentuk melalui sistem imun humoral dapat bertahan dalam jangka waktu lama.<sup>24</sup> Salah satu studi menunjukkan adanya antibodi penetralisir spesifik terhadap virus SARS-CoV-2 yang terdeteksi antara 10-15 hari setelah gejala muncul dan dapat bertahan dalam tubuh. Antibodi tersebut menunjukkan domain protein S1, S2, dan protein pengikat reseptor.<sup>24</sup> Pada studi terkait pengujian serologis dengan *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan *Islet-Cell Antibodies* (ICA), antibodi IgA dan IgM muncul lebih awal selama tujuh hari setelah onset gejala muncul dan mencapai titer yang lebih tinggi dibandingkan IgG.<sup>25</sup> Antibodi IgG tidak terdeteksi di awal gejala, namun meningkat dan tinggi pada pasien dengan infeksi parah.<sup>26</sup> Antibodi IgG itu sendiri memiliki peran penting dalam pertahanan tubuh jangka panjang untuk mengurangi risiko infeksi kembali oleh patogen yang sama.<sup>27</sup>

Reinfeksi dapat diakibatkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2 dengan genom berbeda yang tidak dikenali oleh respons imun humoral tubuh setelah infeksi pertama.<sup>28</sup> Beberapa studi menunjukkan respons antibodi tubuh terhadap virus SARS-CoV-2 memiliki kesamaan infeksi virus SARS-CoV-1 dan MERS-CoV, meski dampak yang diakibatkan oleh virus SARS-CoV-2 lebih merusak dibandingkan infeksi kedua virus lainnya.<sup>29</sup> Beberapa temuan studi menunjukkan kadar antibodi penetralisir yang rendah terdapat pada pasien tanpa gejala dan pasien bergejala ringan yang memungkinkan pasien berisiko terkena reinfeksi COVID-19.<sup>24,30–33</sup> Temuan yang ada menunjukkan tingkat keparahan gejala yang lebih tinggi pada infeksi SARS-CoV-2 memengaruhi kadar antibodi IgG setelah infeksi.<sup>34</sup> Pada kasus reinfeksi, temuan IgG negatif pada saat sembuh dapat menjadi risiko reinfeksi dengan

ditemukan adanya kadar antibodi IgG yang lebih tinggi dibandingkan setelah infeksi pertama.<sup>35</sup>

Meskipun penyebab dari rendahnya kadar IgG setelah infeksi awal belum dipahami, namun selama reinfeksi ditemukan adanya respons sistem imun humoral yang telah terbentuk dari infeksi pertama dengan diferensiasi sel B menjadi plasmoblast yang memproduksi antibodi berafinitas tinggi yang lebih cepat dibandingkan infeksi pertama.<sup>36</sup> Temuan yang ada saat ini konsisten yaitu adanya pembentukan memori sel B, meskipun belum bisa dipastikan rentang waktu berapa lama antibodi tetap berada dalam sirkulasi tubuh setelah infeksi.<sup>37</sup> Namun, pengaruh IgG terhadap tingkat keparahan masih dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, penyakit komorbid, dan lama perawatan di rumah sakit pada infeksi pertama.<sup>38</sup> Masih diperlukan studi lebih lanjut mengenai hubungan antibodi pada luaran klinis reinfeksi.

## MANIFESTASI KLINIS KASUS REINFEKSI COVID-19

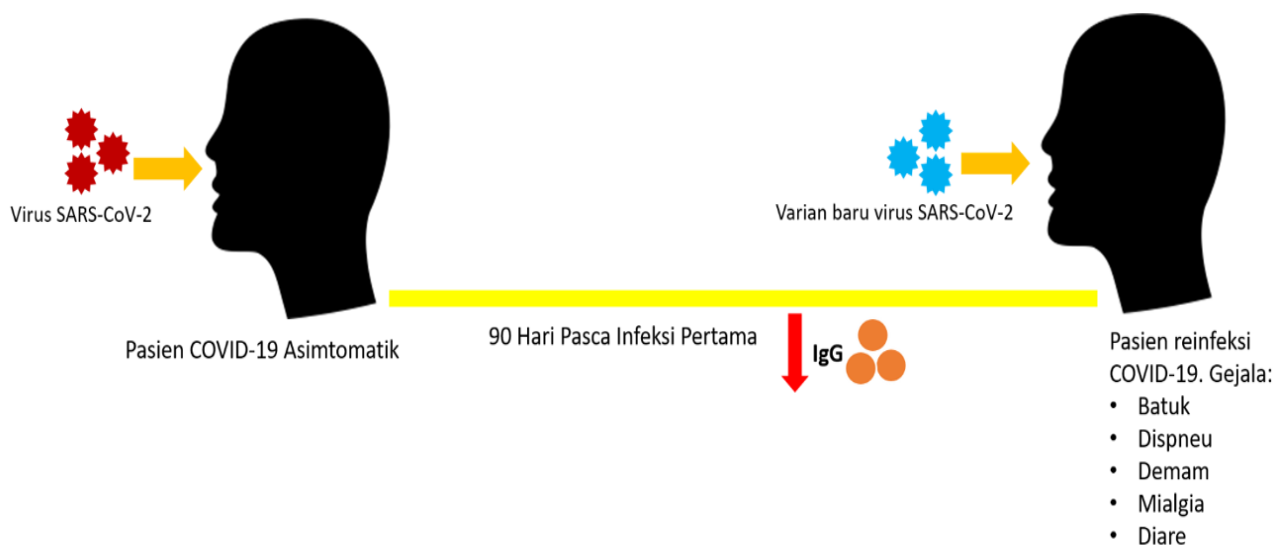
Saat ini, masih belum jelas apakah reinfeksi dari COVID-19 dapat menimbulkan gejala yang lebih berat atau lebih ringan.<sup>14</sup> Tinjauan sistematis yang dilakukan oleh Lo Muzio, dkk.<sup>39</sup> melaporkan adanya 260 kasus reinfeksi dengan 92 (35,3%) kasus reinfeksi menunjukkan gejala yang lebih berat dari infeksi pertama (asimtomatik menjadi simptomatik) dan kasus reinfeksi yang menyebabkan kematian sebanyak 14 kasus. Tinjauan tersebut menemukan kasus reinfeksi banyak terjadi pada pasien berusia 21-40 tahun (40%) dan 41-60 tahun (35%). Keparahan gejala pada kasus reinfeksi dapat disebabkan akibat peningkatan aktivitas antibodi maupun virulensi

dari strain maupun inokulumnya.<sup>40</sup>

Pada beberapa kasus reinfeksi, gejala yang timbul dapat lebih buruk dibandingkan pada kondisi infeksi pertama yang dipengaruhi oleh faktor risiko komorbid dan terapi yang sedang dipakai yang dapat memengaruhi respons imun.<sup>41-43</sup> Pada tinjauan oleh Ghorbani, dkk.<sup>44</sup> dilaporkan bahwa kebanyakan pasien reinfeksi tidak bergejala hingga memiliki gejala ringan ke sedang antara lain gejala respiratorik (*dispneu*, batuk, rinorrhea), gastrointestinal (diare), mialgia, demam, dan nyeri kepala. Namun, temuan yang kami dapatkan menunjukkan adanya risiko mortalitas reinfeksi pada pasien dengan penyakit komorbid seperti Waldenström Macroglobulinemia dengan *B-cell-depleting therapy*<sup>41</sup> dan rhabdomyolisis<sup>45</sup>, walaupun ditemukan tidak adanya hubungan antara kedua penyakit dan infeksi COVID-19. Temuan dari beberapa kasus reinfeksi menunjukkan kondisi reinfeksi dapat ditimbulkan pada subjek dengan antibodi rendah yang memungkinkan virus dapat kembali menginfeksi pasien yang telah sembuh dari COVID-19.<sup>46</sup>

## MANAJEMEN KASUS REINFEKSI COVID-19 DAN PERLUNYA VAKSINASI

Upaya utama untuk mengurangi kasus reinfeksi adalah perlindungan diri, menjaga jarak fisik, hingga karantina publik menjadi strategi yang efektif, meskipun strategi tersebut kontraproduktif pada sebagian negara.<sup>47</sup> Manajemen reinfeksi sejalan dengan pengobatan infeksi awal yang dikategorikan sebagai derajat ringan, sedang, dan berat.<sup>48</sup> Pasien yang mengalami reinfeksi memiliki sel virus yang masih aktif, sehingga dalam penanganannya diharuskan untuk menjalani isolasi untuk mencegah penularan karena pasien reinfeksi dapat menjadi sumber



Gambar 1. Skema mekanisme reinfeksi COVID-19

potensial penularan.<sup>49,50</sup> Dikarenakan belum adanya terapi yang efektif untuk menangani virus SARS-CoV-2, penanganan yang dapat dilakukan adalah isolasi pasien reinfeksi dengan monitoring kesehatan untuk mencegah perburukan gejala.<sup>51</sup>

Vaksinasi pada pasien yang memiliki riwayat infeksi COVID-19 disarankan untuk mencegah kejadian reinfeksi karena hasil vaksinasi mampu menghasilkan daya tahan imunitas yang lebih baik dibandingkan dengan infeksi alami.<sup>48</sup> Vaksinasi pada kelompok yang telah terinfeksi dapat menghasilkan respons antibodi yang lebih tinggi dibandingkan pada kelompok yang belum terinfeksi.<sup>52,53</sup> Meskipun demikian, dengan kemunculan virus yang bermutasi, maka masih ada kemungkinan virus dapat lolos dari sistem kekebalan imun.<sup>54</sup> Untuk itu, diperlukan studi pada populasi yang lebih luas untuk mengetahui efek vaksinasi pada kelompok yang telah terinfeksi, terutama terkait dengan tingkat keperluan perawatan di rumah sakit, yang dapat menilai efektivitas vaksinasi pada tingkat keparahan reinfeksi.

## SIMPULAN

Kejadian mutasi genom pada virus SARS-CoV-2 dapat meningkatkan risiko reinfeksi COVID-19. Manifestasi klinis dari kasus reinfeksi masih belum dapat dibedakan dengan infeksi pertama, meskipun beberapa faktor yang memungkinkan risiko reinfeksi dapat diketahui. Namun, belum adanya studi pada subjek lebih luas, maka manifestasi klinis dan faktor risiko reinfeksi masih belum jelas untuk dibedakan dengan infeksi pertama. Penanganan utama untuk kasus reinfeksi terbatas pada isolasi dan pemantauan status kesehatan sesuai dengan tingkat keparahan gejala. Isolasi diperlukan karena pasien reinfeksi dapat menjadi sumber penularan baru di masyarakat. Studi di masa depan diperlukan untuk mempelajari bagaimana penyakit COVID-19 berjalan, terutama terkait reinfeksi virus dengan pemeriksaan genom untuk memastikan apakah kondisi pasien COVID-19 yang dirawat kembali adalah pasien reinfeksi ataupun kambuh.

## DAFTAR PUSTAKA

- Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1753–66.
- Raoult D, Zumla A, Locatelli F, Ippolito G, Kroemer G. Coronavirus infections: epidemiological, clinical and immunological features and hypotheses. *Cell Stress*. 2020;4(4):66–75.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):1–10.
- Keni R, Alexander A, Nayak PG, Mudgal J, Nandakumar K. COVID-19: emergence, spread, possible treatments, and global burden. *Front Public Heal*. 2020;8:216.
- He S, Zhou K, Hu M, Liu C, Xie L, Sun S, et al. Clinical characteristics of “re-positive” discharged COVID-19 pneumonia patients in Wuhan, China. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–9.
- Kellam P, Barclay W. The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *J Gen Virol*. 2020;101(8):791–7.
- Sun Y. Understanding of critical viral and host factors. *Vaccine*. 2018;35(3):481–8.
- Martin ET, Kuypers J, Chu HY, Foote S, Hashikawa A, Fairchok MP, et al. Heterotypic infection and spread of rhinovirus a, b, and c among childcare attendees. *J Infect Dis*. 2018;218(6):848–55.
- Horby P, Mai LQ, Fox A, Thai PQ, Thi TYN, Thanh LT, et al. The epidemiology of inter pandemic and pandemic influenza in Vietnam, 2007–2010. *Am J Epidemiol*. 2012;175(10):1062–74.
- Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;21(1):3–5.
- Rouchka EC, Chariker JH, Chung D. Variant analysis of 1,040 SARS-CoV-2 genomes. *PLoS One*. 2020;15:1–18.
- Seyedalinaghi S, Oliaei S, Kianzad S, Afsahi AM, Mohssenipour M, Barzegary A, et al. Reinfection risk of novel coronavirus (COVID-19): a systematic review of current evidence. *World J Virol*. 2020;9(5):79–90.
- Richards J, Rivelli A, Fitzpatrick V, Blair C, Copeland K. Incidence of COVID-19 reinfection among Midwestern healthcare employees. *PLoS One*. 2022;17:1–11.
- Yahav D, Yelin D, Eckerle I, Eberhardt CS, Wang J, Cao B, et al. Definitions for COVID-19 reinfection, relapse and PCR re-positivity. *Clin Microbiol Infect*. 2020;S1198-743X:697–700.
- Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding and infectiousness: a living systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021;2(1):e13–22.
- Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis*. 2020;94:44–8.
- Lei H, Ye F, Liu X, Huang Z, Ling S, Jiang Z, et al. SARS-CoV-2 environmental contamination associated with persistently infected COVID-19 patients. *Influenza Other Respi Viruses*. 2020;14(6):688–99.
- Wang YY, Jin YH, Ren XQ, Li YR, Zhang XC, Zeng XT, et al. Updating the diagnostic criteria of COVID-19 “suspected case” and “confirmed case” is necessary. *Mil Med Res*. 2020;7(1):17.
- Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol*. 2020;30(3):e2107.
- Ribero MS, Jouvenet N, Dreux M, Nisole S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog*. 2020;16(7):1–22.
- Schreiber G. The role of type I interferons in the pathogenesis and treatment of COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:8–10.
- Shaha M, Roy B, Akter T, Karim E, Rahaman M. Host immune responses to the infections caused by the infectious viruses. *Acta Sci Microbiol*. 2018;1(6):13–6.
- Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(9):529–36.
- Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. 2020;2020:1–20.
- Rode OB, Kuroit IC, Puljiz I, Čivljak R, Balent NC, Laškaj R, et al. Antibody response and the clinical presentation of patients with COVID-19 in Croatia: the importance of a two-step testing approach. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(2):261–8.
- Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu CH. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1269–74.
- Carrillo J, Izquierdo-Useros N, Ávila-Nieto C, Pradenas E, Clotet B, Blanco J. Humoral immune responses and neutralizing antibodies against SARS-CoV-2; implications in pathogenesis and protective immunity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;14(4):337–9.
- Kang H, Wang Y, Tong Z, Liu X. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA

- of "recovered" patients with COVID-19: persistence, sampling issues, or re-infection? *J Med Virol.* 2020;92(11):2263–5.
29. İnandıkloğlu N, Akkoc T. Immune responses to SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1288:5–12.
30. Ko J-H, Joo E-J, Park S-J, Baek JY, Kim WD, Jee J, et al. Neutralizing antibody production in asymptomatic and mild COVID-19 Patients, in comparison with pneumonic COVID-19 patients. *J Clin Med.* 2020;9(7):2268.
31. Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest.* 2020;130(10):5235–44.
32. Jiang C, Wang Y, Hu M, Wen L, Wen C, Wang Y, et al. Antibody seroconversion in asymptomatic and symptomatic patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Transl Immunol.* 2020;9(9):1–14.
33. Lei Q, Li Y, Hou HY, Wang F, Ouyang ZQ, Zhang Y, et al. Antibody dynamics to SARS-CoV-2 in asymptomatic COVID-19 infections. *Allergy.* 2021;76(2):551–61.
34. Röltgen K, Powell AE, Wirz OF, Stevens BA, Hogan CA, Najeeb J, et al. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol.* 2020;5(54):1–20.
35. Ali AM, Ali KM, Fatah MH, Tawfeeq HM, Rostam HM. SARS-CoV-2 reinfection in patients negative for immunoglobulin G following recovery from COVID-19. *New Microbes New Infect.* 2021;43:100926.
36. To KKW, Hung IFN, Chan KH, Yuan S, To WK, Tsang DNC, et al. Serum antibody profile of a patient with Coronavirus disease 2019 reinfection. *Clin Infect Dis.* 2021;72(10):e659–62.
37. Quast I, Tarlinton D. B cell memory: understanding COVID-19. *Immunity.* 2021;54(2):205–10.
38. Dembrowszky F, Váncsa S, Farkas N, Erőss B, Szakó L, Teutsch B, et al. Immunoglobulin response and prognostic factors in repeated sars-cov-2 positive patients: a systematic review and meta-analysis. *Viruses.* 2021;13(5):809.
39. Lo Muzio L, Ambosino M, Lo Muzio E, Quadri MFA. Sars-cov-2 reinfection is a new challenge for the effectiveness of global vaccination campaign: A systematic review of cases reported in literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(20):11001.
40. Tillet RL, Sevinisky JL, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2020;21:52–8.
41. Mulder M, van der Vegt DS, Munnink BBO, GeurtsvanKessel CH, van de Bovenkamp J, Sikkema RS, et al. Reinfection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 in an immunocompromised patient: a case report. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e2841–2.
42. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E, et al. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis.* 2020;2020:1–14.
43. Goldman JD, Wang K, Röltgen K, Nielsen SCA, Roach JC, Naccache SN, et al. Reinfection with SARS-CoV-2 and failure of humoral immunity: a case report. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2020;98104(206):1–21.
44. Sotoodeh Ghorbani S, Taherpour N, Bayat S, Ghajari H, Mohseni P, Hashemi Nazari SS. Epidemiologic characteristics of cases with reinfection, recurrence, and hospital readmission due to COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022;94(1):44–53.
45. Pilz S, Chakeri A, Ioannidis JPA, Richter L, Theiler-Schwetz V, Trummer C, et al. SARS-CoV-2 re-infection risk in Austria. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(4):1–7.
46. Jeffery-Smith A, Rowland TAJ, Patel M, Whitaker H, Iyenger N, Williams SV, et al. Reinfection with new variants of SARS-CoV-2 after natural infection: a prospective observational cohort in 13 care homes in England. *Lancet Heal Longev.* 2021;2(12):e811–9.
47. Iyengar KP, Jain VK, Ish P. COVID-19 reinfection - An enigmatic public health threat. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(1596):716–7.
48. Jain VK, Iyengar KP, Garg R, Vaishya R. Elucidating reasons of COVID-19 re-infection and its management strategies. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2021;15(3):1001–6.
49. Dao TL, Hoang VT, Gautret P. Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;40(1):13–25.
50. Islam MS, Rahman KM, Sun Y, Qureshi MO, Abdi I, Chughtai AA, et al. Current knowledge of COVID-19 and infection prevention and control strategies in healthcare settings: A global analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(10):1196–206.
51. Giwa AL, Desai A, Duca A. Novel 2019 coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): An updated overview for emergency clinicians. *Emerg Med Pract.* 2020;22(5):1–28.
52. Reynolds CJ, Pade C, Gibbons JM, Butler DK, Otter AD, Menacho K, et al. Responses to variants after first vaccine dose. *Science.* 2021;372(6549):1418–23.
53. Stamatatos L, Czartoski J, Wan YH, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2021;372(6549):1413–8.
54. Boyton RJ, Altmann DM. Risk of SARS-CoV-2 reinfection after natural infection. *Lancet.* 2021;397(10280):1161–3.

9-30-2022

## Risk Factors Analysis for Gastroesophageal Reflux Disease in COVID-19 Pandemic Era on Resident Physicians Faculty of Medicine Brawijaya University

Pandu Tridana Sakti

*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, pandusakti@student.ub.ac.id*

Syifa Mustika

*Divisi Gastroenterohepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Sakti, Pandu Tridana and Mustika, Syifa (2022) "Risk Factors Analysis for Gastroesophageal Reflux Disease in COVID-19 Pandemic Era on Resident Physicians Faculty of Medicine Brawijaya University," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 3, Article 8.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i3.793

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss3/8>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.



# Analisis Faktor Risiko *Gastro-Esophageal Reflux Disease* di Era Pandemi COVID-19 pada Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

## *Risk Factors Analysis for Gastroesophageal Reflux Disease in COVID-19 Pandemic Era on Resident Physicians Faculty of Medicine Brawijaya University*

Pandu Tridana Sakti<sup>1</sup>, Syifa Mustika<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

<sup>2</sup>Divisi Gastroenterohepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

Korespondensi:

Pandu Tridana Sakti, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang. E-mail: pandusakti@student.ub.ac.id

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) memiliki risiko tinggi terjadinya GERD karena kelelahan yang berlebihan terutama pada saat pandemi COVID-19. Namun, penelitian tentang faktor risiko mahasiswa PPDS terhadap kejadian GERD pada era pandemi COVID-19 belum pernah diteliti. Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor risiko GERD di era pandemi COVID-19 pada mahasiswa PPDS.

**Metode.** Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Subjek adalah mahasiswa PPDS tahap klinik dan pra-klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang dipilih secara *simple random sampling*. Kuesioner diberikan pada subjek menggunakan *google form* yang berisi tentang beban pendidikan, pola makan, dan psikososial-ekonomi, serta kuesioner GERDQ. Analisis faktor risiko menggunakan *chi-square* dan regresi logistik dengan tingkat signifikansi  $p < 0,05$ .

**Hasil.** Dari total 230 subjek, sebagian besar adalah wanita (54,5%) dan rerata usia subjek adalah 30,31 (SB 2,60) tahun. Didapatkan faktor risiko GERD pada subjek yaitu hipertensi ( $p=0,035$ ), merokok ( $p=0,019$ ), beban pendidikan [jumlah waktu kerja  $\geq 40$  jam/minggu ( $p < 0,001$ ), jaga malam ( $p=0,002$ ), pelayanan COVID-19 ( $p=0,046$ )], pola makan [indeks massa tubuh ( $p=0,04$ ), terlambat makan ( $p=0,025$ ), berbaring setelah makan ( $p=0,024$ )], dan faktor psikososial-ekonomi [memiliki anak ( $p < 0,001$ ), tinggal terpisah dengan keluarga ( $p=0,037$ ), kecemasan terinfeksi COVID-19 ( $p < 0,001$ )]. Faktor risiko kejadian GERD yang paling berpengaruh terhadap mahasiswa PPDS adalah jumlah waktu kerja  $\geq 40$  jam/minggu [OR 436,42 (IK95% 25,121-601,833);  $p < 0,001$ ].

**Kesimpulan.** Faktor beban pendidikan, pola makan, dan psikososial-ekonomi berhubungan dengan kejadian GERD pada mahasiswa PPDS di era pandemi.

**Kata Kunci:** COVID-19, faktor risiko, GERD, mahasiswa PPDS

### ABSTRACT

**Introduction.** Resident physicians have a high risk of GERD due to excessive fatigue especially during a COVID-19 pandemic. However, research on resident physicians risk factors for the incidence of GERD in the COVID-19 pandemic era has never been conducted. This study aimed to analyze the risk factors for GERD in the era of the COVID-19 pandemic on resident physicians.

**Methods.** This study used an analytic observational design with a cross sectional approach. Subjects were resident physicians in clinical and pre-clinical stage at the Faculty of Medicine Brawijaya University which were selected using random sampling method. Questionnaires were given to subjects using google forms, consisted of education burden, diet, psychosocial-economic, and GERDQ questionnaire. Risk factor analysis was performed using chi-square and logistic regression with a significance level of  $p < 0.05$ .

**Results.** Out of 230 subjects, most of them were female (54.5%) and mean of age was 30.32 (SD 2.60) years. The risk factors for GERD in resident physicians at Brawijaya University are hypertension ( $p=0.035$ ), smoking ( $p=0.019$ ), educational burden



[total working hours  $\geq 40$  hours/week ( $p < 0.001$ ), night shift ( $p = 0.002$ ), and COVID-19 services ( $p = 0.046$ )], diet [body mass index ( $p = 0.04$ ), eating late ( $p = 0.025$ ), lying down after eating ( $p = 0.009$ )], and psychosocial-economic factors [having children ( $p < 0.001$ ), living separately from family ( $p = 0.037$ ), anxiety about being infected with COVID-19 ( $p < 0.001$ )]. The most influential risk factors for GERD on resident physicians was total working hours  $\geq 40$  hours/week [OR 436.42 (95%CI 25.121-601.833);  $p < 0.001$ ].

**Conclusion.** Education burden, diet, and psychosocial-economic factors are associated with the incidence of GERD in resident physicians in the pandemic era.

**Keywords:** COVID-19, GERD, resident physicians, risk factor

## PENDAHULUAN

*Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD) merupakan kondisi patologis akibat refluks kandungan lambung ke esofagus yang dapat disertai berbagai gejala yang melibatkan esofagus, faring, laring, dan saluran napas.<sup>1,2</sup> Penyakit ini dapat terjadi jika refluks dan mukosa esofagus kontak dalam waktu yang cukup lama dan terjadi penurunan resistensi jaringan mukosa esofagus. Faktor agresif (asam lambung, pepsin, refluks asam empedu, dan tripsin) dan defensif (rendahnya tekanan di *Lower Esophageal Sphincter* (LES), *Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxations* (TLESR), hernia hiatal, kelainan peristaltik esofagus, produksi saliva) yang tidak seimbang berperan dalam patofisiologi GERD. Penyebab GERD multifaktorial, seperti kelainan anatomis dan fisiologis, genetik, pola diet, stres, obat-obatan tertentu, dan obesitas.<sup>1,2</sup>

Berbagai studi di Indonesia menyebutkan prevalensi GERD mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Syam, dkk.<sup>3</sup> melaporkan prevalensi GERD di RS Dr. Ciptomangunkusumo (RSCM) meningkat dari 5,7% pada tahun 1997 menjadi 25,18% pada tahun 2002. Studi lain dari Darnindro, dkk.<sup>4</sup> menyebutkan bahwa prevalensi GERD lebih tinggi pada wanita, meningkat seiring kenaikan usia dan peningkatan indeks massa tubuh (IMT), serta muncul pada 50% perokok aktif, 33,3% peminum kopi rutin, dan 56,2% dari peminum alkohol aktif. Sedangkan, data epidemiologi di Amerika Serikat menyatakan satu dari lima orang dewasa memiliki keluhan refluks esofagus berupa *heartburn* dan/atau regurgitasi asam lambung sekali dalam seminggu, dan lebih dari 40% di antaranya mengeluhkan gejala tersebut setidaknya sekali dalam sebulan. Sementara di Asia, prevalensi bervariasi antara 3-5%.<sup>3</sup>

*Gastroesophageal reflux disease* yang tidak ditangani dapat menyebabkan komplikasi esofagus dan ekstra esofagus. Pada esofagus dapat terjadi perdarahan, perforasi, striktur, Barret's esophagus (BE), dan kanker esofagus. Sedangkan, di luar esofagus dapat terjadi sakit tenggorokan, laringitis, tonsilofaringitis, sinusitis, karies dentis, asma bronkial, dan pneumonia.<sup>1,5</sup>

*Burnout syndrome* atau kelelahan berlebihan merupakan sebuah sindrom terkait pekerjaan yang dapat terjadi pada seseorang yang berprofesi dokter, khususnya pada mahasiswa program pendidikan dokter spesialis (PPDS). Tanggung jawab pendidikan yang tinggi, waktu bekerja yang panjang, tingkat stres yang tinggi, perubahan pola makan, waktu istirahat yang kurang, masalah ekonomi dan keluarga selama pendidikan merupakan hal yang sering ditemui. Kelelahan berlebihan pada mahasiswa kedokteran merupakan masalah yang penting karena memiliki pengaruh yang besar pada luaran pasien dan kehidupan personal mereka, serta memiliki risiko untuk mengalami penyakit tertentu.<sup>6</sup> Tenaga kesehatan yang memiliki tingkat stres dan jadwal kerja yang padat berisiko untuk mengonsumsi makanan cepat saji dan cemilan, sedangkan buah-buahan dan sayuran lebih jarang dikonsumsi pada kondisi stres.<sup>7</sup> Tingkat *burnout syndrome* bervariasi pada tiap tahap pendidikan mahasiswa kedokteran. Pada sebuah studi oleh Cecil dkk.<sup>8</sup> menunjukkan 54,8% mahasiswa kedokteran mengalami kelelahan emosional dan hal ini meningkat seiring dengan semakin tingginya tahap pendidikan.<sup>9</sup> Data tersebut menjelaskan kecenderungan *burnout* pada mahasiswa kedokteran menyebabkan kelompok tersebut memiliki risiko terkena GERD yang lebih tinggi. Sebuah studi yang meneliti prevalensi GERD pada dokter di Indonesia oleh Syam dkk.<sup>9</sup> menunjukkan bahwa prevalensinya mencapai 27,4% dengan faktor risiko usia di atas 50 tahun, obesitas, dan kebiasaan merokok.

Kondisi pandemi penyakit *Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) di Indonesia sejak Maret 2020 secara langsung mem sistem pendidikan kedokteran di Indonesia, termasuk program pendidikan dokter spesialis. Beberapa masalah yang dihadapi mahasiswa PPDS di era pandemi COVID-19 antara lain beban pekerjaan meningkat akibat jumlah pasien COVID-19 yang meningkat, waktu kerja yang semakin lama, target pencapaian kurikulum yang kurang karena lebih banyak fokus pada pelayanan COVID-19, perubahan pola makan dan meningkatnya stres psikososial (memikirkan keluarga di rumah, kekhawatiran terinfeksi, dan masalah keuangan).

Dampak faktor-faktor risiko tersebut terhadap kejadian GERD pada mahasiswa PPDS di Indonesia pada era pandemi COVID-19 belum diketahui. Atas dasar tersebut, peneliti melakukan penelitian ini untuk menganalisis faktor risiko GERD di era pandemi COVID-19 pada mahasiswa PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Data diambil dengan pengisian kuesioner secara daring melalui media *google form* oleh sampel penelitian secara langsung. Penelitian dilakukan pada bulan Mei hingga Oktober 2021. Subjek adalah mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesiali (PPDS) tahap klinik dan pra-klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Subjek dipilih dengan metode *simple random sampling* dengan kriteria inklusi yaitu terdaftar sebagai mahasiswa PPDS di Universitas Brawijaya dan aktif melakukan pelayanan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Sedangkan, kriteria eksklusi yaitu mahasiswa dengan riwayat GERD dan sedang dalam cuti pendidikan. Berdasarkan perhitungan sampel menggunakan proporsi, didapatkan jumlah minimal sampel adalah 196 orang.

Instrumen penelitian ini adalah kuesioner yang terdiri dari empat bagian besar yaitu kuesioner GERDQ versi Indonesia, kuesioner beban pendidikan, pola makan, dan psikososial-ekonomi yang diisi melalui media *google form*. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya dengan nomor 128/EC/KEPK-PSPDS/04/2021.

## HASIL

Dari total 253 mahasiswa, 5 orang di antaranya sedang mengambil cuti pendidikan dan 18 lainnya memiliki riwayat GERD. Dengan demikian, total subjek pada penelitian ini menjadi sebanyak 230 mahasiswa dengan karakteristik disajikan pada Tabel 1. Pada tabel tersebut, terlihat bahwa sebagian besar subjek adalah wanita dan rerata usia subjek adalah 30,31 (SB 2,60) tahun. Terdapat 16,6% subjek yang memiliki komorbid hipertensi.

Tabel 2 menunjukkan hubungan karakteristik subjek dengan kejadian GERD. Tabel tersebut menunjukkan bahwa jenis kelamin tidak berhubungan signifikan terhadap kejadian GERD. Rerata usia subjek antara penderita dengan dan tanpa GERD juga tidak berbeda signifikan ( $p > 0,05$ ). Berdasarkan penyakit yang diderita oleh subjek, didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara kejadian hipertensi dengan GERD ( $p < 0,001$ ).

Selain itu, kebiasaan merokok juga berhubungan secara signifikan dengan kejadian GERD ( $p < 0,001$ ).

Hubungan antara beban pendidikan mahasiswa PPDS dengan kejadian GERD terdapat pada Tabel 3. Dari tabel tersebut terlihat bahwa tingkat semester, jumlah waktu kerja, jumlah pasien, kerja lembur, jaga malam, dan pelayanan COVID-19 berhubungan signifikan terhadap kejadian GERD ( $p < 0,05$ ). Subjek dengan waktu kerja  $\geq 40$  jam/minggu dan jumlah pasien  $\geq 10$  pasien/hari memiliki angka kejadian GERD lebih tinggi. Selain itu, subjek yang bekerja lembur, waktu tidur  $< 6$  jam, dan melakukan pelayanan COVID-19 juga memiliki kejadian GERD yang lebih tinggi. Terdapat korelasi antara tingkat semester

Tabel 1. Karakteristik subjek

| Karakteristik                            | N (253)      |
|------------------------------------------|--------------|
| Jenis kelamin, n (%)                     |              |
| Pria                                     | 115 (45,5)   |
| Wanita                                   | 138 (54,5)   |
| Usia (tahun), rerata (simpang baku [SB]) | 30,31 (2,60) |
| Hipertensi, n (%)                        | 42 (16,6)    |
| Diabetes melitus, n (%)                  | 2 (0,8)      |
| Merokok, n (%)                           | 42 (16,6)    |

Tabel 2. Hubungan karakteristik sampel terhadap kejadian GERD

| Karakteristik                            | GERD         |              | Nilai p              |
|------------------------------------------|--------------|--------------|----------------------|
|                                          | Ya, n (%)    | Tidak, n (%) |                      |
| Jenis kelamin                            |              |              |                      |
| Pria                                     | 38 (16,5)    | 70 (30,4)    | 0,701 <sup>a</sup>   |
| Wanita                                   | 40 (17,4)    | 82 (35,7)    |                      |
| Usia (tahun), rerata (simpang baku [SB]) | 30,46 (2,49) | 30,03 (3,49) | 0,427 <sup>b</sup>   |
| Hipertensi                               | 30 (13,0)    | 12 (5,2)     | <0,001 <sup>a*</sup> |
| Diabetes melitus                         | 1 (0,4)      | 1 (0,4)      | 0,629 <sup>a</sup>   |
| Merokok                                  | 28 (12,2)    | 14 (6,1)     | <0,001 <sup>a*</sup> |

<sup>a</sup>uji Chi-square; <sup>b</sup>uji Mann Whitney; \*signifikan

Tabel 3. Hubungan beban pendidikan terhadap kejadian GERD

| Beban pendidikan                    | GERD      |              | Nilai p              |
|-------------------------------------|-----------|--------------|----------------------|
|                                     | Ya, n (%) | Tidak, n (%) |                      |
| Semester                            |           |              |                      |
| I-II                                | 15 (6,5)  | 58 (25,2)    | 0,034 <sup>a*</sup>  |
| III-VI                              | 29 (12,6) | 64 (27,8)    |                      |
| VII-X                               | 34 (14,8) | 30 (13,0)    |                      |
| Waktu kerja $\geq 40$ jam/minggu    | 58 (25,2) | 61 (26,5)    | <0,001 <sup>b*</sup> |
| Jumlah pasien $\geq 10$ pasien/hari | 53 (23,0) | 72 (31,3)    | 0,003 <sup>b*</sup>  |
| Waktu tidur $< 6$ jam               | 50 (21,7) | 60 (26,1)    | 0,047 <sup>b*</sup>  |
| Pelayanan di unit <i>emergency</i>  | 52 (22,6) | 106 (46,1)   | 0,635 <sup>b</sup>   |
| Kerja lembur                        | 47 (20,4) | 64 (27,8)    | 0,031 <sup>b*</sup>  |
| Jaga malam                          | 64 (27,8) | 107 (46,5)   | 0,045 <sup>b*</sup>  |
| Lama kuliah daring $\geq 6$ jam     | 44 (19,1) | 93 (40,4)    | 0,485 <sup>b</sup>   |
| Pelayanan COVID-19                  | 60 (26,1) | 92 (40,0)    | 0,013 <sup>b*</sup>  |

<sup>a</sup>Gamma and Somers's d; <sup>b</sup>Chi-square; \*signifikan

pendidikan PPDS dengan kejadian GERD, yaitu semakin tinggi tingkatan semester, maka risiko kejadian GERD semakin meningkat ( $r=0,41$ ;  $p=0,034$ ).

Hubungan pola makan terhadap kejadian GERD pada mahasiswa PPDS terdapat dalam Tabel 4. Sebagian besar subjek sering terlambat makan dan kebiasaan ini berhubungan dengan kejadian GERD ( $p=0,002$ ). Pola makan lain yang berhubungan dengan GERD pada mahasiswa PPDS adalah konsumsi makanan tinggi lemak, kopi, dan berbaring setelah makan ( $p<0,05$ ). Terdapat korelasi antara tingkat Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan kejadian GERD, yaitu semakin tinggi IMT maka risiko kejadian GERD semakin meningkat ( $r=0,93$ ;  $p=0,011$ ).

Tabel 5 menunjukkan beberapa faktor psikososial-ekonomi yang berhubungan dengan kejadian GERD pada PPDS. Sebagian besar subjek yang sudah memiliki anak dan tinggal terpisah dengan keluarga mengalami jumlah kejadian GERD lebih tinggi dan faktor ini berhubungan dengan kejadian GERD pada mahasiswa PPDS. Sebagian besar subjek mengalami stres terhadap pendidikan, kepuasan pencapaian ilmu yang rendah, serta cemas terinfeksi COVID-19. Faktor-faktor tersebut berhubungan dengan kejadian GERD secara signifikan.

Tabel 6 menunjukkan bahwa faktor risiko dari karakteristik sampel yang berpengaruh terhadap kejadian GERD adalah hipertensi dan merokok. Faktor risiko dari beban pendidikan yang berpengaruh adalah waktu kerja  $\geq 40$  jam/minggu, jaga malam dan pelayanan COVID-19. Faktor risiko dari pola makan yang berpengaruh terhadap GERD adalah IMT, terlambat makan, dan berbaring setelah makan. Sementara itu, faktor risiko psikososial dan ekonomi yang berpengaruh terhadap kejadian GERD adalah sudah menikah, memiliki anak, tinggal terpisah dengan keluarga, dan kecemasan terinfeksi COVID-19.

## DISKUSI

Patofisiologi GERD adalah multifaktorial dan beberapa mekanisme yang diketahui adalah pengaruh tonus sfingter esofagus bagian bawah, adanya hernia hiatus, pertahanan mukosa esofagus terhadap refluks, dan motilitas esofagus yang lemah. Penurunan kemampuan tonus menyebabkan tonus tidak dapat menahan asam klorida yang menuju ke esofagus sehingga terjadi peningkatan refluks asam klorida dan makanan ke esofagus.<sup>10</sup>

Pada penelitian ini, penderita hipertensi berhubungan dengan kejadian GERD. Hal ini diduga disebabkan oleh efek obat *beta-blocker* dan *calcium-blocker*. Kedua obat tersebut dapat menurunkan tonus pada LES dan *clearance* esofagus sehingga meningkatkan

**Tabel 4. Hubungan pola makan mahasiswa PPDS terhadap kejadian GERD**

| Pola makan                                | GERD       |              | Nilai p            |
|-------------------------------------------|------------|--------------|--------------------|
|                                           | Ya, n (%)  | Tidak, n (%) |                    |
| Indeks massa tubuh (kgBB/m <sup>2</sup> ) |            |              |                    |
| <i>Underweight</i> (<18,5)                | 1 (0,4)    | 10 (4,3)     | 0,011**            |
| Normal (18,5-24,9)                        | 11 (4,8)   | 4 (1,7)      |                    |
| <i>Overweight</i> (25-29,9)               | 25 (10,9)  | 45 (19,6)    |                    |
| Obesitas ( $\geq 30$ )                    | 41 (17,8)  | 93 (40,4)    |                    |
| Terlambat makan                           | 71 (30,9)  | 112 (48,7)   | 0,002**            |
| Makan dengan cepat (<10 menit)            | 30 (13,0)  | 48 (20,9)    | 0,198 <sup>b</sup> |
| Tetap makan walau kenyang                 | 41 (17,8)  | 61 (26,5)    | 0,072 <sup>b</sup> |
| Makanan panas                             | 32 (13,9)  | 56 (24,3)    | 0,537 <sup>b</sup> |
| Makanan pedas                             | 52 (22,6)  | 86 (37,4)    | 0,139 <sup>b</sup> |
| Makanan tinggi lemak                      | 57 (24,8)  | 87 (37,8)    | 0,019**            |
| Makanan asam                              | 36 (15,7)  | 56 (24,3)    | 0,172 <sup>b</sup> |
| Kopi                                      | 64 (27,82) | 63 (27,4)    | 0,031**            |
| Alkohol                                   | 0          | 4 (1,7)      | 0,148 <sup>b</sup> |
| Berbaring setelah makan                   | 64 (27,82) | 49 (21,3)    | 0,009**            |

<sup>a</sup>Gamma and Somers's d; <sup>b</sup>Chi-square; \*signifikan

**Tabel 5. Hubungan psikososial dan ekonomi terhadap kejadian GERD**

| Psikososial-ekonomi                 | GERD       |              | Nilai p <sup>a</sup> |
|-------------------------------------|------------|--------------|----------------------|
|                                     | Ya, n (%)  | Tidak, n (%) |                      |
| Sudah menikah                       | 47 (20,4)  | 90 (39,1)    | 0,878                |
| Memiliki anak                       | 74 (33,04) | 71 (30,9)    | <0,001*              |
| Tinggal terpisah dengan keluarga    | 74 (33,04) | 72 (31,3)    | 0,001*               |
| Biaya pendidikan mandiri            | 22 (9,6)   | 47 (20,4)    | 0,837                |
| Masalah keuangan                    | 23 (10,0)  | 31 (13,5)    | 0,124                |
| Stres pendidikan                    | 75 (32,60) | 60 (26,1)    | 0,005*               |
| Kecemasan terinfeksi COVID-19       | 60 (26,1)  | 33 (14,3)    | <0,001*              |
| Insomnia                            | 12 (5,2)   | 31 (13,5)    | 0,356                |
| Ketidakpuasan dalam pencapaian ilmu | 2 (0,86)   | 55 (23,9)    | 0,004*               |

<sup>a</sup>uji Chi-square; \*signifikan

GERD. Mekanisme lainnya adalah adanya refleksi neural antara esofagus dan sistem kardiovaskular. Pasien dengan GERD menyebabkan nyeri dada (*heart burn*) dan menginduksi aktivitas refleksi simpatis yang dapat menyebabkan hipertensi.<sup>11</sup>

Pada penelitian ini, merokok berhubungan dengan kejadian GERD. Hal ini disebabkan oleh efek rokok yang dapat menurunkan tekanan LES sehingga terjadi peningkatan episode refluks. Selain itu, merokok dapat menyebabkan batuk sehingga meningkatkan tekanan intraabdomen. Merokok juga menurunkan kemampuan peristaltik esofagus dan menurunkan jumlah saliva sehingga dapat meningkatkan risiko refluks asam klorida.<sup>12</sup>

Pada penelitian ini, adanya *shift* jaga malam berhubungan dengan kejadian GERD. Mekanisme terjadinya efek ini adalah adanya gangguan pada sistem sirkadian. Gangguan sistem sirkadian ini mengganggu

Tabel 6. Analisis multivariat faktor risiko GERD

| Faktor risiko                  | Beta   | OR      | IK 95%          | Nilai p <sup>a</sup> |
|--------------------------------|--------|---------|-----------------|----------------------|
| <b>Karakteristik</b>           |        |         |                 |                      |
| Hipertensi                     | 2,965  | 19,388  | 1,230-22,66     | 0,035*               |
| Merokok                        | 0,236  | 1,267   | 0,167-1,584     | 0,019*               |
| <b>Beban pendidikan</b>        |        |         |                 |                      |
| Semester                       | -1,368 | 0,255   | 0,029-0,318     | 0,215                |
| Waktu kerja ≥40 jam/minggu     | 6,079  | 436,424 | 25,121- 601,833 | <0,001*              |
| Jumlah pasien ≥10 pasien/hari  | 0,393  | 1,481   | 0,168-1,690     | 0,724                |
| Waktu tidur <6 jam             | 0,582  | 1,790   | 0,302-1,993     | 0,522                |
| Kerja lembur                   | 0,033  | 1,034   | 0,185-2,096     | 0,970                |
| Jaga malam                     | -0,278 | 0,757   | 0,106-1,001     | 0,002*               |
| Pelayanan COVID-19             | 1,189  | 3,283   | 0,660-3,908     | 0,046*               |
| <b>Pola makan</b>              |        |         |                 |                      |
| Indeks massa tubuh             | -1,118 | 0,327   | 0,000-0,527     | 0,040*               |
| Terlambat makan                | 1,499  | 4,476   | 0,307-5,328     | 0,025*               |
| Makanan tinggi lemak           | 0,587  | 1,799   | 0,307-1,803     | 0,515                |
| Kopi                           | 0,242  | 1,274   | 0,199-1,569     | 0,798                |
| Berbaring setelah makan        | 2,224  | 9,246   | 0,347-16,472    | 0,024*               |
| <b>Psikososial-ekonomi</b>     |        |         |                 |                      |
| Memiliki anak                  | 2,941  | 18,942  | 1,829-20,215    | 0,014*               |
| Tinggal terpisah               | 0,512  | 1,669   | 0,328-2,904     | 0,037*               |
| Stres pendidikan               | -0,252 | 0,777   | 0,114-0,905     | 0,797                |
| Kecemasan terinfeksi COVID-19  | 4,956  | 142,028 | 13,731-156,110  | <0,001*              |
| Ketidakpuasaan pencapaian ilmu | -0,346 | 0,708   | 0,131-0,830     | 0,688                |

<sup>a</sup>uji logistic regression; \*signifikan

motilitas usus, sekresi asam klorida, dan sistem imunitas pada gastrointestinal sehingga dapat meningkatkan risiko GERD. Peningkatan kadar melatonin juga dapat menurunkan kemampuan dari LES.<sup>13</sup>

Pada penelitian ini, kerja lembur dan meningkatnya jumlah waktu kerja berhubungan signifikan dengan kejadian GERD. Hasil ini selaras dengan penelitian sebelumnya. Penelitian oleh Najafimehr, dkk.<sup>14</sup> menunjukkan bahwa kejadian GERD lebih tinggi pada pekerja yang memiliki *shift* lebih banyak. Peningkatan aktivitas kerja dapat meningkatkan kejadian GERD melalui berbagai mekanisme. Peningkatan aktivitas dapat menurunkan aliran darah pada gastrointestinal sehingga mengubah *esophagogastric motor function*.<sup>14</sup> Peningkatan aktivitas juga dapat meningkatkan tekanan diafragma sehingga meningkatkan tekanan intraabdomen yang dapat meningkatkan episode refluks.<sup>15</sup>

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa IMT berhubungan dengan kejadian GERD pada mahasiswa PPDS. Penelitian oleh Kim, dkk.<sup>16</sup> melaporkan bahwa merokok, IMT, dan depresi berhubungan dengan kejadian GERD. *Overweight* dan obesitas juga meningkatkan gejala eksaserbasi dari GERD. Hal ini disebabkan oleh individu yang mengalami obesitas terjadi akumulasi lemak visceral

dan subkutan di daerah abdomen sehingga meningkatkan tekanan intraabdomen.<sup>16</sup>

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa pola makan dapat memengaruhi terjadinya GERD. Indikator pola makan yang signifikan memicu GERD di antaranya adalah terlambat makan dan kebiasaan berbaring setelah makan. Pengosongan makanan dari gaster memerlukan waktu 2-6 jam. Kebiasaan terlambat makan dapat menginduksi asam klorida dalam lambung dan menyebabkan pemanjangan durasi sekresi asam klorida serta mempercepat waktu pengosongan lambung.<sup>17</sup>

Pada penelitian ini terlambat makan berhubungan dengan kejadian GERD. Terlambat makan akan memicu peningkatan asam klorida. Peningkatan asam klorida di gaster dapat terdorong naik karena adanya tekanan intra abdominal atau terkait perubahan posisi sehingga muncul gejala *heartburn* pada GERD. Jeda antara waktu makan adalah penentu pengisian dan pengosongan lambung dengan jeda waktu makan yang baik berkisar 4-5 jam.<sup>18</sup>

Pada penelitian ini, berbaring setelah makan berhubungan dengan kejadian GERD. Berbaring setelah makan dapat menyebabkan peningkatan tekanan intraabdomen sehingga meningkatkan kejadian GERD.<sup>17</sup> Berbaring setelah makan juga diduga dapat menyebabkan

peningkatan sekresi asam klorida dan menurunkan tekanan LES. Posisi berbaring juga dapat mendorong asam klorida ke atas dan memicu kerusakan mukosa pada esofagus dan menyebabkan *barret's esophagus*.<sup>19</sup> Pedoman *American College of Gastroenterology* merekomendasikan interval antara makan malam hingga waktu tidur adalah lebih dari tiga jam.<sup>17</sup>

Pada penelitian ini diet tinggi lemak berhubungan dengan kejadian GERD. Sebuah hipotesis menyebutkan bahwa diet tinggi lemak, terutama yang termasuk makanan yang digoreng atau berminyak dapat memperburuk gejala GERD. Makanan tinggi lemak dapat meningkatkan sekresi empedu yang dapat mengiritasi esofagus serta menstimulasi mediator *neurohormonal cholecystokinin* yang dapat meningkatkan risiko GERD.<sup>20</sup>

Pada penelitian ini, faktor yang juga berpengaruh terhadap kejadian GERD adalah konsumsi kopi. Sebuah literatur menyebutkan bahwa konsumsi kopi dapat menurunkan kemampuan LES sehingga menyebabkan meningkatkan risiko GERD.<sup>24</sup>

Hasil analisis pada penelitian ini menunjukkan bahwa faktor yang paling berpengaruh terhadap kejadian GERD pada mahasiswa PPDS adalah kecemasan terinfeksi COVID-19. Penelitian ini menghasilkan bahwa individu yang melakukan pelayanan terhadap COVID-19 memiliki risiko lebih tinggi mengalami GERD. Pelayanan pada COVID-19 menyebabkan tenaga kesehatan cemas dan stres sehingga dapat secara langsung meningkatkan refluks asam dengan menurunkan tekanan LES, mengubah motilitas esofagus, atau meningkatkan sekresi asam lambung. Beberapa mekanisme ini dapat menyebabkan GERD.<sup>25</sup> Selain itu, individu yang melakukan pelayanan pada COVID-19 berpotensi terlambat makan diduga karena dalam kondisi menggunakan APD dan mencegah risiko penularan bila makan di lingkungan rumah sakit.

Pada penelitian ini, tingkat semester mahasiswa PPDS berhubungan dengan kejadian GERD ( $r=0,41$ ;  $p=0,034$ ). Hal ini diduga disebabkan oleh beban pendidikan, perubahan pola makan, dan tekanan psikologis yang lebih tinggi dibandingkan dengan tingkat pendidikan kedokteran yang lebih rendah. Mahasiswa PPDS dengan tingkat yang tinggi memiliki usia relatif lebih tua sehingga meningkatkan risiko hipertensi. PPDS dengan tingkat yang lebih tinggi memiliki waktu kerja dan jumlah pasien yang lebih banyak dan waktu tidur yang lebih rendah. Hal tersebut dapat menyebabkan PPDS dengan tingkat yang lebih tinggi terlambat makan akibat waktu kerja yang semakin banyak. PPDS dengan tingkat yang lebih tinggi sebagian besar sudah memiliki anak dan tinggal terpisah sehingga meningkatkan tekanan psikososialnya.<sup>17</sup> Faktor-

faktor tersebut dapat meningkatkan risiko GERD.

Pada penelitian ini, subjek PPDS yang memiliki anak, tinggal terpisah, dan mengalami stres pendidikan berhubungan dengan kejadian GERD. Hasil ini didukung oleh penelitian sebelumnya oleh Awadalla, dkk.<sup>23</sup> yang menunjukkan bahwa prevalensi GERD tinggi pada mahasiswa yang mengalami stres dalam kehidupan sosialnya di Saudi Arabia. Stres itu sendiri dapat menginduksi gejala GERD pada mahasiswa.<sup>23</sup>

Penelitian ini menunjukkan bahwa ketidakpuasan pencapaian ilmu berhubungan dengan GERD. Mahasiswa yang tidak puas akan pencapaian ilmunya akan mengalami cemas. Kecemasan ini dapat menyebabkan refluks melalui beberapa mekanisme kecemasan dan dapat menyebabkan gangguan pada *tight junction* di epitel esofagus sehingga menyebabkan melemahnya fungsi mukosa pada LES yang dapat menginduksi refluks. Selain itu, kecemasan juga dapat meningkatkan sekresi asam klorida sehingga ikut berperan dalam menginduksi refluks.<sup>25</sup> Ketidakpuasan mahasiswa untuk mencapai kompetensi ilmunya diduga akibat variasi kasus yang didominasi oleh COVID-19 sehingga kurang dalam mencapai kompetensi penyakit lainnya.

Keterbatasan pada penelitian ini yaitu penilaian GERD dengan metode skrining menggunakan skoring GERDQ yang memiliki tingkat diagnosis yang lebih rendah dibandingkan endoskopi. Penelitian ini juga dilakukan khusus untuk di masa pandemi dan tidak ada perbandingan dengan kondisi mahasiswa sebelum pandemi. Selain itu, penelitian ini dilakukan dalam satu waktu sehingga perlu penelitian lanjutan dengan waktu yang lebih lama.

## SIMPULAN

Faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap kejadian GERD pada mahasiswa PPDS di era pandemi COVID-19 adalah hipertensi, merokok, jumlah waktu kerja  $\geq 40$  jam/minggu, jaga malam, pelayanan COVID-19, indeks massa tubuh, terlambat makan, berbaring setelah makan, memiliki anak, tinggal terpisah dengan keluarga, dan kecemasan terinfeksi COVID-19.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Makmun D. *Penyakit refluks gastroesofageal*. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. Buku ajar ilmu penyakit dalam, Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing; 2015. Hal.1750-7.
2. Vakili N, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900-20.
3. Syam AF, Abdullah M, Rani AA. Prevalence of reflux esophagitis, Barret's esophagus and esophageal cancer in Indonesian people evaluation by endoscopy. *Canc Res Treat*. 2003;5:83.



4. Darnindro N, Manurung A, Mulyana E, Harahap A. Prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in dyspepsia patients in primary referral hospital. *Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc.* 2018;19(2): 91-6
5. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(3):275-85.
6. Van Vendeloo SN, Godderis L, Brand PLP, Verheyen KCPM, Rowell SA, Hoekstra H. Resident burnout: evaluating the role of the learning environment. *BMC Med Educ.* 2018;18:54.
7. Almajwal AM. Stress, shift duty, and eating behavior among nurses in Central Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2016;37(2):191-8.
8. Cecil J, McHale C, Hart J, Laidlaw A. Behaviour and burnout in medical students. *Med Educ Online.* 2014;19:25209.
9. Syam AF. Gastroesophageal reflux disease questionnaire (GerdQ) is an easy and useful tool for assessing GERD. *Indones J Gastroenterol Hepatol Dig Endosc.* 2015;16(3):141-2.
10. Antunes C, Aleem A, Curtis SA. Gastroesophageal reflux disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
11. Li ZT, Ji F, Han XW, Wang L, Yue YQ, Wang ZG. The role of gastroesophageal reflux in provoking high blood pressure episodes in patients with hypertension. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52(8):685-90.-
12. Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(5):501-8.-
13. Xue J, Zhao Y, Wang Z, Ren N, Zhou C, Qin S. Rotating night shift work is associated with an increased risk of gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms among workers in China: A cross-sectional study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13848.
14. Najafimehr H, Ashtari S, Mohaghegh Shalmani H, Fazeli Z, Yadegari H, Taherinejad H, et al. Influence of working in auto factory on gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2018;11(Suppl 1):S1-7.
15. Djärv T, Wikman A, Nordenstedt H, Johar A, Lagergren J, Lagergren P. Physical activity, obesity and gastroesophageal reflux disease in the general population. *World J Gastroenterol.* 2012;18(28):3710-4.
16. Kim O, Jang HJ, Kim S, Lee HY, Cho E, Lee JE, Jung H, Kim J. Gastroesophageal reflux disease and its related factors among women of reproductive age: Korea Nurses' Health Study. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1133.
17. Choi YJ, Ha EK, Jeong SJ. Dietary habits and gastroesophageal reflux disease in preschool children. *Korean J Pediatric.* 2016;59(7): 303-7.
18. Ajjah BF, Mamfaluti T, Putra TR. Hubungan pola makan dengan terjadinya gastroesophageal reflux disease (GERD). *J Nutr College.* 2020;9(3):169-79.
19. Sharma A, Sharma PK, Puri P. Prevalence and the risk factors of gastro-esophageal reflux disease in medical students. *Med J Armed Forces India.* 2017;74:250-4.
20. Newberry C, Lynch K. The role of diet in the development and management of gastroesophageal reflux disease: why we feel the burn. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 12):S1594-601.
21. Choe JW, Joo MK, Kim HJ, Lee BJ, Kim JH, Yeon JE, et al. Foods inducing typical gastroesophageal reflux disease symptoms in Korea. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(3):363-9.
22. Yuan LZ, Yi P, Wang GS, Tan SY, Huang GM, Qi LZ, Jia Y, Wang F. Lifestyle intervention for gastroesophageal reflux disease: a national multicenter survey of lifestyle factor effects on gastroesophageal reflux disease in China. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819877788.
23. Awadalla NJ. Personal, academic and stress correlates of gastroesophageal reflux disease among college students in southwestern Saudi Arabia: A cross-section study. *Ann Med Surg (Lond).* 2019;47:61-5.
24. Mehta RS, Song M, Staller K, Chan AT. Association between beverage intake and incidence of gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):2226-33.
25. Choi JM, Yang JI, Kang SJ, Han YM, Lee J, Lee C, et al. Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: results from a large cross-sectional study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(4):593-602.



9-30-2022

## Kasabach-Merritt Syndrome in Liver Hemangioma: A Case Report

Michelle Frastica

*Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Rudi Putranto

*Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, putranto.rudi09@gmail.com*

Chyntia Olivia Maurine Jasirwan

*Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Kresna Adhiatma

*Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Frastica, Michelle; Putranto, Rudi; Jasirwan, Chyntia Olivia Maurine; and Adhiatma, Kresna (2022) "Kasabach-Merritt Syndrome in Liver Hemangioma: A Case Report," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: Iss. 3, Article 9.  
DOI: 10.7454/jpdi.v9i3.675  
Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss3/9>

This Case Report is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

# Sindrom Kasabach-Merritt pada Hemangioma Hati: Laporan Kasus

## *Kasabach-Merritt Syndrome in Liver Hemangioma: A Case Report*

Michelle Frastica<sup>1</sup>, Rudi Putranto<sup>2</sup>, Chyntia Olivia Maurine Jasirwan<sup>3</sup>, Kresna Adhiatma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### Korespondensi:

Rudi Putranto. Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Jln Diponegoro No. 71, Jakarta 10430. Email: putranto.rudi09@gmail.com

### ABSTRAK

Hemangioma adalah tumor hati kongenital jinak yang paling sering ditemukan dan paling banyak ditemukan pada wanita dengan angka insiden antara 0,4—20%. Adanya hemangioma hati yang sangat besar dapat menyebabkan timbulnya sindrom Kasabach-Merritt (SKM), suatu gangguan koagulasi yang mengancam nyawa, akibat adanya koagulopati konsumtif dari penumpukan trombosit dan agregasi dalam hemangioma. Angka mortalitas SKM tinggi, dengan penyebab kematian adalah komplikasi ke organ lainnya maupun sepsis. Prinsip tata laksana adalah dekompresi hemangioma yang ada dengan tindakan pembedahan. Namun, seringkali tindakan tersebut sangat sulit dilakukan dikarenakan risiko perdarahan yang sangat tinggi. Sehingga, tata laksana konservatif menjadi pilihan utama pada pasien ini. Penting untuk memikirkan adanya SKM pada pasien dengan keluhan pembesaran abdomen, dikarenakan akan sangat bermanfaat untuk perencanaan tindakan dini dan edukasi prognosis kepada pasien dan keluarga.

**Kata Kunci:** Hemangioma hati, sindrom Kasabach-Merritt

### ABSTRACT

Hemangioma is the most common congenital benign liver tumor. It affects mostly female, with the incidence of 0.4-20%. Giant liver hemangioma induce the Kasabach Merritt syndrome, a life threatening coagulation disorder which occur due to consumptive coagulopathy: trombocyte sequestration and agregation inside the hemangioma. The mortality rate is around 60%, with the most common cause is multiorgan complication which may end up with sepsis. The core management is hemangioma decompression by surgical measure. However, this often considered as a very risky procedure leading to massive bleeding. In most cases, conservative treatment is the preferred option. It is important to consider Kasabach Merritt syndrome as one of the differential diagnosis when facing cases with enlarged abdomen in order to plan for its treatment as well as educate the patients regarding the prognosis.

**Keywords:** Kasabach Merritt Syndrome, hemangioma, liver hemangioma

### PENDAHULUAN

Hemangioma adalah tumor hati kongenital jinak yang paling sering ditemukan, yaitu ditemukan pada 7% tumor jaringan jinak. Penyakit ini paling banyak ditemukan pada wanita dengan angka insiden antara 0,4—20%. Hemangioma yang ditemukan pada ukuran kecil sangat jarang menyebabkan gangguan koagulasi, namun pada ukuran sangat besar, atau hemangioma hati raksasa dapat menyebabkan gangguan koagulasi yang sangat berat. Kasus ini jarang, namun dapat ditemui pada sindrom Kasabach-Merritt (SKM).<sup>1-3</sup>

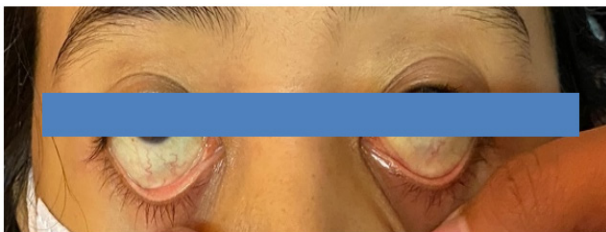
Pada SKM, terlihat adanya gambaran anemia hemolitik, trombositopenia, pemanjangan waktu protrombin, dan hipofibrinogen.<sup>1</sup> Angka kematian pada SKM ini cukup tinggi, berkisar antara 10—37%, dengan lebih dari 80% kasus muncul pada tahun pertama kehidupan.<sup>2</sup> Sampai saat ini, pilihan tata laksana untuk kondisi ini adalah tindakan pembedahan, enuklease, atau transplantasi hati.<sup>1</sup> Namun, pada kenyataannya pilihan tindakan operasi pada kasus yang akan kami sajikan sangat sulit dengan risiko perdarahan masif intraoperatif yang tinggi.

## ILUSTRASI KASUS

Perempuan usia 38 tahun datang dengan keluhan perut semakin membesar dalam satu bulan sebelum masuk rumah sakit yang disertai nyeri perut terutama di epigastrium. Mata mulai menguning sejak satu bulan dan kaki menjadi bengkak. Pembesaran perut dirasa mendadak dan cepat, dan sebelumnya pasien tidak pernah mengalami hal serupa. Tidak ada keluhan sesak dan pasien dapat beraktivitas normal seperti sebelumnya. Pasien memiliki siklus menstruasi normal dan tidak ada riwayat tumor maupun keganasan pada organ tubuh lainnya. Frekuensi buang air kecil dan besar normal, namun urin berwarna gelap seperti teh sejak satu bulan terakhir. Riwayat keluhan serupa pada keluarga disangkal.

Pada pemeriksaan fisik, didapatkan tanda vital dalam batas normal. Pada mata sklera ikterik, sedangkan leher jantung paru dalam batas normal. Pada pemeriksaan fisik abdomen, didapatkan buncit distensi, dengan lingkaran perut 109 cm, hepar dan lien sulit dinilai, pemeriksaan *shifting dullness* negatif. Tidak ditemukan adanya venektasi pada dinding abdomen dan tidak ditemukan pelebaran pembuluh darah pada bagian tubuh lainnya. Ekstremitas tidak edema.

Pada pemeriksaan laboratorium, ditemukan pansitopenia, peningkatan bilirubin, pemanjangan *prothrombin time*, pemanjangan *activated partial thromboplastin time* 5,6 kali kontrol, fibrinogen rendah, peningkatan *lactate dehydrogenase*, hipoalbuminemia,



Gambar 1. Foto klinis: sklera ikterik



Gambar 2. Foto klinis abdomen

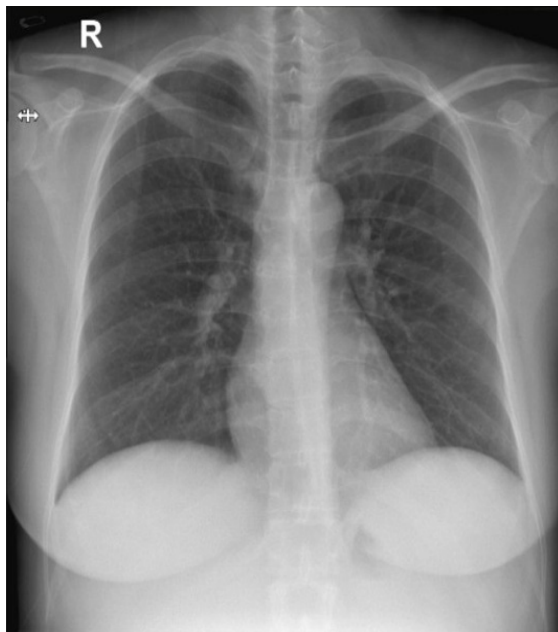
serta *seromarker* hepatitis B dan C negatif. Hasil pemeriksaan penanda tumor *carcinoembryonic antigen*, serum karbohidrat antigen 19-9, dan *alpha-fetoprotein* dalam batas nilai normal. Hasil pemeriksaan laboratorium selengkapnya ditampilkan pada Tabel 1.

Dilakukan pemeriksaan penunjang CT abdomen dinamis dan didapatkan hepatomegali diameter 26 cm dengan lesi hipervaskuler difus di seluruh segmen hepar (Gambar 4 dan 5), serta densitas parenkim heterogen difus dengan beberapa fokus hiperdens berdensitas perdarahan. Didapatkan arteri hepatica perifer yang *tortuous* dan menyekat pada fase arteri dan semakin

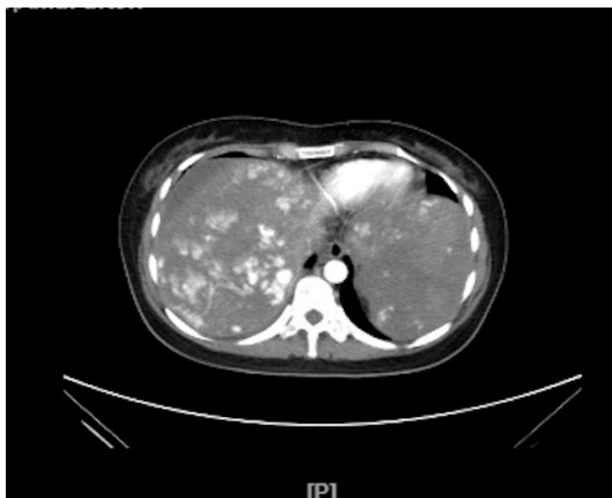
Tabel 1. Hasil penunjang laboratorium

| Jenis pemeriksaan                                      | Satuan                     | Nilai rujukan | Hasil pasien |
|--------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|--------------|
| Hemoglobin                                             | g/dL                       | 13-17         | 7,1          |
| Hematokrit                                             | %                          | 40-50         | 21,2         |
| Eritrosit                                              | 10 <sup>6</sup> /μL        | 4,5-5,5       | 2,64         |
| Mean corpuscular volume                                | fL                         | 83-101        | 80,3         |
| Mean corpuscular hemoglobin                            | pg                         | 27-32         | 26,9         |
| Trombosit                                              | 10 <sup>3</sup> /μL        | 150-410       | 16           |
| Leukosit                                               | 10 <sup>3</sup> /μL        | 4-10          | 4            |
| Basofil                                                | %                          | 0-2           | 0,8          |
| Eosinofil                                              | %                          | 1-6           | 1,3          |
| Limfosit                                               | %                          | 20-40         | 30,5         |
| Monosit                                                | %                          | 2-10          | 9,8          |
| Natrium                                                | mEq/L                      | 136-145       | 132          |
| Kalium                                                 | mEq/L                      | 3,5-5,1       | 2,9          |
| Klorida                                                | mEq/L                      | 98-107        | 104,5        |
| Bilirubin total                                        | mg/dl                      | 0,2-1,2       | 2,73         |
| Bilirubin direk                                        | mg/dl                      | 0,0-0,5       | 1,76         |
| Bilirubin indirek                                      | mg/dl                      | 0,2-0,8       | 0,97         |
| Ureum                                                  | mg/dl                      | 15-40         | 9,1          |
| Kreatinin                                              | mg/dl                      | 0,55-1,02     | 0,6          |
| Estimasi laju filtrasi glomerulus                      | mL/min/1,73 m <sup>2</sup> | 86-128        | 116          |
| Serum <i>glutamic oxaloacetic transaminase</i>         | U/L                        | 5-34          | 41           |
| Serum <i>glutamic pyruvic transaminase</i>             | U/L                        | 0-55          | 20           |
| <i>Prothrombin time</i> (kontrol)                      | detik                      | 9,9-12,6      | 21,9 (11,3)  |
| <i>Activated partial thromboplastin time</i> (kontrol) | detik                      | 31-47         | >180/32,1    |
| Albumin                                                | g/dL                       | 3,50-5,20     | 2,94         |
| Fibrinogen                                             | mg/dL                      | 200-400       | 100          |
| Laktat dehidrogenase                                   | U/L                        | 125-220       | 303          |
| HBSAg                                                  | -                          | Non-reaktif   | Non-reaktif  |
| Anti hepatitis C virus                                 | -                          | Non-reaktif   | Non-reaktif  |
| <i>Carcinoembryonic antigen</i>                        | ng/ml                      | <0,5          | <5           |
| <i>Alpha-fetoprotein</i>                               | ng/ml                      | 2,69          | 0,89-8,78    |
| Serum karbohidrat antigen 19-9                         | U/L                        | 115           | 40-150       |

prominen pada fase vena porta. Vena hepatika tampak terdesak sehingga sulit dinilai. Hasil rontgen toraks dalam batas normal. Pemeriksaan sumsum tulang tidak didapatkan kelainan.



Gambar 3. Rontgen toraks



Gambar 4. Hepatomegali dengan lesi hipervaskuler difus di seluruh segmen hepar



Gambar 5. Hipervaskularisasi dengan arterioportal shunt

Pasien di diagnosis dengan hemangioma hati pada sindrom Kasabach-Merritt. Tata laksana yang dilakukan saat itu suportif. Dari evaluasi tim bedah, operasi pengangkatan hemangioma memiliki risiko perdarahan yang sangat tinggi pada pasien ini sehingga sulit untuk dilakukan.

## DISKUSI

Hemangioma pada umumnya tidak menimbulkan gejala saat ukurannya kecil, dan kemudian pada ukuran lebih dari 5 cm biasanya baru menimbulkan gejala tidak nyaman atau nyeri sampai akhirnya menimbulkan banyak komplikasi.<sup>2</sup> Adanya hemangioma hati raksasa dapat menyebabkan timbulnya gangguan koagulasi berat, misalnya pada SKM. Sindrom Kasabach-Merritt, pertama kali dicetuskan oleh Haig Haigouni Kasabach dan Katharine Krom Merritt pada tahun 1940, adalah suatu gangguan koagulasi yang mengancam nyawa, dengan karakter khas trombositopenia, hemolitik anemia mikroangiopati, dan koagulopati konsumtif bersamaan dengan tumor vaskular yang membesar dengan sangat cepat.<sup>4</sup>

Umumnya, dimulainya atau berulangnya koagulopati ditandai dengan penurunan fibrinogen plasma dan trombosit secara cepat, dan peningkatan fibrin *degradation product* atau D-dimer.<sup>5</sup> Sindrom ini terjadi akibat adanya koagulopati konsumtif, dari penumpukan trombosit dan agregasi dalam hemangioma. Hemangioma yang terbentuk dapat ditemukan di kulit, namun dapat pula dari berbagai organ tubuh, seperti organ retroperitoneal, mediastinum, pelvis, organ viseral, maupun mesenterium.<sup>6</sup> Hemangioma kutaneus besar lebih mudah dikenali dan terdiagnosis dibandingkan hemangioma viseral, sehingga biasanya hemangioma viseral disadari saat ukurannya sudah sangat besar dan menimbulkan gejala klinis.<sup>7</sup>

Identifikasi hemangioma secara radiologis dapat dilakukan dengan gambaran *imaging* yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi, antara lain MRI, CT scan kontras, dan *imaging* nuklir.<sup>8</sup> Walaupun belum ada studi yang menjelaskan faktor risiko spesifik SKM, namun ukuran mungkin dapat menjadi salah satu parameter utama yang digunakan, yang mana sejauh ini belum ada kasus SKM dengan ukuran hemangioma dibawah 10 cm.<sup>1</sup> Angka kematian pada kasus hemangioma umumnya berkisar antara 12–50%. Sedangkan, bila di retroperitoneal maka angka kematian mencapai 60% dengan penyebab kematian antara lain koagulasi intravaskular diseminata, invasi ke struktur vital, gagal jantung, kegagalan multi organ, maupun sepsis.<sup>6</sup>

Pada kasus ini, pasien datang dengan keluhan perut

membesar dalam satu bulan terakhir yang terjadi sangat cepat. Pada saat dilakukan pemeriksaan, ditemukan pembesaran diameter hati sebesar 26 cm yang disertai hipervaskularisasi. Kemungkinan, hemangioma ini sudah ada sejak pasien berusia dini, namun baru menimbulkan keluhan yang nyata pada saat sudah membesar. Saat perawatan, ditemukan adanya gangguan koagulasi berupa trombositopenia, pemanjangan waktu protrombin dan hipofibrinogen, juga gambaran kecenderungan ke arah anemia hemolitik berupa adanya peningkatan laktat dehidrogenase dan bilirubin.

Kasus ini lebih sering ditemukan pada kelompok usia dibawah satu tahun (80%), namun ada beberapa laporan menemukan adanya kasus ini pada usia dewasa dengan dominasi wanita pada penderitanya.<sup>2</sup> Sampai saat ini, belum ada konsensus tata laksana SKM pada dewasa.<sup>9</sup> Jarangnya kasus ini menjadi suatu tantangan tersendiri, membuat pemilihan strategi terbaik untuk tata laksana pada pasien kasus serupa menjadi sulit. Pilihan tata laksana yang diajukan untuk kondisi ini adalah pemberian steroid, radiasi, laser, kemoterapi, embolisasi, reseksi hati, enukleasi, dan transplantasi hati.<sup>9</sup> Banyak modalitas terapi diuji cobakan untuk SKM yang melibatkan ahli multidisiplin, namun tanpa bukti yang jelas menunjukkan superioritas di antara pilihan terapi yang pernah dilakukan.<sup>9-11</sup> Tindakan pembedahan menjadi salah satu yang paling sering dilakukan, yang mana pada banyak kasus dilaporkan gangguan koagulasi menjadi normal setelah operasi.<sup>1</sup> Tata laksana bedah itu sendiri dinilai berisiko tinggi dan kontroversial, namun merupakan satu-satunya modalitas kuratif.<sup>2</sup>

Tindakan operasi pada kasus ini sangat sulit dilakukan dengan risiko perdarahan masif yang tinggi. Untuk itu, pada kasus ini tindakan pembedahan tidak dilakukan, karena berdasarkan evaluasi resektabilitas oleh tim bedah, dinyatakan tindakan tersebut berisiko tinggi. Terapi kompresi untuk hemangioma, eksisi lesi atau ligasi (atau embolisasi) merupakan alternatif apabila lesi tidak dapat dijangkau dengan operasi. Pemberian steroid sistemik dan interferon alfa dapat dipikirkan pada kasus dengan lesi vaskular ekstensif dan sulit dilakukan pembedahan.<sup>8,10</sup>

Oleh karena angka kematian yang tinggi, pengenalan dini mengenai penyakit ini menjadi penting.<sup>2</sup> Hal tersebut selain untuk menentukan rencana strategi terapi, juga untuk mempersiapkan pasien dan keluarga mengenai prognosis penyakit yang dideritanya.

## SIMPULAN

Identifikasi dini dan perencanaan terapi pada kasus SKM sangat penting, mengingat tingginya angka mortalitas

dan kompleksitas kasus ini. Penting untuk memikirkan diagnosis banding suatu SKM pada pasien dengan keluhan pembesaran abdomen disertai gangguan koagulasi, mengingat rencana tata laksananya spesifik dan berbeda dengan tumor abdomen pada umumnya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Liu X, Yang Z, Tan H, Xu L, Sun Y, Si S, et al. Giant liver hemangioma with adult Kasabach- Merritt syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(31):e7688.
2. Aslan A, zu Vilsendorf AM, Kleine M, Bredt M, Bektas H. Adult Kasabach-Merritt syndrome due to Hepatic Giant Hemangioma. *Case Rep Gastroenterol*. 2009;3(3):306–12.
3. Jain T, Sharma R, Gupta R. Case report: subcutaneous hemangiomatosis causing Kasabach-Merritt syndrome - MRI features. *Indian J Radiol Imaging*. 2008;18(4):295–7.
4. Lewis D, Vaidya R. Kasabach Merritt syndrome. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2021.
5. Marliah E, Gatot D. S. Sindrom Kasabach-Merritt. *Sari Pediatri*. 2004;(3):110–4.
6. Osman NM. Kasabach – Merritt syndrome: a case report. *Sudan J Paediatr*. 2013;13(1):49–52.
7. Wang P, Zhou W, Tao L, Zhao N, Chen X. Clinical analysis of kasabach-merritt syndrome in 17 neonates. *BMC Pediatr*. 2014;14:146.
8. Yano T, Kobayashi T, Kuroda S, Amano H, Tashiro H, Ohdan H. Obstructive jaundice caused by a giant liver hemangioma with Kasabach-Merritt syndrome : a case report. *Surg Case Reports*. 2015;1:93.
9. Jiang, R, Jiang, R. Multimodal treatment of Kasabach-Merritt syndrome arising from tufted angioma: a case report. *Oncol Lett*. 2017;13(6):4887-91.
10. Oak CY, Jun CH, Cho EA, Lee DH, Cho SB, Park CH, et al. Hepatic hemangioma with Kasabach-Merritt Syndrome in an adult patient. *Korean J Gastroenterol*. 2016;67(4):220–3.
11. Vinod KV, Johny J, Vadivelan M, Hamide A. Kasabach-Merritt syndrome in an adult. *Turkish J Hematol*. 2018;35(3):204–5.