

Penyakit Dalam Indonesia

pISSN: 2406-8969
eISSN: 2549-0621



Volume 8 Issue 2 Juni 2021



Official Journal of
Department of Internal Medicine,
Universitas Indonesia

6-30-2021

Comparison of Red Cell Distribution Width Values towards Mortality in Adult and Elderly Hospital-Acquired Pneumonia Patients in Dr. Sardjito Hospital

Desty Gusti Sari

Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia, destygustisr@gmail.com

Rizka Humardewayanti Asdie

Divisi Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

Heni Retnowulan

Divisi Pulmonologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Sari, Desty Gusti; Asdie, Rizka Humardewayanti; and Retnowulan, Heni (2021) "Comparison of Red Cell Distribution Width Values towards Mortality in Adult and Elderly Hospital-Acquired Pneumonia Patients in Dr. Sardjito Hospital," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 2, Article 1.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i2.389

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss2/1>

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.

Perbandingan Nilai *Red Cell Distribution Width* terhadap Mortalitas pada Pasien *Hospital-Acquired Pneumonia* Lansia dan Dewasa

Comparison of Red Cell Distribution Width Values towards Mortality in Adult and Elderly Hospital-Acquired Pneumonia Patients in Dr. Sardjito Hospital

Desty Gusti Sari¹, Rizka Humardewayanti Asdie², Heni Retnowulan³

¹Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²Divisi Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

³Divisi Pulmonologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, Indonesia

Korespondensi:

Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia. Email: destygustisr@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Pneumonia nosokomial merupakan salah satu penyebab mortalitas dan morbiditas terbesar. *Red cell distribution width* (RDW) dihubungkan dengan kematian pada pasien syok sepsis dan *community acquired pneumonia* (CAP). Namun, sedikit diketahui mengenai efek peningkatan RDW dengan kematian pasien *hospital-acquired pneumonia* (HAP), terutama pada populasi lansia yang memiliki prognosis lebih buruk. Penelitian bertujuan untuk mengetahui perbandingan proporsi pasien HAP lansia dan dewasa yang memiliki peningkatan nilai RDW serta hubungan peningkatan nilai RDW dengan peningkatan risiko mortalitas selama perawatan di rumah sakit.

Metode. Penelitian menggunakan metode potong lintang dan kohort retrospektif. Subjek penelitian adalah pasien rawat inap terdiagnosis HAP di RSUP Dr. Sardjito periode Maret 2014 hingga Maret 2015 yang dipilih dengan metode konsekutif. Data dikumpulkan menggunakan data rekam medis yang kemudian dianalisis dengan menggunakan uji *chi-square* dan regresi logistik.

Hasil. Terdapat 106 pasien HAP yang memenuhi kriteria pemilihan sampel. Pasien yang hidup berjumlah 64 orang (64,15%) sedangkan pasien yang meninggal berjumlah 38 orang (35,84%). Median nilai RDW adalah 15,3% (rentang 11,4-29,8%). Tidak didapatkan perbedaan proporsi antara pasien HAP dewasa dan lansia dengan peningkatan nilai RDW ($p=0,331$). Faktor yang memengaruhi peningkatan RDW pada pasien HAP adalah hemoglobin ($p<0,001$; RR 5,617 (IK 95% 2,294-13,756)) dan trombosit ($p=0,002$; RR 4,471 (IK 95% 1,720-11,625)). Terdapat perbedaan proporsi antara peningkatan nilai RDW dengan mortalitas pasien HAP ($p=0,043$). Namun, peningkatan nilai RDW tidak memengaruhi peningkatan mortalitas pasien HAP. Mortalitas pasien HAP dipengaruhi oleh komorbid sepsis ($p<0,001$; RR 7,121 (IK 95% 2,599-19,509)) dan angka leukosit yang tinggi ($p=0,031$; RR=3,077 (IK 95% 1,108-8,546)).

Simpulan. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara peningkatan nilai RDW pada kelompok lansia dan dewasa. Studi ini juga tidak mendapati hubungan yang signifikan antara peningkatan nilai RDW dengan risiko mortalitas pasien HAP selama perawatan di rumah sakit. Namun demikian, studi ini mendapati faktor-faktor lain yang memengaruhi peningkatan nilai RDW yaitu kadar hemoglobin dan trombosit pasien, sementara faktor yang memengaruhi mortalitas pasien HAP adalah komorbid sepsis dan kadar leukosit yang tinggi.

Kata Kunci: Dewasa, *hospital-acquired pneumonia* (HAP), lansia, mortalitas, *red cell distribution width* (RDW)

ABSTRACT

Introduction. *Hospital-acquired pneumonia* (HAP) is a major cause of morbidity and mortality. *Red cell distribution width* (RDW) is associated with mortality in patients with septic shock and *community-acquired pneumonia* (CAP). However, little is known about the effect of elevation of RDW value on mortality in HAP patients, especially in the elderly population who have a worse prognosis. This study aimed to determine the proportion of adult and elderly HAP patients who have an increase in RDW value and the relation between the increase in RDW value to the risk of mortality in HAP patients during hospitalization.

Methods. A cross-sectional and retrospective cohort study was performed using medical records of inpatients diagnosed with HAP in RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta from March 2014 until March 2015. The study's sample was chosen by a consecutive sampling method. The data were analyzed with *chi-square* and logistic regression.

Results. During the study period, a total of 106 patients were diagnosed with HAP with fulfilled the inclusion and exclusion criteria. Sixty-eight subjects (64.15%) survived, and 38 subjects (35.84%) died. The median RDW value was 15.3% (range 11.4 – 29.8%). The proportion of adult and elderly HAP patients toward the increase in RDW value was not statistically significant ($p=0.331$). Factor contributing to the increase of RDW value was haemoglobin ($p<0.001$; RR 5.617 (95% CI 2.294 – 13.756) and thrombocyte ($p=0.002$; RR 4.471 (95% CI 1.720 – 11.625). There was a proportion difference between RDW value and HAP mortality ($p=0.043$), but it was not statistically significant. Factor contributing to the increase of HAP mortality was sepsis ($p<0.001$; RR 7.121 (95% CI 2.599-19.509)) and leucocyte ($p=0.031$; RR=3.077 (95% CI 1.108 – 8.546)).

Conclusions. There is no proportion difference in increasing RDW value between adult and elderly HAP patients. We also found that RDW value was not contributing to make the increase in mortality among HAP patients. However, this study found other factors, including haemoglobin and platelet level which correlated with the increase of RDW. We also found that sepsis and high leukocyte levels are significantly correlated with the incidence of mortality among HAP patients.

Keywords: Adult, Elderly, hospital-acquired pneumonia (HAP), mortality, red cell distribution width (RDW).

PENDAHULUAN

Populasi masyarakat dunia yang berusia 60 tahun atau lebih (lanjut usia/lansia) telah meningkat dua kali lipat sejak tahun 1980 dan diprediksi akan mencapai dua juta jiwa pada tahun 2050.¹ Populasi lanjut usia rentan menderita berbagai penyakit akibat proses penuaan yang dialami, sehingga semakin banyak lansia yang akan berkunjung ke rumah sakit.

Pasien yang menjalani perawatan di rumah sakit sangat rentan mendapatkan infeksi nosokomial. *Hospital-acquired pneumonia* (HAP) merupakan salah satu infeksi nosokomial tersering dan berhubungan dengan hospitalisasi yang lebih lama, peningkatan biaya perawatan medis, serta mortalitas yang tinggi.² *Hospital-acquired pneumonia* (HAP) adalah infeksi parenkim paru setelah setidaknya 48 jam perawatan di rumah sakit, dan jika infeksi muncul setelah pasien menjalani intubasi dan menerima ventilasi mekanik minimal 48 jam, kondisi ini disebut *ventilator-associated pneumonia* (VAP).³

Red cell distribution width (RDW) merupakan indeks laboratorium yang digunakan untuk mengevaluasi variasi ukuran atau bentuk sel darah merah. Penelitian terbaru menunjukkan terdapat hubungan antara peningkatan RDW dengan prognosis beberapa penyakit seperti tromboemboli paru, penyakit ginjal kronik, syok septik, penyakit jantung kongestif, *stroke*, dan *community-acquired pneumonia* (CAP). Mekanisme pasti penyebab peningkatan RDW pada kasus tersebut belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan berhubungan dengan proses inflamasi yang mengganggu proses eritropoiesis.⁴

Dalam beberapa penelitian disebutkan bahwa peningkatan RDW berhubungan dengan tingginya angka mortalitas dan morbiditas pasien CAP di segala usia.⁵ Namun, belum ada penelitian yang menunjukkan hubungan RDW dengan angka mortalitas dan morbiditas pasien HAP. Untuk itu, peneliti tertarik untuk mengetahui perbandingan proporsi pasien HAP lansia dan dewasa yang memiliki peningkatan nilai RDW serta hubungan

peningkatan nilai RDW dengan peningkatan risiko mortalitas selama perawatan di rumah sakit.

METODE

Desain penelitian adalah potong lintang dan kohort retrospektif dengan menggunakan data rekam medis di RSUP Dr. Sardjito dengan metode *consecutive sampling*, yaitu semua sampel yang memenuhi kriteria penelitian diambil secara berurutan hingga jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi. Subjek penelitian adalah pasien HAP dewasa dan lansia di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Maret 2014 hingga Maret 2015 yang memenuhi kriteria inklusi (pasien rawat inap RSUP Dr. Sardjito terdiagnosis HAP pada rekam medis dan berusia ≥ 18 tahun, tanpa memiliki komorbid keganasan dan HIV) serta kriteria eksklusi (memiliki data catatan medis yang tidak lengkap). Data yang diikutsertakan pada penelitian ini meliputi usia, jenis kelamin, onset HAP, komorbiditas, data laboratorium (RDW, haemoglobin, hematokrit, leukosit, dan trombosit), serta luaran klinis pasien.

Usia dan jenis kelamin pasien ditentukan dari data yang tertera pada rekam medis pasien. Kriteria usia lansia didasarkan pada permenkes No. 67 tahun 2015⁶ yaitu seseorang yang telah mencapai usia 60 tahun ke atas. Onset HAP diklasifikasikan menjadi 2 yaitu *early onset* HAP (terjadi dalam 4 hari pertama perawatan di rumah sakit) dan *late onset* HAP (terjadi ≥ 5 hari setelah perawatan di rumah sakit). Data laboratorium diambil pada saat pasien pertama kali dilakukan perawatan di rumah sakit.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS 25.0. Uji analisis dilakukan untuk membandingkan faktor-faktor prediktor yang memengaruhi peningkatan nilai RDW pada pasien HAP dan dibandingkan pula faktor-faktor prediktor yang memengaruhi mortalitas pada pasien HAP. *Cut off* nilai RDW didasarkan pada median atau rerata dari nilai RDW yang ditemukan pada penelitian ini.

Data numerik disajikan dalam bentuk rerata (simpang baku [SB]) bila data terdistribusi normal, atau disajikan

dalam bentuk median (rentang) bila data terdistribusi tidak normal. Sementara data kategorik disajikan dalam bentuk jumlah dan presentase. Analisis bivariat dilakukan dengan menggunakan metode *chi-square* atau *fisher exact* bila terdapat *expected value* <5. Data yang memiliki nilai $p < 0,25$ pada analisa bivariat dilanjutkan pada analisis multivariate dengan metode uji regresi logistik biner. Faktor perancu dalam penelitian dianalisis dengan uji statistik regresi logistik biner menggunakan metode *forward*. Data dianggap bermakna secara statistik apabila memiliki nilai $p < 0,05$. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan penelitian oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran UGM-RSUP Dr. Sardjito.

HASIL

Berdasarkan data yang diperoleh dari pengambilan sampel pada catatan medis yang dilaksanakan di instalasi rawat inap RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, didapatkan 106 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditentukan. Data karakteristik subjek penelitian tertera pada **Tabel 1**.

Pada **Tabel 1** terlihat bahwa mayoritas subjek penelitian berusia ≥ 60 tahun, laki-laki, dengan diagnosis *early onset* HAP. Faktor komorbid tersering yang dialami oleh pasien rawat inap RSUP Dr. Sardjito adalah penyakit kardiovaskular. Dari data laboratorium pasien HAP, diketahui nilai RDW memiliki median sebesar 15,3% (rentang 11,4-29,8%), rerata nilai hemoglobin sebesar 10,7 g/dL (SB 2,4 g/dL), rerata nilai hematokrit sebesar 31,9% (SB 7,2%), median leukosit sebesar $10,7 \times 10^3/\mu\text{L}$ (rentang 0,33-73,02 $\times 10^3/\mu\text{L}$), dan median nilai trombosit sebesar $227 \times 10^3/\mu\text{L}$ (rentang 22 – 1.853 $\times 10^3/\mu\text{L}$).

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa nilai hemoglobin ($p < 0,001$), nilai hematorit ($p = 0,006$) serta nilai trombosit ($p = 0,004$) bermakna secara statistik dalam meningkatkan nilai RDW pasien HAP di RSUP Dr. Sardjito. Sedangkan perbedaan usia tidak bermakna secara statistik terhadap peningkatan nilai RDW pasien HAP di RSUP Dr. Sardjito ($p = 0,331$). Hasil analisis bivariat selengkapnya dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Dari hasil analisis bivariat, faktor-faktor yang memengaruhi nilai RDW pasien HAP yang memiliki nilai $p < 0,25$ dilanjutkan ke dalam analisis multivariat. Setelah melakukan eksklusi variabel perancu satu persatu menggunakan regresi logistik biner metode *forward*, didapatkan faktor yang memengaruhi peningkatan RDW pada pasien HAP adalah hemoglobin ($p < 0,001$; RR 5,617 (IK 95% 2,294-13,756)) dan trombosit ($p = 0,002$; RR 4,471 (IK 95% 1,720-11,625)). Sedangkan penyakit serebral, penyakit kardiovaskular, dan kadar hematokrit merupakan

faktor perancu terhadap peningkatan nilai RDW pada pasien HAP di penelitian ini (**Tabel 3**).

Tabel 1. Data karakteristik subjek penelitian

Variabel	N=106
Usia, n (%)	
18-59 tahun	51 (48,1)
≥ 60 tahun	55 (51,9)
Usia, rerata (simpang baku [SB])	
18-59 tahun	42,1 (12)
≥ 60 tahun	71,5 (8,3)
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	57 (53,77)
Perempuan	49 (46,22)
Onset HAP, n (%)	
<i>Early onset</i>	61 (57,54)
<i>Late onset</i>	45 (42,45)
Komorbid, n (%)	
Penyakit kardiovaskular	55 (51,88)
Penyakit ginjal dan saluran kemih	41 (38,67)
Sepsis	36 (33,96)
Diabetes melitus	31 (29,2)
Penyakit serebral	13 (12,26)
Penyakit hepar	10 (9,43)
Data laboratorium	
RDW (%), median (rentang)	15,3 (11,4-29,8)
Hemoglobin (g/dL), rerata (SB)	10,7 (2,4)
Hematokrit (%), rerata (SB)	31,9 (7,2)
Leukosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$), median (rentang)	10,7 (0,33-73,02)
Trombosit ($\times 10^3/\mu\text{L}$), median (rentang)	227 (22-1.853)
Luaran Klinis	
Hidup	68 (64,15)
Meninggal	38 (35,84)

HAP= hospital-acquired pneumonia; RDW= Red cell distribution width

Tabel 2. Faktor prediktor yang memengaruhi peningkatan nilai RDW pasien HAP di RSUP Dr. Sardjito

Variabel	RDW ≤15,3%, n (%)	RDW >15,3%, n (%)	Nilai p
Usia			
18-59 tahun	23 (43,4)	28 (52,8)	0,331
≥60 tahun	30 (56,6)	25 (47,2)	
Jenis kelamin			
Perempuan	28 (52,8)	29 (54,7)	0,846
Laki-laki	25 (47,2)	24 (45,3)	
Onset HAP			
Early onset	29 (54,7)	32 (60,4)	0,556
Late onset	24 (45,3)	21 (39,6)	
Penyakit hepar			
Ya	3 (5,7)	7 (13,2)	0,319
Tidak	50 (94,3)	46 (86,8)	
Penyakit kardiovaskular			
Ya	24 (45,3)	31 (58,5)	0,174
Tidak	29 (54,7)	22 (41,5)	
Sepsis			
Ya	16 (30,2)	20 (37,7)	0,412
Tidak	37 (69,8)	33 (62,3)	
Diabetes melitus			
Ya	17 (32,1)	14 (26,4)	0,522
Tidak	36 (67,9)	39 (73,6)	
Penyakit ginjal dan saluran kemih			
Ya	20 (37,7)	21 (39,6)	0,842
Tidak	33 (62,3)	32 (60,4)	
Penyakit serebral			
Ya	10 (18,9)	3 (5,7)	0,072
Tidak	43 (81,1)	50 (94,3)	
Hemoglobin			
≤10,7 g/dL	19 (35,8)	38 (71,7)	<0,001
>10,7 g/dL	34 (64,2)	15 (28,3)	
Hematokrit			
≤31,9%	22 (41,5)	36 (67,9)	0,006
>31,9%	31 (58,5)	17 (32,1)	
Trombosit			
≤275,4x10 ³ /uL	28 (52,8)	42 (79,2)	0,004
>275,4x10 ³ /uL	25 (47,2)	11 (20,8)	
Leukosit			
≤13,1x10 ³ /uL	31 (58,5)	34 (64,2)	0,550
>13,1x10 ³ /uL	22 (41,5)	19 (35,8)	

HAP= hospital-acquired pneumonia; RDW= Red cell distribution width

Tabel 3. Analisis multivariat faktor yang memengaruhi peningkatan nilai RDW pasien HAP di RSUP Dr. Sardjito

Variabel	Regresi logistik dengan metode "enter"		Regresi logistik dengan metode "forward"	
	Nilai p	RR (IK 95%)	Nilai p	RR (IK 95%)
Penyakit serebral	0,167	0,324 (0,065-1,604)	-	-
Penyakit kardiovaskular	0,556	1,328 (0,516-3,415)	-	-
Hemoglobin	0,020	8,465 (1,393-51,436)	<0,001	5,617 (2,294-13,756)
Hematokrit	0,568	1,675 (0,285-9,854)	-	-
Trombosit	0,003	4,589 (1,688-12,479)	0,002	4,471 (1,720-11,625)

Tabel 4 menunjukkan bahwa peningkatan nilai RDW ($p=0,043$), penyakit kardiovaskular ($p=0,006$), sepsis ($p<0,001$), nilai hemoglobin ($p=0,024$), nilai hematokrit ($p=0,003$), serta nilai leukosit ($p=0,009$) secara statistik bermakna memengaruhi peningkatan mortalitas pasien HAP di RSUP Dr. Sardjito. Selanjutnya, variabel dengan nilai $p<0,25$ pada hasil analisis bivariat tersebut disertakan dalam analisis multivariat dengan hasil sebagaimana tersaji pada **Tabel 5**.

DISKUSI

Penelitian ini melibatkan 106 rekam medis pasien HAP yang terdiri dari 48,1% pasien usia dewasa dan 51,9% pasien usia lanjut. Mayoritas subjek penelitian adalah pasien yang berusia lanjut dengan rerata usia 71,5 tahun. Sedangkan untuk rerata usia pasien populasi dewasa adalah 42,1 tahun. Populasi pasien HAP laki-laki yang dirawat inap juga memiliki presentase yang lebih besar bila dibandingkan persentase pasien wanita (Tabel 1). Braun, dkk.⁴ juga menemukan hasil yang serupa, yaitu rerata usia pasien yang mengalami pneumonia adalah 69,6 tahun dan 56,4% diantaranya adalah pasien laki-laki. Fortaleza, dkk.⁷ menemukan bahwa usia merupakan faktor risiko *independent* terjadinya HAP ($p=0,002$; OR 1,03 (IK 95% 1,01-1,05)), diikuti penggunaan antasida, dan penyakit sistem saraf pusat.

Pasien HAP didominasi oleh pasien lansia. Perawatan rawat inap di rumah sakit yang lebih lama dibanding dewasa, memiliki daya tahan tubuh yang lebih rendah, serta memiliki berbagai komorbiditas merupakan faktor risiko yang menyebabkan pasien lansia lebih rentan mengalami HAP. Perubahan fisiologis pada lansia menyebabkan terjadinya penurunan fungsi menelan yang dapat menyebabkan aspirasi dari materi orofaring yang juga meningkatkan risiko HAP.^{8,9}

Tabel 4. Faktor prediktor yang memengaruhi mortalitas pasien HAP di RSUP Dr. Sardjito

Variabel	Hidup, n (%)	Meninggal, n (%)	Nilai p
Usia			
18-60 tahun	36 (52,9)	15 (39,5)	0,183
≥61 tahun	32 (47,1)	23 (60,5)	
Jenis kelamin			
Perempuan	36 (52,9)	21 (55,3)	0,818
Laki-laki	32 (47,1)	17 (44,7)	
Onset HAP			
Early onset	36 (52,9)	25 (65,8)	0,199
Late onset	32 (47,1)	13 (34,2)	
Penyakit hepar			
Ya	5 (7,4)	5 (13,2)	0,490*
Tidak	63 (92,6)	33 (86,8)	
Penyakit kardiovaskular			
Ya	42 (61,8)	13 (34,2)	0,006
Tidak	26 (38,2)	25 (65,8)	
Sepsis			
Ya	12 (17,6)	24 (63,2)	<0,001
Tidak	56 (82,4)	14 (36,8)	
Diabetes melitus			
Ya	23 (33,8)	8 (21,1)	0,166
Tidak	45 (66,2)	30 (78,9)	
Penyakit ginjal dan saluran kemih			
Ya	28 (41,2)	13 (34,2)	0,480
Tidak	40 (58,8)	25 (65,8)	
Penyakit serebral			
Ya	6 (8,8)	7 (18,4)	0,216*
Tidak	62 (91,2)	31 (81,6)	
RDW			
≤15,3%	39 (57,4)	14 (36,8)	0,043
>15,3%	29 (42,6)	24 (63,2)	
Hemoglobin			
≤10,7 g/dL	31 (45,6)	26 (68,4)	0,024
>10,7 g/dL	37 (54,4)	12 (31,6)	
Hematokrit			
≤31,9%	30 (44,1)	28 (73,7)	0,003
>31,9%	38 (55,9)	10 (26,3)	
Trombosit			
≤275,4x10 ³ /uL	43 (63,2)	27 (71,1)	0,415
>275,4x10 ³ /uL	25 (36,8)	11 (28,9)	
Leukosit			
≤13,1x10 ³ /uL	48 (70,6)	17 (44,7)	0,009
>13,1x10 ³ /uL	20 (29,4)	21 (55,3)	

*Uji Fisher exact; HAP= hospital-acquired pneumonia; RDW= Red cell distribution width

Tabel 5 Hasil analisis multivariat faktor yang memengaruhi peningkatan mortalitas pasien HAP di RSUP Dr. Sardjito

Variabel	Regresi logistik dengan metode "enter"		Regresi logistik dengan metode "forward"	
	Nilai p	RR (IK 95%)	Nilai p	RR (IK 95%)
Usia	0,413	1,602 (0,518-4,957)	-	-
Onset HAP	0,084	0,357 (0,111-1,147)	-	-
Penyakit kardiovaskular	0,553	0,709 (0,228-2,206)	-	-
Sepsis	<0,001	8,839 (2,689-29,059)	<0,001	7,121 (2,599-19,509)
Penyakit serebral	0,085	4,913 (0,805-29,990)	-	-
RDW	0,113	2,548 (0,802-8,098)	-	-
Hemoglobin	0,557	1,839 (0,241-14,047)	-	-
Hematokrit	0,626	0,599 (0,076-4,705)	0,011	0,254 (0,088-0,729)
Leukosit	0,038	3,292 (1,067-10,150)	0,031	3,077 (1,108-8,546)
Diabetes melitus	0,022	0,200 (0,051-0,790)	0,015	0,212 (0,061-0,741)

HAP= hospital-acquired pneumonia; RDW= Red cell distribution width

Pada penelitian ini, perbedaan usia antara pasien HAP dewasa dan lansia tidak bermakna secara statistik dalam memengaruhi peningkatan nilai RDW (Tabel 2). Hasil ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa nilai RDW akan meningkat sesuai dengan peningkatan usia. Hal ini terjadi karena proses penuaan atau inflamasi karena penyakit kronis yang sering terjadi pada lansia.¹⁰

Namun, nilai haemoglobin ($p < 0,001$; RR 5,617 (IK 95% 2,294-13,756)) dan nilai trombosit ($p = 0,002$; RR 4,471 (IK 95% 1,720-11,625)) pasien HAP bermakna secara statistik terhadap peningkatan nilai RDW pada pasien HAP yang dirawat inap (Tabel 3). Qurtoom, dkk.¹¹ dan Aslan, dkk.¹² menyatakan bahwa peningkatan RDW sering ditemukan pada pasien dengan anemia, seperti anemia defisiensi besi, anemia hemolitik, ataupun anemia bulan sabit, *sickle thalassemia*, dan β -*thalasemia trait* pada anak-anak.

Mekanisme yang diduga menjelaskan peningkatan RDW dengan kadar trombosit pasien adalah melalui proses inflamasi. Salah satu penyebab kadar trombosit rendah adalah adanya peningkatan destruksi trombosit. Destruksi trombosit ini bisa disebabkan karena proses inflamasi yaitu melalui mekanisme aktivasi trombosit oleh trombin dan sitokin proinflamasi atau melalui ingesti oleh makrofag.⁹ Pada proses inflamasi, akan dikeluarkan sitokin proinflamasi yang akan mengganggu proses eritopoiesis

sehingga mengakibatkan retikulosit besar imatur masuk ke sirkulasi. Hal ini akan berdampak pada peningkatan nilai RDW.

Median RDW pada penelitian ini adalah 15,3% yang cenderung lebih tinggi bila dibandingkan dengan median RDW pada meta-analisis yang dilakukan oleh Patel, dkk.¹⁰ dengan median yang bervariasi dari 13,2 – 14,6%. Namun, pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara peningkatan nilai RDW dengan mortalitas pasien HAP. Hasil ini bertolak belakang dengan beberapa penelitian yang sudah ada. Darwin, dkk.¹¹ pada penelitiannya menemukan bahwa nilai RDW > 14,5% meningkatkan mortalitas 4,16 kali (IK 95% 1,70-10,14; $p=0,001$) dan merupakan faktor risiko *independent* terhadap mortalitas pasien HAP di Meksiko. Selain itu, menurut Lee, dkk.⁵, peningkatan nilai RDW dihubungkan dengan peningkatan mortalitas pasien CAP dalam 30 hari perawatan, terutama pada pasien dengan nilai RDW >15,2%.

Peningkatan nilai RDW merefleksikan derajat inflamasi yang terjadi pada pasien. Semakin tinggi nilai RDW menandakan derajat inflamasi yang terjadi juga semakin luas. Inflamasi yang terjadi secara sistemik ini dapat berdampak buruk pada mortalitas pasien karena dapat menyebabkan sepsis dengan sindrom kegagalan multi organ.

Pada studi ini ditemukan bahwa pasien dengan komorbid sepsis dapat meningkatkan mortalitas 7,1 kali lipat ($p<0,001$; IK 95% 2,599-19,509) dan angka leukosit yang tinggi dapat meningkatkan mortalitas pasien HAP sebesar 3 kali lipat ($p=0,031$; IK 95% 1,108-8,546) (Tabel 5). Angka kejadian sepsis pada pasien HAP berkisar antara 37-50%.¹³ Pada penelitian ini, 33,6% pasien HAP mengalami sepsis selama perawatan di rumah sakit. Guiliano, dkk.¹³ menemukan bahwa sepsis terjadi pada 36,3% dari 119.075 kasus HAP dengan hari perawatan yang lebih lama. Angka kematian pasien HAP akibat sepsis mencapai 54,22% pada suatu penelitian di Malaysia.¹⁴ Speiser, dkk.¹⁵ juga menemukan hasil yang serupa dengan mortalitas mencapai 51% pada pasien pneumonia dengan syok sepsis.

Penelitian ini tidak berhasil membuktikan adanya hubungan antara peningkatan usia dengan peningkatan nilai RDW serta hubungan antara peningkatan nilai RDW dengan mortalitas pasien HAP. Tentunya hasil ini cukup berbeda dengan hasil penelitian-penelitian sebelumnya. Walaupun demikian, kami menemukan faktor-faktor lain yang memengaruhi peningkatan nilai RDW dan mortalitas pasien HAP. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, diantaranya keterbatasan jumlah sampel dan metode

retrospektif. Kurangnya jumlah sampel disebabkan oleh keterbatasan waktu pengambilan data. Keterbatasan metode retrospektif adalah catatan medis yang kurang lengkap atau tidak terbaca, sehingga beberapa sampel tidak bisa diambil datanya secara menyeluruh. Metode potong lintang juga tidak bisa menilai secara pasti hubungan antara usia dengan peningkatan nilai RDW sehingga hasil penelitian ini belum bisa digeneralisasikan untuk populasi lain.

SIMPULAN

Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara peningkatan nilai RDW pada kelompok lansia dan dewasa. Studi ini juga tidak mendapati hubungan yang signifikan antara peningkatan nilai RDW dengan risiko mortalitas pasien HAP selama perawatan di rumah sakit. Namun demikian, studi ini mendapati faktor-faktor lain yang memengaruhi peningkatan nilai RDW yaitu kadar hemoglobin dan trombosit pasien, sementara faktor yang memengaruhi mortalitas pasien HAP adalah komorbid sepsis dan kadar leukosit yang tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. 10 facts on ageing and health [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2021 Apr 21]. Available from: <https://www.who.int/features/factfiles/ageing/en/>
2. Zhao T, Liu Y, Cao B, Wang H, Chen L, She D, et al. Prospective multicenter study of pathogen distributions in early-onset and late-onset hospital-acquired pneumonia in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6404–5.
3. Niederman MS. Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: Definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis*. 2010;51(Suppl. 1):S12–7.
4. Braun E, Kheir J, Mashlach T, Naffaa M, Azzam ZS. Is elevated Red cell distribution width a prognostic predictor in adult patients with community acquired Pneumonia? *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):129.
5. Lee JH, Chung HJ, Kim K, Jo YH, Rhee JE, Kim YJ, et al. Red cell distribution width as a prognostic marker in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med*. 2013;31(1):72–9.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor 67 tahun 2016. Jakarta: Kemenkes; 2015.
7. Fortalez CMCB, Abati PAM, Batista MR, Dias A. Risk factors for hospital-acquired pneumonia in nonventilated adults. *Brazilian J Infect Dis*. 2009;13(4):284–8.
8. Ewan VC, Sails AD, Walls AWG, Rushton S, Newton JL. Dental and microbiological risk factors for hospital-acquired pneumonia in non-ventilated older patients. *PLoS One*. 2015;10(4):1–23.
9. Ewan V, Perry JD, Mawson T, McCracken G, Brown AN, Newton J, et al. Detecting potential respiratory pathogens in the mouths of older people in hospital. *Age Ageing*. 2010;39(15):122–5.
10. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: A meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65 A(3):258–65.
11. Qurtom H, Al-Saleh Q, Lubani M, Hassanein A, Kaddoorah N, Qurtom M, et al. The value of red cell distribution width in the diagnosis of anaemia in children. *Eur J Pediatr*. 1988;148(8):745–8.
12. Aslan D, Gumruk F, Gurgey A, Atlay C. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochrome anemias. *Am J Hematol*. 2002;69(1):31–3.

13. Giuliano K, Quinn B, Baker D. Non-Ventilator Hospital Acquired Pneumonia Versus Pneumonia as an Admission Diagnosis in Patients Who Develop Sepsis: Incidence and Cost. *Am J Infect Control*. 2017;45(6):S161–2.
14. Wasif S, Azhar S, Tahir M, Razzak A. A retrospective evaluation of septic shock in medical ward Pulau Penang - Year 2007. *Asian J Pharm Clin Res*. 2009;2(2):20–6.
15. Speiser JL, Karvellas CJ, Shumilak G, Sligl WI, Mirzanejad Y, Gurka D, et al. Predicting in-hospital mortality in pneumonia-associated septic shock patients using a classification and regression tree: A nested cohort study. *J Intensive Care*. 2018;6(1):1–10.

6-30-2021

Correlation of Sun Exposure Score and Vitamin D Intake with Serum 25(OH)D Levels in Older Women

Kholidatul Husna

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Dr. Soetomo – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

Novira Widajanti

Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Dr. Soetomo – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, novirawidajanti@fk.unair.ac.id

Sri Sumarmi

Departemen Ilmu Gizi – Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Surabaya

Hadiq Firdaus

Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Dr. Soetomo – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Husna, Kholidatul; Widajanti, Novira; Sumarmi, Sri; and Firdaus, Hadiq (2021) "Correlation of Sun Exposure Score and Vitamin D Intake with Serum 25(OH)D Levels in Older Women," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 2, Article 2.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i2.516

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss2/2>

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.

Hubungan antara Skor Paparan Matahari dan Asupan Vitamin D dengan Kadar 25(OH)D Serum pada Wanita Usia Lanjut

Correlation of Sun Exposure Score and Vitamin D Intake with Serum 25(OH)D Levels in Older Women

Kholidatul Husna¹, Novira Widajanti², Sri Sumarmi³, Hadiq Firdausi²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Dr. Soetomo – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

²Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Dr. Soetomo – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

³Departemen Ilmu Gizi – Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga, Surabaya

Korespondensi:

Novira Widajanti. Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUD Dr. Soetomo – Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Mayjend Prof. Moestopo 6-8, Surabaya, Jawa Timur, 60286. Email: novirawidajanti@fk.unair.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan. Indonesia adalah negara tropis, namun prevalensi defisiensi vitamin D pada wanita usia lanjut masih cukup tinggi dikarenakan kurang terpapar sinar matahari dan asupan vitamin D yang rendah. Beberapa penelitian melaporkan bahwa subjek pedesaan memiliki kadar 25(OH)D serum lebih tinggi dibandingkan dengan subjek perkotaan. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara skor paparan matahari dan asupan vitamin D dengan kadar 25(OH)D serum pada wanita usia lanjut di komunitas pedesaan.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian analitik *cross-sectional* yang melibatkan wanita usia lanjut di dua Desa di Kecamatan Wonorejo dan Kraton Kabupaten Pasuruan, pada Bulan Juni 2020 saat musim kemarau. Skor paparan matahari dihitung menggunakan kuesioner skor paparan matahari. Asupan vitamin D didapatkan dari *food recall* 2 x 24 jam. Kadar 25(OH)D serum diukur menggunakan *chemiluminescent immuno assay*. Analisis statistik menggunakan uji korelasi Spearman dan Pearson.

Hasil. Sebanyak 40 subjek penelitian yang merupakan wanita berusia 60-93 tahun (median usia 70 tahun) diikutsertakan pada penelitian ini. Median skor paparan matahari adalah 14 dan median durasi terpapar matahari 40 menit. Sebanyak 90% subjek menggunakan kemeja lengan panjang dan rok panjang, dan seluruh subjek tidak pernah menggunakan tabir surya. Rerata asupan vitamin D subjek 1,73 µg/hari (simpang baku [SB] 3,21 µg/hari) dan seluruh subjek memiliki asupan vitamin D kurang. Sumber utama asupan vitamin D adalah ikan (67,5%), terutama ikan air tawar. Rerata kadar 25(OH)D serum subjek 27,75 ng/mL (SB 13,25 ng/mL), dengan 30% subjek mengalami defisiensi vitamin D. Skor paparan matahari berkorelasi positif dengan kadar 25(OH)D serum ($r=0,425$; $p=0,006$). Tidak didapatkan korelasi signifikan antara asupan vitamin D dengan kadar 25(OH)D serum ($p=0,246$).

Simpulan. Didapatkan hubungan positif yang bermakna antara skor paparan matahari dengan kadar 25(OH)D serum, namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara asupan vitamin D dengan kadar 25(OH)D serum.

Kata Kunci: asupan vitamin D, kadar 25(OH)D serum, skor paparan matahari, wanita usia lanjut.

ABSTRACT

Introduction. Indonesia is a tropical country, but the prevalence of vitamin D deficiency in older women is high due to the lack of sun exposure and low vitamin D intake. Some previous studies have reported that people from rural areas have higher serum 25(OH)D levels compared to those from urban areas. This study was conducted to analyze the correlation between sun exposure score and vitamin D intake with serum 25(OH)D levels of older women from rural areas.

Methods. This was an analytic *cross-sectional* study involving older women in two villages from Wonorejo and Kraton Districts, Pasuruan Regency, in June 2020 during the dry season. The sun exposure score was calculated using a sun exposure questionnaire, vitamin D intake was obtained using the 2 x 24-h food recall, and serum 25(OH)D levels were measured using the *chemiluminescent immunoassay*. The data was analyzed using the Spearman and Pearson correlation test.

Results. A total of 40 post-menopausal women aged 60 to 93 years (median age 70 years) were included in this study. The median sun exposure score was 14. The median time spent outdoors was 40 minutes, 90% of subjects wore long-sleeved and long skirts, and all of the subjects never put on sunscreen. The mean value of vitamin D intake was 1.73 µg/day (SD 3.21 µg/day), all of the subjects had low vitamin D intake. The primary source of their vitamin D intake was fish (67.5%), predominantly freshwater fish. The mean value of serum 25(OH)D levels was 27.75 ng/mL (SD 13.25 ng/mL), and 30% of them had vitamin D deficiency. The sun exposure score was positively correlated with serum 25(OH)D levels

($r=0.425$; $p=0.006$). Meanwhile, there was a correlation between vitamin D intake and serum 25(OH)D levels ($p=0.246$).

Conclusion. There is a significant positive correlation between sun exposure score and serum 25(OH)D levels, but no correlation between vitamin D intake and serum 25(OH)D levels.

Keywords: Older women, serum 25(OH)D levels, sun exposure score, vitamin D intake

PENDAHULUAN

Indonesia adalah negara tropis yang sepanjang tahun disinari matahari, namun prevalensi defisiensi vitamin D pada lansia masih cukup tinggi, berkisar antara 35,1 - 91,7%.¹⁻³ Beberapa penelitian melaporkan bahwa subjek pedesaan memiliki kadar 25(OH)D serum lebih tinggi dibandingkan dengan subjek perkotaan.⁴⁻⁶

Defisiensi vitamin D didefinisikan sebagai konsentrasi (25(OH)D) serum <20 ng/mL (50 nmol/L) oleh sebagian besar para ahli.⁷⁻⁹ Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang penting untuk menjaga kesehatan tulang dan dibutuhkan untuk berbagai proses metabolisme di dalam tubuh.⁸ Namun demikian, penduduk usia lanjut sering mengalami defisiensi vitamin D dikarenakan kurang terpapar sinar matahari dan asupan vitamin D yang rendah.¹⁰ Defisiensi vitamin D juga dihubungkan dengan beberapa penyakit pada usia lanjut seperti osteoporosis, jatuh, fraktur, penurunan kognitif, depresi, demensia, sarkopenia, *frailty*, penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes melitus tipe 2, kanker, dan infeksi.¹¹⁻¹³

Penelitian di Indonesia melaporkan bahwa paparan sinar matahari dapat meningkatkan konsentrasi 25(OH)D serum.^{14,15} Hanwell, dkk.¹⁶ membuat kuesioner skor paparan matahari yang didapatkan dari hasil perkalian antara skor lama paparan dengan skor area kulit yang terpapar sinar matahari per hari selama satu minggu. Hasil penelitian Hanwell, dkk.¹⁶ tersebut mendapatkan hubungan yang signifikan antara skor paparan matahari dengan kadar 25(OH)D serum ($r = 0,59$; $p = 0,003$) pada 70 dewasa sehat di Italia.

Sumber vitamin D selain sintesis di kulit adalah asupan makanan dari sumber alami, makanan fortifikasi, dan suplementasi vitamin D.^{8,9} Sebuah studi melaporkan terdapat hubungan antara kadar 25(OH)D serum dengan asupan vitamin D ($r = 0,42$; $p = 0,0139$) pada 34 wanita dewasa muda di Kalifornia.¹⁷

Sebuah studi melaporkan bahwa rerata asupan vitamin D wanita usia lanjut di Indonesia sangat rendah, yaitu $0,7 \mu\text{g/hari}$ (28 IU/hari).¹⁴ Namun demikian, penelitian tentang hubungan antara paparan matahari dan asupan vitamin D dengan kadar 25(OH)D serum pada wanita usia lanjut di Indonesia masih terbatas. Dengan demikian, masih diperlukan penelitian lebih lanjut terutama pada masyarakat yang tinggal di area pedesaan yang paparan mataharinya dianggap cukup tinggi. Untuk itu, penelitian

ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara skor paparan matahari dan asupan vitamin D dengan kadar 25(OH)D serum pada wanita usia lanjut yang tinggal di area pedesaan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross-sectional* yang dilakukan di tiga Dusun (Areng-Areng Barat, Ngujung, dan Ngabar) dari Desa Sambisirah dan Kluwut di Kecamatan Wonorejo dan Kraton, Kabupaten Pasuruan, pada bulan Juni 2020 saat musim kemarau. Kriteria inklusi penelitian ini adalah wanita, usia ≥ 60 tahun, dapat mengikuti instruksi, dapat berjalan mandiri, dan bersedia untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*). Kriteria eksklusi penelitian ini adalah obesitas, menderita penyakit hati, penyakit ginjal kronik, konsumsi obat antikonvulsan atau glukokortikoid, serta merokok. Besar sampel dalam penelitian ini ditentukan dengan rumus uji analitik korelatif dan didapatkan besar sampel minimal 38. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling*.

Skor paparan matahari dihitung menggunakan kuesioner yang dikembangkan oleh Hanwell, dkk.¹⁶ (Tabel 1), dengan skor total antara 0-56. Asupan vitamin D didapatkan dari *food recall* 2 x 24 jam dalam satuan $\mu\text{g/hari}$, kemudian dianalisis menggunakan program *software* gizi *Modified NutriSurvey* 2007. Kadar 25(OH)D serum diukur menggunakan *chemiluminescent immuno assay* dalam satuan ng/mL. Penyakit hati dan penyakit ginjal kronik didapatkan dari anamnesis dan pemeriksaan fisik.

Tabel 1. Skor penilaian paparan matahari¹⁶

Hari	Lama paparan (menit)			Area kulit terpapar			
	< 5	5 - 30	> 30	Wajah, tangan	Wajah, tangan, lengan	Wajah, tangan, tungkai	Seluruh tubuh
Senin	0	1	2	1	2	3	4
Selasa	0	1	2	1	2	3	4
Rabu	0	1	2	1	2	3	4
Kamis	0	1	2	1	2	3	4
Jumat	0	1	2	1	2	3	4
Sabtu	0	1	2	1	2	3	4
Minggu	0	1	2	1	2	3	4

Analisis statistik untuk mengetahui hubungan antar variabel dilakukan dengan menggunakan uji korelasi Pearson bila distribusi data normal, atau menggunakan uji korelasi Spearman bila distribusi data tidak normal. Keluaran dari uji korelasi dinyatakan dengan nilai p , arah korelasi & koefisien korelasi (r). Bila kedua variabel bebas didapatkan hubungan dengan variabel terikat ($p \leq 0,25$) disertai distribusi data normal, maka dapat dilanjutkan dengan analisis multivariat menggunakan uji regresi linier berganda. Analisis data dikerjakan dengan program SPSS. Penelitian ini telah lolos kaji etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

HASIL

Dari 40 wanita usia lanjut yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan median usia subjek 70 tahun (rentang 60 - 93 tahun). Subjek penelitian didominasi oleh kelompok usia lansia muda, status pernikahan janda mati, tinggal serumah bersama keluarga, tidak bekerja, dengan pendidikan dan penghasilan rendah. Karakteristik dasar subjek penelitian ditunjukkan pada **Tabel 2**.

Status fungsional subjek penelitian dinilai menggunakan indeks Barthel *activity daily living* (ADL), dengan hasil skor ADL subjek merupakan usia lanjut yang ketergantungan ringan sampai dengan mandiri, dan seluruh subjek dapat berjalan tanpa menggunakan alat bantu. Fungsi kognitif subjek dinilai menggunakan kuesioner *mini mental score examination* (MMSE), dengan hasil seluruh subjek tidak didapatkan gangguan fungsi kognitif (normal). Subjek penelitian didominasi oleh kelompok BMI normal, dengan rerata 20,81 kg/m² (SB 2,66 kg/m²). Meskipun sebagian besar subjek memiliki komorbid hipertensi, namun hanya dua subjek yang menderita diabetes melitus (**Tabel 2**).

Median skor paparan sinar matahari subjek penelitian adalah 14 (rentang 0 - 28) sebagaimana tersaji pada **Tabel 3**. Hampir separuh subjek memiliki skor paparan 14, skor paling rendah (0) ditemukan pada 2,5% subjek, skor paling tinggi (28) pada 10% subjek, dan 42,5% subjek memiliki skor paparan antara 5 - 10. Empat subjek dengan skor paparan tertinggi, diantaranya 3 subjek memiliki pekerjaan wiraswasta dan 1 subjek tidak bekerja, namun 2 di antaranya dahulu bekerja sebagai petani. Hampir seluruh subjek terpapar sinar matahari setiap hari atau 7 kali/minggu, sebesar 2,5% subjek terpapar matahari sebanyak 5 kali/minggu, dan 5% subjek terpapar matahari 3 kali/minggu.

Tabel 2. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	N= 40
Usia (tahun), median (rentang)	70 (60 – 93)
60 – 75 tahun, n (%)	33 (82,5)
76 – 90 tahun, n (%)	6 (15,0)
> 90 tahun, n (%)	1 (2,5)
Status pernikahan, n (%)	
Menikah	9 (22,5)
Janda mati	31 (77,5)
Tinggal serumah, n (%)	
Sendiri	13 (32,5)
Bersama keluarga	27 (67,5)
Pendidikan terakhir, n (%)	
Tidak sekolah	11 (27,5)
Tidak tamat SD	25 (62,5)
Tamat SD	3 (7,5)
Tamat SMA	1 (2,5)
Pekerjaan, n (%)	
Tidak bekerja	18 (45,0)
Petani	9 (22,5)
Wiraswasta	13 (32,5)
Penghasilan, n (%)	
<1,5 juta	37 (92,5)
1,5 – 3 juta	1 (2,5)
> 3 juta	2 (5)
Skor ADL, median (rentang)	20 (17 – 20)
Mandiri, n (%)	36 (90)
Ketergantungan ringan, n (%)	4 (10)
Skor MMSE, median (rentang)	27 (24 – 30)
Indeks massa tubuh (kg/m ²), rerata (simpang baku [SB])	20,81 (2,66)
<i>Underweight</i> , n (%)	7 (17,5)
Normal, n (%)	22 (55,0)
<i>Overweight</i> , n (%)	11 (27,5)
Komorbid, n (%)	
Hipertensi	30 (75)
Diabetes melitus	2 (5)

ADL= *activity daily living*; MMSE= *mini mental state examination*

Tabel 3. Karakteristik paparan matahari, asupan vitamin D, dan kadar 25(OH)D serum subjek penelitian

Karakteristik	N= 40
Skor paparan matahari, median (rentang)	14 (0 – 28)
Lama paparan (menit), median (rentang)	40 (3-300)
<5, n (%)	1 (2,5)
5-30, n (%)	18 (45)
> 30, n (%)	21 (52,5)
Area kulit terpapar, n (%)	
Wajah, tangan	36 (90)
Wajah, tangan, lengan	4 (10)
Tidak menggunakan tabir surya, n (%)	40 (100)
Asupan vitamin D ($\mu\text{g}/\text{hari}$), rerata (SB)	1,73 (3,21)
Asupan vitamin D kurang (<80% dari 20 $\mu\text{g}/\text{hari}$), n (%)	
Usia 60-64 tahun	12 (30)
Usia $\geq$ 65 tahun	28 (70)
Sumber asupan vitamin D, n (%)	
Tidak ada	7 (17,5)
Ikan	27 (67,5)
Air laut	9 (22,5)
Air tawar	18 (45)
Telur	4 (10)
Susu	2 (5)
Kadar 25(OH)D serum (ng/mL), rerata (SB)	27,75 (13,25)
Defisiensi (< 20), n (%)	12 (30)
Insufisiensi (21 – 29), n (%)	16 (40)
Cukup/sufisien (30 - 100), n (%)	12 (30)

Skor paparan matahari didapatkan dari hasil perkalian antara skor lama (durasi paparan) dengan skor area kulit yang terpapar sinar matahari per hari selama satu minggu (**Tabel 1**). Pada **Tabel 3** terlihat bahwa lebih dari separuh subjek terpapar matahari selama lebih dari 30 menit, dengan median 40 menit (rentang 3-300 menit). Durasi terpapar paling lama adalah 5 jam pada pukul 07.00-12.00 WIB pada 15% subjek yang semuanya bekerja sebagai petani. Durasi terpapar paling singkat yaitu 3 menit pada pukul 07.00-08.00 WIB pada 2,5% subjek dengan pekerjaan wiraswasta. Sebagian besar subjek menggunakan pakaian lengan panjang dan rok panjang saat terpapar matahari, sehingga bagian tubuh subjek yang sering terpapar matahari adalah wajah dan tangan. Sebesar 10% subjek juga terpapar matahari pada bagian lengan, yang merupakan subjek dengan skor paparan tertinggi. Seluruh subjek tidak pernah menggunakan tabir surya (*sunscreen/sunblock*) saat keluar rumah.

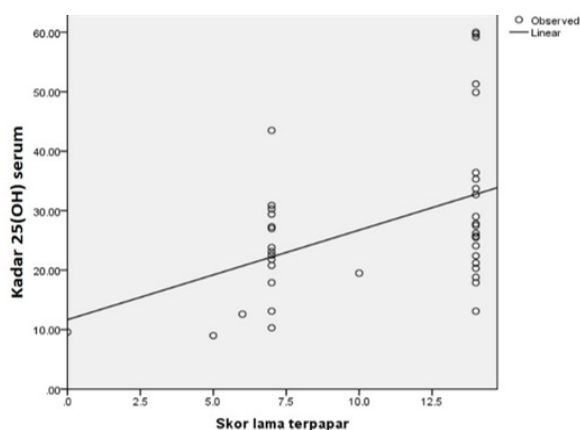
Dari hasil *food recall* 2 x 24 jam, didapatkan rerata asupan vitamin D subjek penelitian adalah 1,73 $\mu\text{g}/\text{hari}$ (SB 3,21 $\mu\text{g}/\text{hari}$) (**Tabel 3**). Asupan vitamin D tertinggi (15 $\mu\text{g}/$

hari) pada 5% subjek, dan asupan vitamin D paling rendah (0 $\mu\text{g}/\text{hari}$) pada 17,5% subjek. Kebutuhan asupan vitamin D harian menurut angka kecukupan gizi (AKG) tahun 2019 adalah 15 $\mu\text{g}/\text{hari}$ (600 IU/hari) pada usia 50-64 tahun, dan 20 $\mu\text{g}/\text{hari}$ (800 IU/hari) pada usia $\geq$ 65 tahun. Asupan vitamin D dibagi menjadi kategori gizi cukup ($\geq$ 80% AKG) dan gizi kurang (< 80% AKG). Seluruh subjek penelitian ini memiliki asupan vitamin D harian yang kurang. Sumber asupan vitamin D pada penelitian ini adalah ikan, lalu telur, dan susu. Ikan yang paling sering dikonsumsi adalah ikan air tawar dibandingkan ikan air laut, di antaranya ikan mujair, lele, bandeng, belut, dan ikan gabus, dengan kandungan vitamin D₃ tertinggi pada ikan bandeng dan lele yaitu 10 $\mu\text{g}/100$ gram ikan (400 IU/100 gram). Pada penelitian ini, tidak didapatkan subjek penelitian yang mengonsumsi kelompok lemak dan minyak, jamur, atau suplemen vitamin D.

Rerata kadar 25(OH)D serum subjek penelitian adalah 27,75 ng/mL (SB 13,25 ng/mL) (**Tabel 3**). Kadar 25(OH)D serum paling rendah (9 ng/mL) pada 2,5% subjek dan kadar tertinggi (60 ng/mL) pada 2,5% subjek. Kadar 25(OH)D serum dibagi menjadi kategori defisiensi (< 20 ng/mL), insufisiensi (21 - 29 ng/mL), dan sufisiensi (30 - 100 ng/mL). Sebesar 30% subjek penelitian termasuk dalam kategori defisiensi, 40% subjek insufisiensi, dan 30% subjek sufisiensi.

Hubungan antara skor paparan matahari dengan kadar 25 (OH)D serum dianalisis dengan menggunakan uji korelasi non-parametrik Spearman, dikarenakan salah satu variabel yaitu skor paparan matahari berdistribusi tidak normal. Hubungan antara asupan vitamin D dengan kadar 25 (OH)D serum dianalisis dengan menggunakan uji korelasi Pearson, dikarenakan kedua variabel berdistribusi normal. Hasil analisis korelasi menunjukkan terdapat hubungan positif antara skor paparan matahari dengan kadar 25(OH)D serum pada wanita usia lanjut, dengan kekuatan hubungan sedang ($r=0,425$; $p=0,006$). Sementara itu, hasil uji korelasi antara asupan vitamin D dengan kadar 25(OH)D serum menunjukkan nilai $p = 0,246$. Salah satu variabel bebas yaitu skor paparan matahari memiliki data dengan distribusi tidak normal, sehingga tidak memenuhi syarat untuk dilakukan analisis multivariabel menggunakan uji regresi linier berganda.

Hubungan antara skor lama paparan matahari dengan kadar 25(OH)D serum ditunjukkan pada **Gambar 1**. Terdapat hubungan positif yang bermakna antara skor lama paparan dengan kadar 25(OH)D serum, dengan kekuatan hubungan sedang ($r=0,44$, $p=0,004$). Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara skor area kulit terpapar dengan kadar 25(OH)D serum ($p=0,437$).



Gambar 1. Diagram pencar korelasi antara skor lama paparan dengan kadar 25(OH)D serum

DISKUSI

Pada penelitian ini, median usia subjek penelitian adalah 70 tahun dengan usia paling muda 60 tahun dan paling tua 93 tahun. Tidak tampak perbedaan usia subjek penelitian dengan beberapa penelitian vitamin D pada usia lanjut di Indonesia.^{1,3,18} Subjek pada penelitian ini hampir seluruhnya termasuk dalam kategori pendidikan rendah, hampir separuh subjek tidak bekerja, dan hampir seluruhnya memiliki penghasilan rendah (**Tabel 2**). Tidak tampak perbedaan dengan penelitian lain dari segi pendidikan dan pekerjaan subjek, hal ini dapat terkait dengan kondisi subjek penelitian yang sudah lanjut usia, sehingga sebagian besar tidak bekerja.^{4,14,18} Terdapat subjek yang masih aktif bekerja sebagai petani dan wiraswasta. Dari subjek yang saat ini tidak bekerja, lebih dari separuh subjek sebelumnya bekerja sebagai petani atau 25% dari total subjek.

Profil klinis geriatri subjek penelitian serupa dengan penelitian Adyanita, dkk.¹⁸ yang sebagian besar subjek merupakan wanita usia lanjut yang mandiri, berjalan tanpa menggunakan alat bantu, dengan fungsi kognitif yang normal. Subjek penelitian ini didominasi oleh kelompok BMI normal, serupa dengan beberapa penelitian sebelumnya.^{14,18} Hipertensi merupakan penyakit komorbid yang dijumpai pada sebagian besar subjek, dengan proporsi hipertensi lebih tinggi dibandingkan penelitian lain sebesar 32-41,8%.^{18,19} Proporsi hipertensi pada penelitian ini cukup tinggi, namun belum dapat disingkirkan adanya penyakit ginjal kronik secara pasti dikarenakan tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium ureum dan kreatinin. Proporsi diabetes melitus pada subjek penelitian ini jauh lebih rendah dibandingkan penelitian lain sebesar 82,5%.³

Penduduk usia lanjut berisiko mengalami defisiensi vitamin D dikarenakan oleh beberapa faktor, di antaranya perubahan fungsi organ yang terlibat dalam proses sintesis

vitamin D, gaya hidup yang cenderung menghindari matahari, dan rendahnya asupan makanan yang mengandung vitamin D.^{11,13,20} Kemampuan sintesis vitamin D kulit setelah paparan sinar matahari kurang efektif pada usia lanjut dikarenakan adanya penurunan kadar 7-dehidrokolesterol kulit, sehingga terjadi penurunan produksi vitamin D lebih dari empat kali pada usia 70 tahun dibandingkan usia 20 tahun.²¹ Hal ini diperburuk dengan kebiasaan lansia untuk berada di dalam ruangan dalam jangka waktu lama dan keterbatasan aktivitas fisik terkait proses menua dan berbagai komorbiditas, sehingga paparan sinar matahari menurun.²² Faktor lain yang mengakibatkan defisiensi vitamin D adalah rendahnya asupan yang mengandung vitamin D.⁸

Pada penelitian ini, didapatkan median skor paparan matahari 14 (rentang 0 – 28) (**Tabel 3**). Skor paparan matahari tertinggi pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan penelitian Hanwell, dkk.¹⁶ pada musim panas yaitu 42. Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan budaya cara berpakaian, yang mana subjek pada penelitian ini seluruhnya beragama Islam yang bagian tubuhnya lebih banyak tertutup sehingga skor area kulit terpapar lebih rendah. Skor paparan matahari pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan penelitian Lee, dkk.²⁰ dengan rerata skor paparan matahari 1,70 (SB 0,56). Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan kondisi geografis antara Korea (letak lintang 37°LU) yang merupakan negara 4 musim, dan Indonesia negara tropis (letak lintang 6°LS). Cuaca di Korea pada bulan Oktober-November saat musim gugur dengan suhu rerata 7°C, sedangkan pada penelitian ini pada bulan Juni saat musim kemarau. Selain itu, subjek penelitian pembandingan adalah wanita yang mengalami defisiensi vitamin D, sehingga skor paparan matahari lebih rendah.²³

Waktu pajanan yang dibutuhkan pada intensitas 1 MED/jam adalah 1/4 x 60 menit atau sama dengan 15 menit.⁸ *Minimal erythematous dose* (MED) adalah dosis terendah pada area kecil kulit dengan panjang gelombang tertentu, yang menimbulkan eritema atau kemerahan yang ringan di kulit. Semakin tinggi intensitas pajanan, maka waktu yang dibutuhkan semakin singkat. Pada penelitian ini, sebagian besar subjek terpapar matahari saat pagi hari pukul 07.00-09.00 WIB. Penelitian ini tidak menggunakan alat spektrometer/UV meter untuk mengukur intensitas ultraviolet B.

Durasi terpapar matahari paling lama yaitu 300 menit (5 jam) pada pukul 07.00-12.00 WIB pada 15% subjek yang bekerja sebagai petani saat melakukan pekerjaan di sawah, dan durasi terpapar paling singkat yaitu 3 menit pada pukul 07.00-08.00 WIB pada 2,5% subjek saat berjalan

menuju rumah anaknya yang berdekatan. Tidak tampak perbedaan dengan penelitian lain dalam durasi terpapar paling lama dengan subjek yang bekerja di luar ruangan yaitu 5 jam, namun tampak perbedaan waktu jam paparan yang dapat disebabkan oleh perbedaan usia dan jenis pekerjaan.²⁴ Subjek pada penelitian ini merupakan usia lanjut yang sebagian besar tidak bekerja dan beberapa subjek masih bekerja sebagai petani, sedangkan subjek penelitian pembanding merupakan dewasa muda yang bekerja sebagai nelayan dan karyawan.²⁴

Bagian tubuh subjek penelitian ini yang sering terpapar matahari adalah wajah dan tangan, berbeda dengan beberapa penelitian lain yang bagian lengan bawah subjek juga terpapar.^{14,16,23,24} Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan cara berpakaian. Subjek pada penelitian ini adalah wanita muslimah yang sebagian besar memakai pakaian lengan panjang dan rok panjang, sedangkan subjek beberapa penelitian pembanding sebagian besar karyawan yang memakai kemeja lengan pendek.^{16,23,24}

Rerata asupan vitamin D pada penelitian ini 1,73 µg/hari (SB 3,21 µg/hari) (**Tabel 3**), masih jauh dibawah kebutuhan harian, namun lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian Setiati, dkk.¹⁴ yaitu 0,7 µg/hari. Rerata asupan vitamin D penelitian ini lebih rendah dibandingkan berapa penelitian pembanding lainnya yaitu 2,6–16,5 µg/hari.^{17,25-27} Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan usia dan sumber asupan vitamin D. Subjek pada penelitian lain merupakan kelompok usia dewasa muda yang sering mengonsumsi ikan laut dan susu sebagai sumber asupan vitamin D. Selain itu, beberapa subjek pada penelitian pembanding mengonsumsi suplemen vitamin D. Asupan vitamin D tertinggi (15 µg/hari) didapatkan pada 5% subjek, dan asupan vitamin D paling rendah (0 µg/hari) didapatkan pada 17,5% subjek. Pada subjek yang memiliki asupan vitamin D nol, sebagian besar mengonsumsi sumber asupan vitamin D sebanyak 1-2 kali dalam sebulan yang didapatkan dari hasil FFQ. Hal ini dapat menunjukkan bahwa beberapa subjek tersebut memang memiliki kecenderungan yang rendah untuk mengonsumsi sumber asupan vitamin D, sehingga kemungkinan besar saat dilakukan wawancara sedang tidak mengonsumsi sumber asupan vitamin D.

Seluruh subjek penelitian ini memiliki asupan vitamin D harian yang kurang (< 80% AKG), serupa dengan beberapa penelitian lainnya sebesar 80-100%.^{6,14,17} Hasil yang berbeda pada penelitian Rimahardika, dkk.²⁴ yang sebagian besar subjek memiliki asupan vitamin D yang cukup. Hal ini dapat terjadi karena subjek penelitian tersebut merupakan nelayan yang sering mengonsumsi ikan laut dan karyawan yang mengonsumsi suplemen

vitamin D. Sementara itu, sumber utama asupan vitamin D subjek penelitian ini adalah ikan air tawar yang sebagian besar memiliki kandungan vitamin D lebih rendah dibandingkan ikan air laut, serta tidak didapatkan subjek yang mengonsumsi suplemen vitamin D.

Rerata kadar 25(OH)D serum subjek penelitian adalah 27,75 ng/mL (SB 13,25 ng/mL), dengan kadar paling rendah 9 ng/mL dan kadar tertinggi 60 ng/mL. Pada penelitian ini, sebesar 30% subjek termasuk dalam kategori defisiensi, 40% subjek insufisiensi, dan 30% subjek sufisiensi, serupa dengan penelitian di Amerika Serikat.⁹ Meskipun sebagian besar subjek termasuk kategori insufisiensi, namun prevalensi defisiensi vitamin D pada penelitian ini lebih rendah dibandingkan beberapa penelitian sebelumnya, serta menunjukkan rerata kadar 25(OH)D serum subjek lebih tinggi dibandingkan beberapa penelitian terdahulu.^{1-3,9,18} Hal ini dapat terjadi karena subjek pada penelitian ini merupakan populasi pedesaan yang paparan mataharinya cukup tinggi, serupa dengan beberapa penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa populasi pedesaan memiliki kadar 25(OH)D serum lebih tinggi dan prevalensi defisiensi vitamin D lebih rendah dibandingkan dengan populasi perkotaan.⁴⁻⁶

Defisiensi vitamin D dihubungkan dengan beberapa penyakit pada usia lanjut, diantaranya hipertensi dan diabetes melitus tipe 2.¹¹⁻¹³ Defisiensi vitamin D meningkatkan resistensi insulin, menurunkan produksi insulin, dan dihubungkan dengan sindrom metabolik.²⁸ Individu dengan kadar 25(OH)D >25 ng/mL memiliki risiko 43% lebih rendah menderita DM tipe 2 dibandingkan dengan individu dengan kadar 25(OH)D <14 ng/mL.²⁹ Didapatkan 5% subjek penelitian ini yang menderita diabetes melitus, dan keduanya termasuk dalam kategori defisiensi vitamin D. Defisiensi vitamin D juga dapat meningkatkan ekspresi renin dan produksi angiotensin II yang berperan terhadap hipertensi dan hipertrofi jantung.³⁰ Peningkatan kadar 25(OH)D serum berdampak mengurangi tekanan darah sistolik sebesar 9,13% (p=0,004) dan diastolik sebesar 7,47% (p= 0,011).¹⁵ Sebagian besar subjek menderita hipertensi yang tersebar pada semua kategori defisiensi, insufisiensi, dan sufisien vitamin D.

Pada penelitian ini, didapatkan hubungan positif yang bermakna antara skor paparan matahari dengan kadar 25(OH)D serum pada wanita usia lanjut, dengan kekuatan hubungan sedang (r=0,425; p=0,006), serupa dengan penelitian Hanwell, dkk.¹⁶ (r=0,59, p=0,003) dan Lee, dkk.²³ (r=0,469, p=0,037). Hubungan positif yang bermakna antara skor paparan matahari dengan kadar 25(OH)D serum pada wanita usia lanjut yang didapatkan

dari penelitian ini menunjukkan bahwa paparan sinar matahari berperan terhadap status vitamin D tubuh. Terdapat hubungan positif yang bermakna antara skor lama paparan dengan kadar 25(OH)D serum, dengan kekuatan hubungan sedang ($r=0,44$, $p=0,004$) (**Gambar 1**), serupa dengan penelitian Hanwell, dkk.¹⁶ ($r=0,58$, $p=0,004$). Seluruh subjek penelitian ini yang bekerja sebagai petani dan terpapar selama 5 jam setiap hari, tidak ada yang mengalami defisiensi vitamin D. Hasil analisis juga menunjukkan bahwa tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara skor area kulit terpapar dengan kadar 25(OH)D serum ($p=0,437$) (**Gambar 1**), serupa dengan penelitian sebelumnya ($p = 0,66$).¹⁶ Hal ini dapat terjadi karena subjek dengan paparan kulit yang tinggi, kemungkinan hanya terpapar matahari dengan durasi yang singkat.

Pada penelitian ini didapatkan kekuatan hubungan sedang ($r = 0,425$), yang berarti hubungan antara skor paparan matahari dengan kadar 25(OH)D serum dipengaruhi oleh faktor-faktor lain. Dari 10% subjek dengan skor paparan matahari tertinggi sebesar 28, sebanyak 5% di antaranya memiliki status vitamin D sufisien dengan kadar 25(OH)D serum tertinggi, namun didapatkan 2,5% subjek mengalami defisiensi vitamin D, dan 2,5% subjek mengalami insufisiensi vitamin D. Selain itu, durasi paparan paling lama pada penelitian ini yaitu 300 menit (5 jam) pada 15% subjek, dengan 7,5% di antaranya memiliki status vitamin D sufisien, namun didapatkan 7,5% mengalami insufisiensi vitamin D. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat faktor-faktor lain yang memengaruhi status vitamin D tubuh yang tidak diperhitungkan pada skor paparan matahari, di antaranya penggunaan tabir surya, tipe kulit, faktor jenis pakaian, waktu (jam) terpapar, perubahan fisiologis terkait proses menua, dan asupan makanan atau suplementasi untuk menilai sumber eksogen vitamin D.^{8,20}

Penggunaan tabir surya dengan *sun protection factor* (SPF) 8 dinilai dapat menurunkan produksi vitamin D kulit 92,5% dan akan menjadi 99% bila menggunakan tabir surya dengan SPF 15.⁸ Seluruh subjek *pada penelitian ini* tidak pernah menggunakan tabir surya saat terpapar matahari. Hasil yang berbeda pada penelitian lain pada subjek wanita, sebesar 40% wanita terbiasa menggunakan *sunscreen/sunblock* agar kulit tidak terbakar atau kulit tetap cerah, namun tidak dilakukan pengukuran kadar 25(OH)D serum subjek.²⁴

Pigmentasi kulit juga dapat memengaruhi sintesis vitamin D di kulit, melanin dapat menghalangi UVB mencapai 7-DHC di kulit, sehingga dengan jumlah MED yang sama, individu kulit gelap membutuhkan

durasi paparan lebih lama daripada kulit terang untuk memproduksi vitamin D₃ dalam jumlah yang sama.⁸ Orang Asia memiliki kulit lebih gelap yaitu tipe IV atau V dibandingkan dengan kaukasian (sebagian besar kulit tipe II atau III). Penelitian di Indonesia mendapati semua subjek penelitian memiliki kulit tipe IV.¹ Pada penelitian ini, seluruh subjek merupakan suku Jawa, namun tidak diperhitungkan tipe kulit subjek.

Pakaian yang terbuat dari *polyester* atau *wool* memberikan perlindungan yang rendah terhadap radiasi sinar matahari, sedangkan kapas (katun) memberikan perlindungan yang lebih banyak terhadap sinar matahari.^{31,32} Hasil penelitian oleh Rimahardika, dkk.²⁴ didapatkan bahwa bahan pakaian yang sering dipakai oleh subjek yang bekerja di dalam ruangan adalah katun/kapas (62%), sedangkan bahan pakaian yang sering dipakai oleh subjek yang bekerja di luar ruangan adalah *polyester* (61%), namun tidak dilakukan pengukuran kadar 25(OH)D serum subjek. Pada penelitian ini, tidak diperhitungkan jenis pakaian yang digunakan subjek.

Pada penelitian ini, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara asupan vitamin D dengan kadar 25(OH)D serum pada wanita usia lanjut ($p= 0,246$), serupa dengan beberapa penelitian sebelumnya.^{26,33,34} Hal ini sesuai dengan teori bahwa sumber utama vitamin D adalah sintesis di kulit dengan bantuan sinar matahari (80 - 90%), dibandingkan sumber dari makanan (10 - 20%).⁸ Sementara itu, dua penelitian lain melaporkan bahwa terdapat hubungan antara asupan vitamin D dengan kadar 25(OH)D serum, masing-masing ($r=0,425$; $p=0,014$) dan $p=0,046$.^{17,25} Perbedaan hasil penelitian tersebut dapat disebabkan oleh beberapa faktor, di antaranya: perbedaan kondisi geografis, jumlah sampel penelitian, usia subjek penelitian, metode survei konsumsi, serta kondisi lain yang dapat memengaruhi asupan vitamin D dan kadar 25(OH)D serum. Asupan vitamin D tertinggi pada penelitian ini sebesar 15 µg/hari pada 5% subjek, diantaranya sebanyak 2,5% subjek mengalami defisiensi vitamin D dan 2,5% subjek memiliki status vitamin D sufisien dengan skor paparan yang sama, yaitu 14. Kelemahan dalam penilaian asupan vitamin D dari penelitian ini adalah bias pada faktor subjek, karena subjek usia lanjut ada kemungkinan lupa atau tidak melaporkan hal yang sebenarnya, serta adanya kemungkinan subjek mengonsumsi sumber vitamin D di luar dari waktu wawancara.

Beberapa penelitian melaporkan subjek dengan pendidikan dan penghasilan tinggi dapat mencapai kadar 25(OH)D lebih tinggi melalui suplementasi.^{35,36} Pada penelitian ini, sebagian besar subjek memiliki pendidikan dan penghasilan rendah, serta tidak didapatkan subjek

penelitian yang mengonsumsi suplemen vitamin D. Padahal, kebutuhan vitamin D tubuh tidak dapat seluruhnya dipenuhi dari asupan sumber bahan makanan, karena jumlah bahan makanan yang mengandung vitamin D sangat sedikit. Sebenarnya dalam keadaan normal suplemen vitamin D tidak diperlukan, namun dalam beberapa kelompok dengan defisiensi vitamin D mungkin diperlukan suplementasi vitamin D untuk memenuhi kebutuhan vitamin D.^{8,9} Kesehatan tulang dan performa fisik lansia dapat membaik bila kadar 25(OH)D serum meningkat lebih dari 50-60 nmol/L atau 20-24 ng/mL.³⁷

Pemajanan dengan sinar matahari tidak akan menimbulkan intoksikasi vitamin D serta dapat menjangkau populasi usia lanjut di berbagai pelosok di Indonesia.^{8,14} Di sisi lain, paparan matahari berlebihan terutama sampai mengakibatkan muncul reaksi terbakar matahari (*sunburn*) atau pada saat indeks UV yang tinggi (>5, pukul 10.00-15.00), dapat memberikan pengaruh biologis yang merugikan seperti kejadian kanker kulit, gangguan mata, dan imunosupresi.³⁸⁻⁴⁰ Dengan demikian, paparan sinar matahari yang bijak, disertai peningkatan asupan vitamin D maupun penggunaan suplemen vitamin D diperlukan untuk memenuhi kebutuhan vitamin D tubuh.^{8,41}

Karakteristik subjek pada penelitian ini sudah memiliki kebiasaan hidup sehat untuk usia lanjut dalam hal kecukupan paparan sinar matahari, karena sebagian besar subjek masih berada di luar rumah dan terpapar sinar matahari dengan median durasi paparan 40 menit. Meskipun sebagian besar subjek memakai pakaian lengan panjang dan rok panjang sehingga hanya terpapar bagian wajah dan tangan, namun seluruh subjek tidak pernah menggunakan tabir surya saat terpapar matahari. Walaupun demikian, seluruh subjek memiliki asupan vitamin D yang kurang. Meskipun sebagian besar subjek termasuk kategori insufisiensi vitamin D, namun rerata kadar 25(OH)D serum penelitian ini lebih tinggi dengan prevalensi defisiensi vitamin D lebih rendah dibandingkan beberapa penelitian sebelumnya. Subjek penelitian yang paparan sinar matahari cukup namun masih mengalami defisiensi vitamin D, dapat meningkatkan asupan vitamin D baik dari sumber alami, fortifikasi, maupun suplementasi vitamin D.

Penelitian ini memiliki beberapa kelebihan, diantaranya yaitu menggunakan subjek usia lanjut yang cukup mewakili komunitas lansia pedesaan, peneliti memperhitungkan paparan sinar matahari dan asupan makanan atau suplemen yang dikonsumsi, serta faktor lain yang memengaruhi kadar 25(OH)D serum sudah dieksklusi. Beberapa keterbatasan dan kelemahan yang dapat memengaruhi hasil penelitian ini antara lain, kriteria

eksklusi pada penelitian ini seperti penyakit hati dan penyakit ginjal kronik hanya berdasarkan wawancara dan pemeriksaan fisik terhadap subjek, tanpa pemeriksaan laboratorium atau penunjang lainnya. Keterbatasan lainnya yaitu, teknik pengambilan sampel tidak secara acak, penghitungan skor paparan matahari tidak disertai pengukuran intensitas ultraviolet B, dan adanya *recall bias* dalam hal lama dan waktu paparan, serta asupan vitamin D.

SIMPULAN

Didapatkan hubungan positif yang bermakna antara skor paparan matahari dengan kadar 25(OH)D serum, namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara asupan vitamin D dengan kadar 25(OH)D serum.

DAFTAR PUSTAKA

- Setiati S. Vitamin D status among Indonesian elderly women living in institutionalized care units. *Acta Med Indones*. 2008;40(2):78-83.
- Arifin Z, Hestiantoro A, Baziad A. Pemberian susu yang difortifikasi kalsium kadar tinggi dan vitamin D dalam memperbaiki turnover tulang perempuan pascamenopause. *Maj Obs Gin Indo*. 2010;34(1):31-8.
- Vera, Setiati S, Govinda A. Determinan diagnostik klinis defisiensi vitamin D pada wanita berusia lebih dari 50 tahun. *JPDl*. 2015;2(1):38-48.
- Maddah M, Sharami SH, Neyestani TR. Vitamin D insufficiency among postmenopausal women in urban and rural areas in Guilan, Northern Iran. *J Nutrit Elder*. 2009;28(4):386-93.
- Nurbazlin M, Chee WSS, Rokiah PR, Tan ATB, Chew YY, Nusaibah ARS, et al. Effects of sun exposure on 25(OH) vitamin D concentration in urban and rural women in Malaysia. *Asia Pacif J Clin Nutr*. 2013;22(3):391-9.
- Sari DK, Tala ZZ, Lestari S, Hutagalung SV, Ganie RA. Lifestyle Differences in Rural and Urban Areas Affected the Level of Vitamin D in Women with Single Nucleotide Polymorphism in North Sumatra. *Asian J Clin Nutri*. 2017;9(2):57-63.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Americ J Clin Nutri*. 2006;84:18-28.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RB, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endoc & Metab*. 2011;96:1911-30.
- Huang CH, Huang YTA, Lai YC, Sun CK. Prevalence and predictors of hypovitaminosis D among the elderly in subtropical region. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0181063.
- Oudshoorn C, van der Cammen TJM, McMurdo MET, van Leeuwen JP, Colin EM. Ageing and vitamin D deficiency: effects on calcium homeostasis and considerations for vitamin D supplementation. *British J Nutri*. 2009;101(11):1597-606.
- Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proceed*. 2013;88(7):720-55.
- Meehan M, Penckofer S. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging & Geron*. 2014;2(2):60-71.
- Setiati S, Oemardi M, Sutrisna B, Supartondo. The role of ultraviolet B from sun exposure on vitamin D3 and parathyroid hormone level in elderly women in Indonesia. *Asian J Geron & Geri*. 2007;2(3):126-32.
- Yosephin B, Khomsan A, Briawan D, Rimbawan. Peranan ultraviolet B sinar matahari terhadap status vitamin D dan tekanan darah pada wanita usia subur. *Jurnal Kes Mas Nas*. 2014;8(6):256-60.

16. Hanwell HEC, Vieth R, Cole DEC, Scillitani A, Modoni S, Frusciante V, et al. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. *J Stero Biochem & Molecul Biol*. 2010;121(1-2):334-7.
17. McAdler MM. The relationship between vitamin D status of adult women and diet, sun exposure skin reflectance, body composition, and insulin sensitivity (Thesis). San Luis Obispo: California Polytechnic State University; 2013.
18. Adyanita VA, Widajanti N, Wibisono S. Comparison of the 25(OH) D levels between sarcopenia and frailty in elder women: a cross-sectional observation analytic study in elderly community in Surabaya. *Syst Rev Pharma*. 2020;11(4):359-64.
19. Indirayani HW, Widajanti N, Firdausi H. Hubungan defisiensi kalsidiol serum dan derajat sarkopenia pada komunitas usia lanjut di Surabaya. *JPDl*. 2020;7(1):29-33.
20. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endoc Rev*. 2001;22(4):477-501.
21. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Inves*. 1985;76:1536-8.
22. Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D status and sun exposure in Southeast Asia. *Dermato-Endoc*. 2013;5(1):34-7.
23. Lee SH, Park SJ, Kim KM, Lee DJ, Kim WJ, Park RW, et al. Effect of sunlight exposure on serum 25-hydroxyvitamin D concentration in women with vitamin d deficiency: using ambulatory lux meter and sunlight exposure questionnaire. *Korean J Fam Med*. 2012;33(6):381-9.
24. Rimahardika R, Subagio HW, Wijayanti HS. Asupan vitamin D dan paparan sinar matahari pada orang yang bekerja di dalam ruangan dan di luar ruangan. *J of Nutri Coll*. 2017;6(4):333-42.
25. Sari DK, Damanik HA, Lipoeto NI, Lubis Z. Occurrence of vitamin D deficiency among woman in North Sumatera, Indonesia. *Malay J Nutri*. 2014;20(1):63-70.
26. Yoo K, Cho J, Ly S. Vitamin D intake and serum 25-hydroxyvitamin D levels in Korean adults: analysis of the 2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-3) using a newly established vitamin D database. *Nutrients*. 2016;8(610):1-13.
27. Sebbar E, Sam H, Saalaoui E, Choukri M. Dietary intake of vitamin D in the Moroccan elderly. *Inter J Med Res & Health Sciences*. 2018;7(1):53-6.
28. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:820-5.
29. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Europ J Clin Nutri*. 2011;65(9):1005-15.
30. Gouni-Berthold I, Krone W, Berthold HK. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharm*. 2009;4(7):414-2.
31. Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF. Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3. *J Clin Endoc & Metab*. 1992;75(4):1099-103.
32. Tsiaras W, Weinstock M. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derma Vener*. 2011;91(2):115-24.
33. Elizondo-Montemayor L, Castillo EC, Rodríguez-López C, Villarreal-Calderón JR, Gómez-Carmona M, Tenorio-Martínez S, et al. Seasonal variation in vitamin D in association with age, inflammatory cytokines, anthropometric parameters, and lifestyle factors in older adults. *Mediat of Inflamm*. 2017;2017:5719461.
34. Harahap IMA. Hubungan asupan vitamin D terhadap kadar 25(OH) D serum pada perempuan usia 20-40 tahun di Desa Aman Damai Kecamatan Sirapit Kabupaten Langkat (Skripsi). Medan: Universitas Sumatera Utara; 2017.
35. Naugler C, Zhang J, Henne D, Woods P, Hemmelgarn BR. Association of vitamin D status with socio-demographic factors in Calgary, Alberta: an ecological study using Census Canada data. *BMC Pub Health*. 2013;13(1):316.
36. Hoge A, Donneau AF, Streel S, Kolh P, Chapelle JP, Cavaller E, et al. Vitamin D deficiency is common among adults in Wallonia (Belgium, 51°30' North): findings from the Nutrition, Environment and Cardio-Vascular Health study. *Nutri Res*. 2015;35(8):716-25.
37. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CWN, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J of Clin Endoc & Metab*. 2009;94(4):1244-50.
38. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong B. *Solar ultraviolet radiation: global burden of disease from solar ultraviolet radiation*. In: Prüss-Ustün A, Zeeb H, Mathers C, Repacholi M, editors. Environmental burden of disease series, No. 13. Geneva: WHO Library; 2006.
39. Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, Heneghan MK, Jorgensen C. Sun exposure and risk of melanoma. *Arch Dis in Child*. 2006;91:131-8.
40. Hoel DG, Berwick M, Gruijl FR, Holick MF. The risks and benefits of sun exposure. *Dermatoendocrinol*. 2016;8(1):e1248325.
41. Nakamura K. Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet. *Nutrition*. 2002;18:415-6.

6-30-2021

The Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Angiotensin II Levels in Coronary Slow Flow Phenomenon at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang

Arlis Karlina

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Siwijaya, RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang, arliskarlina@gmail.com

Taufik Indrajaya

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Siwijaya, RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang

Ali Ghanie

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Siwijaya, RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang

Erwin Sukandi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Siwijaya, RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang

Ferry Usnizar

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

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Siwijaya, RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang
Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

See next page for additional authors

Karlina, Arlis; Indrajaya, Taufik; Ghanie, Ali; Sukandi, Erwin; Usnizar, Ferry; Indra, Syamsu; Chodilawati, Rukiah; and Saleh, Imran (2021) "The Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Angiotensin II Levels in Coronary Slow Flow Phenomenon at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 2, Article 3.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i2.477

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss2/3>

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.

The Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Angiotensin II Levels in Coronary Slow Flow Phenomenon at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang

Authors

Arlis Karlina, Taufik Indrajaya, Ali Ghanie, Erwin Sukandi, Ferry Usnizar, Syamsu Indra, Rukiah Chodilawati, and Imran Saleh

Pengaruh Polimorfisme I/D Gen *Angiotensin Converting Enzyme* dan Kadar Angiotensin II terhadap *Coronary Slow Flow Phenomenon* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

The Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Angiotensin II Levels in Coronary Slow Flow Phenomenon at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang

Arlis Karlina¹, Taufik Indrajaya¹, Ali Ghanie¹, Erwin Sukandi¹, Ferry Usnizar¹, Syamsu Indra¹, Rukiah Chodilawati¹, Imran Saleh¹, Mgs Irsan Saleh²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang

²Peneliti Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang

Korespondensi:

Arlis Karlina. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP Dr. Mohammad Hoesin, Palembang. Email: arliskarlina@gmail.com.

ABSTRAK

Pendahuluan. Adanya polimorfisme gen *angiotensin converting enzyme* (ACE) diduga berperan terhadap penyakit kardiovaskular, termasuk *coronary slow flow phenomenon* (CSFP). Polimorfisme gen ACE juga merupakan faktor penting dalam peningkatan kadar angiotensin II. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh polimorfisme insersi/delesi (I/D) 287 bp *alu repetitive sequence* pada intron 16 gen ACE dan kadar angiotensin II terhadap CSFP di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode. Studi kasus kontrol dimulai dari Juli 2019 sampai Juli 2020 di RSMH Palembang dengan masing-masing 32 subjek pada kelompok kasus (pasien CSFP) dan kontrol (non-CSF). Penelitian ini menggunakan sepasang primer dan satu kali PCR untuk deteksi polimorfisme I/D gen ACE. Analisis genetik dilakukan di Laboratorium Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Data yang terkumpul dianalisis dengan uji korelasi Spearman.

Hasil. Dari 32 subjek kelompok CSFP, didapatkan distribusi genotip II pada 17 subjek (53,1%), genotip ID pada 14 subjek (43,8%), dan genotip DD pada 1 subjek (3,1%). Sementara dari 32 subjek kelompok non-CSF, didapatkan distribusi genotip II pada 11 subjek (34,4%), genotip ID pada 13 subjek (42,2%), dan genotip DD pada 9 subjek (14,1%). Nilai median kadar angiotensin II pada kelompok CSFP 58 pg/mL dan pada kelompok Non-CSF 32,8 pg/mL. Hasil analisis menunjukkan terdapat pengaruh kadar angiotensin II terhadap kejadian CSFP ($p=0,001$). Analisis lebih lanjut menunjukkan adanya korelasi kadar angiotensin II dengan polimorfisme I/D 287 bp *alu repetitive sequence* pada intron 16 gen ace ($p=0,030$, $r=0,822$).

Simpulan. Terdapat korelasi antara polimorfisme I/D 287 bp *alu repetitive sequence* pada intron 16 gen ACE dan kadar angiotensin II terhadap kejadian *coronary slow flow phenomenon* di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Kata Kunci: Angiotensin II, CSFP, polimorfisme gen ACE

ABSTRACT

Introduction. The presence of ACE gene polymorphism is expected to have a role in cardiovascular diseases, including coronary slow flow phenomenon (CSFP). Angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphism also plays an essential role in increasing angiotensin II levels. Therefore, this study aimed to analyze the effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and angiotensin II levels in the coronary slow flow phenomenon in Mohammad Hoesin General Hospital Palembang.

Methods. This case-control study was started from July 2019 to July 2020 at RSMH Palembang with 32 subjects for each case (CSFP patients) and the control group (non-CSF patients). This study used a pair of primers and one-timed PCR to detect ACE gene polymorphism. Genetic analysis was carried out in the Biotechnology Laboratory Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya. Statistical analysis was performed using the Spearman correlation test.

Results. There were 17 subjects with II genotypes (53.1%), 14 subjects with ID genotypes (43.8%), and 1 subject with DD genotypes (3.1%) in the CSFP group. While in the non-CSFP group, there were 11 subjects with II genotypes (34.4%), 13 subjects with ID genotypes (42.2%), and 9 subjects with DD genotypes (14.1%). The median value of angiotensin II levels in CSFP and Non-CSF group was 58 pg/mL and 32.8 pg/mL, respectively. The results of the analysis showed that there was an effect

of angiotensin II levels on the incidence of CSFP ($p=0.001$). Further analysis showed that there was a correlation between angiotensin II levels and the I/D 287 bp alu repetitive sequence polymorphism in the intron 16 ACE gene ($p=0.030$, $r=0.822$). **Conclusions.** There was a correlation between I/D 287 bp alu repetitive sequence polymorphism in the intron 16 ACE gene and angiotensin II levels in the coronary slow flow phenomenon at Mohammad Hoesin General Hospital Palembang.

Keywords: ACE gene polymorphism, Angiotensin I, CSFP

PENDAHULUAN

Fenomena aliran lambat darah koroner selanjutnya disebut *coronary slow flow phenomenon* (CSFP) pertama kali dilaporkan oleh Tambe, dkk.¹ pada tahun 1972. Ghanie, dkk.² mulai lebih intensif mengamati fenomena ini sejak tahun 2003 di Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang. Ghanie, dkk.² mengambil batasan CSFP dengan menggunakan kriteria waktu pengosongan kontras (klirens) pada arteri *left anterior descending* (LAD). Ia mengkategorikan CSFP apabila waktu masuknya kontras mulai dari muara arteri LAD sampai menghilangnya kontras di cabang distal (ditandai *whale tail*) lebih dari 45 *frame* (> 3 detik).²

Etiologi utama dari CSFP adalah disfungsi endotel arteri koronaria. Endotel itu sendiri berperan penting dalam regulasi tekanan vaskular, aktivitas trombosit, dan proliferasi otot polos vaskular.³ Selain itu, sistem *renin-angiotensin-aldosterone* (RAAS) juga memiliki peranan penting pada kejadian CSFP serta dalam patogenesis aterosklerosis. Sistem *renin-angiotensin-aldosterone* adalah pengatur tekanan darah yang kompleks, *remodeling* kardiovaskular, dan tonus pembuluh darah. Sistem ini terdiri dari beberapa protein utama, yaitu angiotensinogen, *angiotensin converting enzyme* (ACE), angiotensin II (ATII), dan reseptornya.⁴

Kadar ACE yang bervariasi antarindividu, salah satunya disebabkan oleh polimorfisme gen ACE yang telah diperhitungkan sebagai faktor penting dalam peningkatan kadar angiotensin II. Polimorfisme gen ACE pertama kali dilaporkan oleh Rigat, dkk.⁵ dalam penelitian tentang peran kontrol genetik gen ACE terhadap kadar ACE plasma. Polimorfisme gen ACE diuraikan dengan polimorfisme I/D dari 287 bp Alu *repetitive sequence* pada intron 16 menjadi tiga genotip, yaitu homozigot DD, homozigot II, serta heterozigot ID. Analisis genotipe ACE menunjukkan bahwa pasien dengan genotipe II memiliki kadar ACE dan angiotensin II normal, pasien dengan delesi pada kedua alel (DD) memiliki kadar ACE dan angiotensin II yang lebih tinggi, sedangkan pasien dengan delesi pada 1 alel (ID) memiliki kadar ACE dan angiotensin II di antara keduanya.⁵⁻⁸

Angiotensin II adalah peptida yang memiliki efek vasokonstriksi yang dimediasi melalui reseptor

angiotensin II tipe 1 (AT1R) yang menyebabkan pembuluh darah menyempit. Angiotensin II memainkan peran penting dalam berbagai jalur komponen yang terlibat dalam aterosklerosis dengan merangsang berbagai faktor pertumbuhan, serta menginisiasikan hipertrofi dan hiperplasia otot polos pembuluh darah. Angiotensin II mengoksidasi partikel kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) sehingga menginisiasi penyerapannya ke dalam endotelium. Hal ini juga menyebabkan disfungsi endotel sehingga pembuluh darah secara angiografi terlihat menyempit dan disebut sebagai CSFP.⁵

Penelitian Tanriverdi, dkk.⁷ menyatakan terdapat hubungan antara ketebalan tunika intima media arteri karotis dengan polimorfisme gen ACE. Adanya alel D pada polimorfisme gen ACE menjadi faktor risiko utama menebalnya tunika intima media arteri. Pasien dengan CSFP memiliki ketebalan tunika intima media arteri karotis yang lebih tinggi dibandingkan pasien non-CSFP. Hal ini dapat dijelaskan bahwa gen ACE berperan pada penebalan arteri karotis melalui penentuan genetik aktivitas ACE vaskular. Genotip DD terkait dengan aktivitas ACE endotel yang lebih tinggi dapat memengaruhi ketebalan dinding karotis dengan peningkatan produksi angiotensin II dan degradasi bradikinin, yang mengakibatkan proliferasi neointimal, deposisi matriks ekstraselular, dan hipertonisitas vaskular.^{7,9}

Penelitian Tsukada, dkk.⁸ menyatakan bahwa pasien yang membawa alel D pada polimorfisme gen ACE-nya, memiliki kadar *peptida natriuretic* atrial plasma yang lebih rendah. Hal ini menyebabkan aktivitas inhibisi sekresi renin berkurang, aktivitas reabsorpsi natrium di tubulus kontortus distal meningkat, serta aktivitas dilatasi pada arteriol *afferent* yang menurun dibandingkan dengan pasien yang membawa alel I. Dengan meningkatnya sekresi renin, produksi angiotensin II juga ikut meningkat dibandingkan dengan pasien yang tidak membawa alel D pada polimorfisme gen ACE nya. Rendahnya kadar *peptida natriuretic* atrial plasma menyebabkan peningkatan risiko CSFP.⁸ Penelitian lainnya oleh Yalcin, dkk.⁶ menyatakan bahwa pasien dengan alel D pada polimorfisme gen ACE nya berisiko untuk CSFP. Sedangkan, Ghanie, dkk.² melaporkan bahwa alel I meningkatkan risiko kejadian CSFP sebanyak 5,7 kali dibandingkan dengan alel D. Perbedaan hasil ini

dicurigai disebabkan oleh ras dan etnik yang bervariasi pada masing-masing individu. Hasil ini menjadi menarik, mengingat pada populasi di Sumatera Selatan, Indonesia, polimorfisme gen ACE yang menjadi faktor risiko CSFP adalah alel I, bukan D. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mendukung penelitian sebelumnya dalam membuktikan adanya pengaruh polimorfisme I/D 287 bp alu *repetitive sequence* pada intron 16 gen ACE terhadap kejadian CSFP. Selain itu, penelitian ini juga bertujuan untuk mengukur kadar angiotensin II terhadap kejadian CSFP.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *case control* untuk mengetahui pengaruh *polimorfisme* I/D 287 bp alu *repetitive sequence* pada intron 16 gen ACE dan *angiotensin II terhadap kejadian CSFP* pada pasien yang dilakukan angiografi koroner di RSMH Palembang selama Juli 2019 sampai Juni 2020.

Subjek pada penelitian ini adalah pasien dengan atau tanpa *coronary slow flow phenomenon* yang menjalani angiografi koroner via arteri femoralis di ruang kateterisasi RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang yang memenuhi kriteria inklusi meliputi, usia >18 tahun serta bersedia ikut serta dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*.

Subjek dikategorikan CSFP apabila waktu masuknya kontras mulai dari muara arteri LAD sampai menghilangnya kontras di cabang distal (ditandai *whale tail*) lebih dari 45 frame (> 3 detik) sesuai definisi Ghani, dkk.² Kriteria eksklusi adalah subjek dengan kondisi gagal jantung (fraksi ejeksi <50%), penyakit katup jantung, dan penderita autoimun. Lesi stenosis lokal pada salah satu atau lebih cabang arteri koroner. Data yang terkumpul selanjutnya dianalisis dengan uji korelasi Spearman menggunakan program SPSS 22.0 for windows.

Penelitian ini telah dinyatakan lolos kaji etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Moh. Hoesin dan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

HASIL

Dalam kurun waktu Juli 2019 – Juni 2020, sebanyak 64 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berhasil dikumpulkan, terbagi menjadi kelompok kasus dan kontrol. Karakteristik subjek disajikan pada Tabel 1.

Tabel 2 menunjukkan terdapat perbedaan nilai angiotensin II pada kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p=0,046$). Sedangkan, pengaruh antara polimorfisme gen ACE genotif (II/ID) dan genotif (DD), serta pengaruh alel pada kejadian CSFP ditampilkan pada

Tabel 3.

Nilai *cut off point* kadar angiotensin II pada kelompok *coronary slow flow phenomenon* dan kelompok *non-coronary slow flow* dianalisis dengan menggunakan *ROC curve*. Didapatkan nilai *cut off point* kadar angiotensin II >4,687, yang artinya bahwa pasien yang menjalani angiografi dan mempunyai nilai kadar angiotensin II >4,687 dapat diprediksi akan mengalami CSFP (Gambar 1). Pada analisis pengaruh antara kadar angiotensin II terhadap kejadian CSFP, didapatkan adanya pengaruh kadar angiotensin II terhadap kejadian CSFP ($p=0,001$) (Tabel 4).

Kemudian, dilakukan analisis korelasi kadar angiotensin II terhadap polimorfisme I/D 287 bp alu *repetitive sequence* pada intron 16 gen ace (Tabel 5). Hasil analisis menunjukkan adanya korelasi kadar angiotensin II dengan polimorfisme I/D 287 bp alu *repetitive sequence* pada intron 16 gen ace ($p=0,030$, $r=0,822$).

DISKUSI

Pada penelitian ini usia subjek penelitian pada kelompok CSFP terbanyak adalah 30-50 tahun (50%). Hasil serupa juga ditunjukkan oleh penelitian Ghanie, dkk.² pada tahun 2017 tentang efek polimorfisme gen ACE pada *coronary slow flow phenomenon* di Sumatera Selatan. Pada penelitiannya didapatkan rerata usia pada kelompok CSFP adalah 53 (simpang baku [SB] 12) tahun dan pada kelompok non-CSF 54 (SB 11) tahun.²

Berdasarkan jenis kelamin didapatkan lebih banyak laki-laki pada kelompok CSFP yaitu 20 orang (62,5%). Hawkins, dkk.¹⁰ menyatakan bahwa laki-laki merupakan prediktor independen terkuat pada kejadian CSFP. Prevalensi pada laki-laki lebih tinggi karena faktor gaya hidup dan tidak adanya faktor hormon protektif estrogen.¹⁰

Prevalensi obesitas pada kelompok CSFP pada penelitian ini didapatkan sama dengan jumlah tidak obesitas. Ghanie, dkk.¹⁰ pada penelitiannya melaporkan bahwa kelompok CSFP memiliki nilai rerata indeks massa tubuh (IMT) 31 (SB 8) kg/m². Hawkins, dkk.¹⁰ juga melaporkan IMT yang lebih tinggi merupakan prediktor independen terjadinya CSFP. Obesitas dapat meningkatkan kejadian penyakit kardiovaskular karena merupakan faktor risiko aterosklerosis. Adiposa yang berlebihan dapat menyebabkan perluasan aterosklerosis koroner yang berhubungan dengan derajat keparahan obesitas.¹⁰

Prevalensi merokok pada kelompok CSFP di penelitian ini cukup rendah dan tidak didapatkan hubungan antara merokok dengan kejadian CSFP. Penelitian Ghanie, dkk.² tahun 2017 tentang efek polimorfisme gen ACE terhadap kejadian CSFP di Sumatera Selatan juga menunjukkan hasil

Tabel 1. Karakteristik umum sampel

Karakteristik	Kelompok kasus, n (%)	Kelompok kontrol, n (%)
Usia		
<30 tahun	1 (3,1)	0 (0,0)
30-50 tahun	16 (50,0)	8 (25,0)
51-70 tahun	15 (46,9)	23 (71,9)
>70 tahun	0 (0,0)	1 (3,1)
Jenis kelamin		
Laki-laki	20 (62,5)	18 (56,3)
Perempuan	12 (37,5)	14 (43,8)
Pendidikan		
SD	5 (15,6)	3 (9,4)
SMP	5 (15,6)	2 (6,3)
SMA	15 (46,9)	19 (59,4)
D3	0 (0,0)	3 (9,4)
S1	7 (21,9)	5 (15,6)
Pekerjaan		
Ibu rumah tangga	8 (25)	5 (15,6)
Tani	296,3)	2 (6,3)
Buruh	3 (9,4)	2 (6,3)
Swasta	13 (40,6)	17 (53,1)
Pegawai negeri sipil	4 (12,5)	6 (18,8)
TNI/Polri	2 (6,3)	0 (0,0)
Indeks massa tubuh		
<25 kg/m ²	16 (50)	22 (68,7)
≥25 kg/m ²	16 (50)	10 (31,3)
Merokok	9 (28,1)	14 (43,8)
Dislipidemia	13 (40,6)	18 (56,3)
Hipertensi	18 (56,2)	18 (56,2)
Diabetes melitus	7 (21,4)	7 (21,4)
Mengonsumsi ACEI/ARB	9 (28,1)	9 (28,1)
Mengonsumsi OHO	3 (9,4)	2 (6,3)
Mengonsumsi aspirin	12 (37,5)	18 (56,3)
Mengonsumsi statin	6 (18,8)	5 (15,6)
Mengonsumsi B bloker	1 (3,1)	3 (9,4)
Mengonsumsi klopidoagrel	5 (15,6)	8 (25)

ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB = angiotensin receptor blocker; OHO = obat hipoglikemik oral

Tabel 2. Perbedaan kadar angiotensin II pada kelompok coronary slow flow phenomenon (CSFP) dan kelompok non-coronary slow flow (non-CSF)

Variabel	CSFP	Non-CSF	Nilai p
	Median (rentang)	Median (rentang)	
Kadar angiotensin II	58 (5,156-152,05)	32,82 (0,51-205,56)	0,046*

*Uji Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

yang sama yaitu hanya 9 orang (29,6%) pada kelompok CSFP yang merokok, serta tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara merokok dengan kejadian CSFP.

Prevalensi dislipidemia pada penelitian ini didapatkan sedikit lebih rendah pada kelompok CSFP dan dari analisis statistik tidak didapatkan hubungan antara dislipidemia dengan kejadian CSFP. Perbedaan pengaruh dislipidemia dengan kejadian CSFP pada berbagai penelitian mungkin dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya faktor genetik, pola diet, ras, dan riwayat pengobatan.¹¹

Pada kelompok CSFP, prevalensi subjek dengan hipertensi cukup tinggi (Tabel 1). Hipertensi menyebabkan terjadinya perubahan struktural pada pembuluh darah yang mengalami peningkatan resistensi. Mekanisme hipertensi menyebabkan aterosklerosis diawali oleh adanya disfungsi endotel. Lapisan endotel pembuluh darah merupakan pertahanan utama terhadap hipertensi. Adanya stres fisik laminar siklik pada hipertensi, terutama peningkatan tekanan nadi yang terjadi pada hipertensi sistolik terisolasi akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel. Selain cedera yang diinduksi tekanan langsung pada keadaan peningkatan tekanan darah kronis, mekanisme lain melalui peningkatan stres oksidatif juga memicu terjadinya disfungsi endotel.¹²⁻¹⁵

Prevalensi diabetes melitus kelompok CSFP sama dengan kelompok non-CSF (Tabel 1). Diabetes melitus mempunyai komplikasi pada sistem kardiovaskular, perubahan pada mikrovaskular dan makrovaskular berupa penebalan membran basalis karena adanya pengendapan bahan-bahan mukopolisakarida. Perubahan morfologi sel endotel ini diikuti dengan perubahan fungsi dan penebalan tunika intima disertai akumulasi sel darah putih, sel-sel otot pembuluh darah dan fibroblast, serta endapan matriks. Komplikasi menahun dari diabetes melitus menyebabkan aterosklerosis *diffuse* diduga ikut berperan dalam kejadian CSFP.¹⁶

Prevalensi konsumsi obat-obatan pada kelompok CSFP yang tertinggi adalah aspirin dan ACEI/ARB (Tabel 1). Hal yang sama dilaporkan oleh Cetin, dkk.¹⁷, bahwa konsumsi ACEI/ARB dan aspirin cukup tinggi pada kelompok CSFP. Adanya riwayat konsumsi obat-obatan ini dapat memberikan bias sehingga memengaruhi hasil penelitian. Namun pada penelitian ini, didapatkan bahwa pasien yang mengonsumsi ACEI/ARB pada kedua kelompok memiliki jumlah yang sama, sehingga tidak ada perbedaan bermakna pada karakteristik pasien. Hal ini diharapkan dapat memperkecil adanya bias pada hasil penelitian.

Tingginya kadar angiotensin II pada kelompok CSFP dalam penelitian ini kemungkinan tidak berhubungan dengan aktivitas maupun kadar gen ACE plasma. Sebuah

Tabel 3. Analisis genetik polimorfisme gen ACE II/ID dan DD terhadap kejadian *coronary slow flow phenomenon* (CSFP)

Analisis genetik	Kelompok		Total, n (%)	Nilai p	OR (IK 95%)
	CSFP, n (%)	Non-CSF, n (%)			
Genotif					
II/ID	31 (96,9)	24 (75,0)	55 (85,9)	0,031	10,333 (1,208-88,363)
DD	1 (3,1)	8 (25,0)	9 (14,1)		
Frekuensi Alel					
I	48 (75,0)	35 (54,7)	83 (64,8)	0,26	2,486 (1,174-5,262)
D	16 (25,0)	29 (45,3)	45 (35,2)		
Distribusi Genotif					
II	17 (53,1)	11 (34,4)	28 (34,4)	0,034	
ID	14 (13,8)	13 (40,6)	27 (42,2)		
DD	1 (3,1)	8 (25,0)	9 (14,1)		

*uji Chi Square

Tabel 4. Pengaruh kadar angiotensin II terhadap kejadian *coronary slow flow phenomenon* (CSFP)

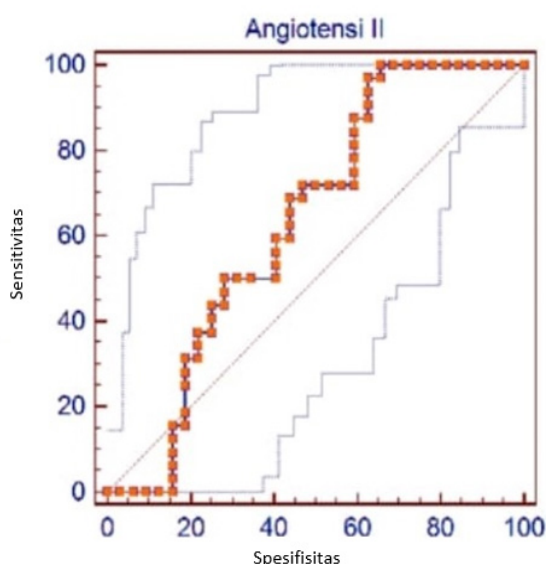
Kadar angiotensin II	Kelompok		Total, n (%)	Nilai P
	CSFP, n (%)	Non-CSF, n (%)		
>4,687	32 (100,0)	21 (65,6)	53 (82,8)	0,001
<4,687	0 (0)	11 (34,4)	11 (17,2)	

*uji Chi Square

Tabel 5. Korelasi kadar angiotensin II terhadap polimorfisme I/D 287 bp alu *repetitive sequence* pada intron 16 gen ACE

Kadar angiotensin II	Polimorfisme		Nilai p	r
	II/ID, n (%)	DD, n (%)		
>4,687	49 (92,5)	4 (7,5)	0,03	0,822
<4,687	6 (54,5)	5 (45,5)		

r = 0,822 (korelasi sangat kuat)

**Gambar 1. Kurva ROC kadar angiotensin II pada kelompok *coronary slow flow phenomenon* (CSFP) dan kelompok non-*coronary slow flow* (non-CSF)**

studi melaporkan adanya pembentukan angiotensin II di muskulus papilaris jantung kucing dan menunjukkan bahwa tidak semua respons vasokonstriksi yang diinduksi oleh angiotensin I di pembuluh darah dapat dihambat oleh ACE-I, namun seluruh respons vasokonstriksi itu dihambat oleh antagonis reseptor angiotensinogen. Hal ini menunjukkan bahwa pembuluh darah mengubah sejumlah angiotensin I menjadi angiotensin II melalui jalur yang tidak berhubungan dengan ACE. Beberapa tahun kemudian studi lain menemukan enzim pembentuk angiotensin II di arteri mesenterika anjing yang sensitif terhadap *chymostatin* dan tidak sensitif terhadap ACE-I. Studi lainnya menunjukkan bahwa sekitar 80% angiotensin II di jantung terbentuk melalui *serine protease* yang belum diketahui jenisnya, hanya sekitar 11% angiotensin II yang terbentuk melalui ACE. Kemudian protease serin jantung ini dimurnikan dan diklasifikasikan menjadi *chymase* jantung manusia.¹⁸ Berdasarkan data, kerentanan enzim-enzim ini terhadap *protease inhibitor*, enzim yang dapat memproduksi angiotensin II dibagi menjadi tiga kategori. Kategori pertama merupakan enzim yang berespons

sebagian pada *metallopeptidyl carboxydase*, yaitu ACE. Kategori kedua meliputi *aprotinin-sensitive serine protease*, seperti *kallikrein*, *trypsin*, tonin, dan *cathepsin G*. Kategori ketiga meliputi kelompok *chymostatin-sensitive serine protease*, *chymase* manusia dan akhir-akhir ini diketahui sebagai enzim pembentuk angiotensin II di pembuluh darah melalui jalur non-ACE.¹⁹⁻²³

Keberadaan genotip II/ID secara signifikan meningkatkan risiko CSFP hingga 10,33 kali (Tabel 3). Hasil yang serupa juga dilaporkan oleh Ghanie, dkk.² pada penelitiannya yang dilakukan di Sumatra Selatan, Indonesia, yang menerangkan bahwa polimorfisma I/D gen ACE memiliki peran penting dalam peningkatan risiko kejadian CSFP. Polimorfisme genotip II meningkatkan risiko CSFP sebesar 6,9 kali dibandingkan dengan kelompok individu yang memiliki polimorfisme genotip ID/DD. Keberadaan alel I meningkatkan risiko CSFP 5,7 kali lebih tinggi dibandingkan alel D. Penelitian Ghanie, dkk.² menyimpulkan bahwa genotip II merupakan faktor risiko perkembangan CSFP pada populasi di Sumatra Selatan, Indonesia. Penelitian pendahulu yang dilakukan oleh Indrajaya²⁴ juga melaporkan hasil yang mendukung temuan penelitian ini. Indrajaya²⁴ memaparkan bahwa walaupun tidak ditemukan korelasi yang signifikan secara statistik antara polimorfisme gen ACE dan perkembangan penyakit stroke iskemik, ia mengamati bahwa frekuensi alel I lebih banyak ditemukan, baik pada kelompok kasus yaitu pasien penderita stroke iskemik dengan hipertensi atau riwayat hipertensi maupun kelompok kontrol. Pada studi tersebut dijelaskan bahwa terdapat pola kontrol genetik yang berbeda pada ACE dibandingkan penelitian pada ras kaukasia sebelumnya mengenai pengaruh polimorfisme gen ACE terhadap kejadian CVD (dalam penelitian Indrajaya adalah stroke iskemik).²⁴

Hasil analisis pada Tabel 4 menunjukkan peranan penting angiotensin II dalam patogenesis CSFP. Angiotensin II diketahui dapat berperan pada perkembangan aterosklerosis, diferensiasi, migrasi, proliferasi, dan hipertrofi sel endotel vaskular. Telah disebutkan sebelumnya bahwa angiotensin II juga dapat mengoksidasi partikel kolesterol LDL sehingga menginisiasi penyerapannya ke dalam endothelium yang juga menyebabkan disfungsi endotel berupa pembuluh darah yang terlihat menyempit secara angiografi (CSFP).⁵

Hasil analisis pada Tabel 5 menunjukkan adanya korelasi yang kuat antara kadar angiotensin II dengan polimorfisme I/D 287 bp *alu repetitive sequence* pada intron 16 gen ACE, walaupun polimorfisme yang ditemukan dominan alel I. Sebagaimana telah diketahui, bahwa alel I mempunyai aktivitas ACE dan produksi angiotensin II

lebih rendah dibanding dengan alel D, namun demikian kadar angiotensin II pada penelitian ini meningkat. Untuk penelitian kadar angiotensin II ini, kemungkinan bisa dipikirkan bahwa ada jalur lain yang bertanggung jawab pada terjadinya CSFP, yaitu jalur non-ACE yang memegang peranan kadar angiotensin II meningkat sehingga terjadi CSFP, sebagaimana telah disebutkan sebelumnya.

Penelitian ini memberikan bukti baru bahwa terjadinya CSFP sangat tergantung dari ras dan populasi. Selain itu, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang menghubungkan kadar angiotensin II dengan polimorfisme gen ACE yang didominasi dengan alel I. Walaupun demikian, penelitian ini memiliki keterbatasan berupa sebaran sampel yang tidak homogen baik dari faktor umur, jenis kelamin, dan komorbid yang dialami.

SIMPULAN

Terdapat korelasi antara polimorfisme I/D 287 bp *alu repetitive sequence* pada intron 16 gen ACE dan kadar angiotensin II terhadap kejadian CSFP di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E, Cleveland O. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-A new angiographic finding. *Am Heart J*. 1972;84(1):66-71.
2. Ghanie A, Indrajaya T, Ali Z, Partan RU, Saleh MI. Molecular diagnostic marker, "ace polymorphism" inpatient of slow coronary flow syndrome in Mohammad Hoesin Hospital Palembang. *Acta Med*. 2017;2(2):1-7.
3. Dogan A, Oylumlu M, Kilit C, Ozgeyik M. ST elevation myocardial infarction caused by coronary slow flow: Case report and brief review of the literature. *Int J Cardiovasc Acad*. 2016;2:52-5.
4. Wang X, Geng LL, Nie SP. Coronary slow flow phenomenon: a local or systemic disease? *Med Hypotheses*. 2010;75:334-7.
5. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. AN insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86(4):1343-6.
6. Yalcin A, Kalay N, Caglayan A, Caglayan A, Ibrahim O, Duran M, et al. The relationship between slow coronary flow and angiotensin Converting Enzyme and AT1R1. *J Natl Med Assoc*. 2009;101(1):40-5.
7. Tanriverdi H, Evrengul H, Mergen H. Early sign of atherosclerosis in slow coronary slow flow and relationship with angiotensin converting enzyme I/D polymorphism. *Heart Vessels*. 2007;22:1-8.
8. Tsukada K, Ishimitsu T, Tsuchiya N, Horinaka S, Matsuoka H. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular endocrine system in coronary angiography patients. *Jpn Heart J*. 1997;38:799-810.
9. Sekuri C, Cam FS, Ercan E, Tengiz I, Sagcan A, Eser E, et al. Renin-angiotensin system gene polymorphism and premature coronary heart disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2005;6(1):38-42.
10. Hawkins BM, Stavarakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, Schechter E. Coronary slow flow--prevalence and clinical correlations. *Circ J*. 2012;76(4):936-42.
11. PERKI. Panduan tatalaksana dislipidemia 2017 [Internet]. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia; 2017 [accessed 28th April 2019]. Available from: jki.or.id
12. Elamgary AA, Abdelhalim AA, Arafa ME, Baghdady YM. Anxiety and depression relationship with coronary slow flow. *PLoS One*. 2019;14(9):e0221918.

13. Sanghvi S, Mathur R, Baroopal A, Kumar A. Clinical, demographic, risk factor and angiographic profile of coronary slow flow phenomenon: A single centre experience. *Indian Heart J.* 2018;70:s290-4.
14. Mukhopadhyay S, Kumar M, Yusuf J, Gupta VK, Tyagi S. Risk factors and angiographic profile of coronary slow flow (CSF) phenomenon in North Indian population: An observational study. *Indian Heart J.* 2018;70(3):405-9.
15. Ghaffari S, Tajlil A, Aslanabadi N, Separkam A, Sohrabi B, Saeidi G, et al. Clinical and laboratory predictors of coronary slow flow in coronary angiography. *Perfusion* 2017;32(1):13-9.
16. PERKENI. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: PERKENI; 2015. hal.1-93.
17. Dai S, Ding M, Liang N, Li Z, Li D, Guan L, et al. Associations of ACE I/D polymorphism with the levels of ACE, kallikrein, angiotensin II, and interleukin-6 in STEMI patients. *Sci Rep.* 2019;9:19719.
18. Becari C, Oliveira EB, Salgado MCO. Alternative pathways for angiotensin II generation in the cardiovascular system. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44:914-9.
19. Santos CF, Paula CA, Salgado MC, Oliveira EB. Kinetic characterization and inhibition of the rat MAB elastase-2, an angiotensin I-converting serine protease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002;80:42-7.
20. McDonald JE, Padmanabhan N, Petrie MC, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ. Vasoconstrictor effect of the angiotensin-converting enzyme-resistant, chymase-specific substrate [Pro(11)(D)-Ala(12)] angiotensin I in human dorsal hand veins: In vivo demonstration of non-ACE production of angiotensin II in humans. *Circulation.* 2001;104:1805-8.
21. Richard V, Hurel-Merle S, Scalbert E, Ferry G, Lallemand F, Bessou JP, et al. Functional evidence for a role of vascular chymase in the production of angiotensin II in isolated human arteries. *Circulation.* 2001;104: 750-2.
22. Santos CF, Caprio MA, Oliveira EB, Salgado MC, Schippers DN, Munzenmaier DH, et al. Functional role, cellular source, and tissue distribution of rat elastase-2, an angiotensin II-forming enzyme. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:775-83.
23. Becari C, Sivieri DO Jr, Santos CF, Moyses MK, Oliveira EB, Salgado MC. Role of elastase-2 as an angiotensin II-forming enzyme in rat carotid artery. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005;46:498-504.
24. Indrajaya T. Analisis polimorfisme gen ACE, aktivitas ACE dan kadar aldosterone serum penderita stroke non hemoragik dengan riwayat hipertensi pada populasi di Palembang. *Acta Medica.* 2011;43(3):152-7.

6-30-2021

Non-Operative Management of Diabetic Foot Osteomyelitis: ACase Report

Em Yunir

*Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Yully Astika Nugrahyning Aziza

*Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, yullyastika@gmail.com*

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Yunir, Em and Aziza, Yully Astika Nugrahyning (2021) "Non-Operative Management of Diabetic Foot Osteomyelitis: ACase Report," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 2, Article 6.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i2.471

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss2/6>

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.

Terapi Non-Operatif pada Osteomielitis Kaki Diabetes Melitus (DM): Laporan Kasus

Non-Operative Management of Diabetic Foot Osteomyelitis: A Case Report

Em Yunir, Yully Astika Nugrahyning Aziza

Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Yully Astika Nugrahyning Aziza. Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RSCM. Email: yullyastika@gmail.com

ABSTRAK

Osteomielitis kaki DM merupakan komplikasi lanjut pada infeksi kaki DM yang dapat meningkatkan risiko amputasi. Sebuah kasus pada seorang perempuan berusia 50 tahun dengan luka pada ibu jari kaki kiri yang semakin membesar disertai warna merah kebiruan dalam satu bulan. Pasien menunda berobat karena pandemi COVID-19. Pasien merupakan penderita DM dan hipertensi sejak 20 tahun dan tidak terkontrol. Pada pemeriksaan fisik ditemukan *sausage toe* digit 1 pedis sinistra dengan luka 4 x 4 cm disertai sekret purulen, *probe to bone* (PTB) positif. Pemeriksaan penunjang menunjukkan adanya leukositosis, peningkatan laju endap darah (LED) dan *c-reactive protein* (CRP), gula darah sewaktu (GDS) 415 mg/dL, dan HbA1c 13,1%, disertai destruksi dan fragmentasi os falang digit 1 pedis sinistra. Karena menolak tindakan operasi minor, kemudian dilakukan perawatan luka dengan membuang serpihan tulang yang terinfeksi secara teratur dan pemberian antibiotik intravena (IV) selama 4 minggu. Untuk pengendalian gula darah, diberikan insulin IV kontinyu dan dilanjutkan pemberian insulin basal bolus subkutan. Kemudian dilanjutkan rawat jalan dengan pemberian antibiotik oral. Setelah tujuh minggu, manifestasi klinis infeksi membaik, luas luka mengecil, dan antibiotik dihentikan, namun perawatan luka tetap dilanjutkan. Kendali metabolik disertai pemberian antibiotik jangka panjang dan perawatan luka pada kaki diabetes dengan osteomielitis dapat digunakan sebagai alternatif selain tindakan operatif.

Kata Kunci: Osteomielitis kaki DM, terapi non-operatif

ABSTRACT

Diabetic foot osteomyelitis is an advanced complication of diabetic foot infection which can increase the risk of amputation. This report discusses a case of a 50-year-old female with a wound on the thumb of her left foot that became more swollen with a bluish red color within one month. The patient delayed her treatment due to the COVID-19 pandemic. She has had diabetes and hypertension for 20 years which is uncontrolled. Physical examination showed a *sausage toe* digit 1 left pedis with wound 4 x 2 cm with purulent discharge, *Probe to Bone* (PTB) positive. Laboratory and x-ray examination showed leukocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR) and *c-reactive protein* (CRP), glucose level 415 mg/dL, and HbA1c 13.1%, with destruction and fragmentation in first toe bone of the left foot. Because she refused minor surgery, the wound was treated regularly by removing infected bone fragments and giving intravenous (IV) antibiotics for four weeks. For glucose level control, continuous IV insulin was given with subcutaneous basal-bolus insulin, then continued by outpatient care with oral antibiotics. After seven weeks, manifestations of infection improved, the wound area was reduced, and antibiotics were discontinued, but wound care was continued. Metabolic control along with long-term antibiotics and wound care for diabetic foot osteomyelitis can be used as an alternative to surgery.

Keywords: Diabetic foot osteomyelitis, non-operative management

PENDAHULUAN

Infeksi pada kaki diabetes merupakan permasalahan yang sering dialami oleh pasien diabetes.¹⁻³ Infeksi pada kaki diabetes melitus (DM) dapat menyebar hingga ke tulang yang disebut dengan osteomielitis kaki DM. Osteomielitis pada kaki DM terjadi pada 10-15% infeksi sedang dan 50% infeksi berat, yang meningkatkan risiko amputasi mayor.¹ Tindakan operatif pada osteomielitis dapat dipertimbangkan apabila terdapat sepsis, intoleransi/kontraindikasi pemberian antibiotik jangka panjang, dan kerusakan tulang progresif yang memengaruhi fungsi mekanik kaki. Sedangkan tindakan non-operatif dapat dipertimbangkan pada kondisi non-sepsis hingga 72 jam, toleran/tidak ada kontraindikasi pemberian antibiotik jangka panjang, kerusakan tulang tidak memengaruhi fungsi mekanik kaki, pasien menolak operasi, dan tidak terdapat infeksi/nekrosis jaringan sekitar.³ Laporan kasus penting untuk dibahas karena alternatif tindakan non-operatif dilakukan pada pasien yang sudah indikasi operatif dan hasilnya menunjukkan respon terapi yang baik bahkan sampai satu tahun kemudian tidak dijumpai rekurensi osteomielitis di tempat yang sama.

ILUSTRASI KASUS

Seorang perempuan berusia 50 tahun masuk ke rumah sakit dengan luka pada ujung ibu jari kaki kiri ukuran 4 x 4 cm akibat tersandung. Pada awalnya, luka diobati sendiri namun semakin parah sehingga ibu jari membengkak dan mengeluarkan nanah serta timbul warna merah kebiruan di sekitar luka. Bengkak semakin lama semakin berat menjalar hingga punggung kaki dalam satu bulan disertai dengan demam naik turun dan rasa nyeri. Kemudian, bengkak semakin hebat sehingga ibu jari kaki kiri membengkak seperti sosis. Pasien takut berobat karena sedang pandemi Covid-19. Pasien merupakan penderita DM dan hipertensi selama kurang lebih 20 tahun, namun tidak berobat secara teratur. Kondisi umum baik, tinggi badan 156 cm, berat badan 64 kg, indeks massa tubuh (IMT) 26,3 kg/m², tekanan darah 150/100 mmHg, suhu 37,8°C, nadi 100 kali/menit, laju napas 20 kali/menit. Pada ujung ibu jari terlihat luka terbuka yang tertutup jaringan nekrotik disertai nanah dan berbau, selain itu terlihat juga ibu jari kaki kiri seperti sosis (*sausage toe*) dan warna merah kebiruan pada kulit hingga mendekati punggung kaki yang terasa lebih hangat dari kaki kanan.

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan hemoglobin 10,7 g/dL, hematokrit 29,6%, leukosit 20.050 µ/L, dan trombosit 433.000 µ/L. Pada hitung jenis didapatkan segmen neutrofil 80%, limfosit 10%, dengan rasio neutrofil-limfosit (RNL) 8, LED 112 mm/jam, CRP 55

mg/L, albumin 3,5 g/dL, eGFR 81 ml/min/1,73 m² (G2), gula darah sewaktu 415 mg/dL, dan HbA1c 13,1%. Pada hasil rontgen terlihat destruksi os phalang digiti 1 pedis sinistra disertai adanya fragmentasi tulang dan edema jaringan lunak.

Pada saat itu, ditegakan masalah gangren pada digiti 1 yang meluas sampai punggung kaki disertai adanya osteomielitis dengan gula darah yang tidak terkontrol dan disertai tekanan darah tidak terkontrol. Karena pasien menolak tindakan operasi minor, dilakukan perawatan luka harian di kamar perawatan dengan membuang jaringan nekrotik secara bertahap dan membuang tulang yang mengalami infeksi dengan menggunakan *bone cutter*. Diberikan antibiotik spektrum luas seftriakson 2 x 2 gram dan levofloksasin 1 x 500 mg, dan secara klinis infeksi membaik. Hasil kultur kemudian menunjukkan *Staphylococcus epidermidis* dan *Enterococcus faecalis* yang keduanya sensitif terhadap golongan meropenem. Sehingga, antibiotik diganti meropenem dengan dosis 3 x 1 gram, pemberian insulin IV kemudian dilanjutkan dengan insulin basal bolus subkutan yaitu insulin glargine 16 IU dan novorapid (aspart) 3 x 12 IU. Gula darah terkontrol dengan hasil gula darah puasa 90-150 mg/dl, gula darah 2 jam *post prandial* 140-150 mg/dl, diet 1.700-1.900 kkal. Tekanan darah terkontrol dibawah 140/90 mmHg.

Selama perawatan dengan melakukan pembersihan luka secara berkala dan pemberian antibiotik yang adekuat, hasilnya secara klinis terlihat bahwa manifestasi infeksi membaik yang ditandai dengan penurunan leukosit, NLR, CRP, dan LED. Leukosit awal pasien 29.000 kemudian turun menjadi 19.000, 12.000, hingga 8.020. Sementara NLR awal 8 turun menjadi 4, CRP awal 55 mg/L turun menjadi 5 mg/L, dan LED awal 112 turun menjadi 82,4 mm/jam. Pemberian antibiotik yang sudah diberikan selama kurang lebih 2 minggu, dilanjutkan dengan antibiotik oral golongan kuinolon (moxifloxacin), meskipun pilihan ini tidak tercantum dalam mikogram test ulang yang menunjukkan bakteri *Staphylococcus epidermidis* yang sensitif terhadap golongan antibiotik lini ketiga. Pasien dipulangkan pada hari perawatan ke-27.

Selama rawat jalan dilakukan perawatan luka harian dengan menggunakan *bone cutter* dan alat bedah lainnya dan melanjutkan antibiotik moksifloksasin 1 x 400 mg selama 7 minggu. Selain itu, pasien juga diberikan insulin untuk mengendalikan gula darah. Hasilnya, kondisi luka makin membaik, bengkak berkurang, dan tanda-tanda infeksi semakin minimal.



Gambar 1. Luka pada distal digiti 1, phalang kedua, dan sisi medial metatarsal pedis sinistra sebelum perawatan



Gambar 2. Hasil foto rontgen pedis sinistra



Gambar 3. Luka pada distal digiti 1, phalang kedua, dan sisi medial metatarsal pedis sinistra setelah perawatan pada minggu pertama-kedua



Gambar 4. Hasil perawatan luka pada minggu ke-12

DISKUSI

Diagnosis kaki diabetes disertai dengan osteomielitis dapat ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis, PTB, pemeriksaan laboratorium (LED/CRP/PCT), dan *X-ray*.¹ Pada kasus ini, manifestasi klinis osteomielitis dapat dijumpai berupa luka yang tidak sembuh dalam jangka panjang, adanya pembengkakan (*sausage toe*), riwayat demam, dan pada pemeriksaan fisik dijumpai PTB positif. Pada pemeriksaan penunjang didukung oleh adanya leukositosis, pergeseran ke kiri pada hitung jenis, LED 112 mm/jam, serta dilengkapi dengan gambaran osteomielitis pada *X-ray*.

Pada pemeriksaan laboratorium, osteomielitis kaki diabetes ditandai dengan nilai LED lebih dari 70 mm/jam (sensitivitas 81%, spesifisitas 90%).^{1,2} Pasien pada kasus ini memiliki nilai LED 112 mm/jam sehingga dapat dicurigai terjadinya osteomielitis. Osteomielitis pada kaki diabetes juga dapat ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan *X-ray* yang menunjukkan hilangnya korteks dengan erosi tulang atau demineralisasi, hilangnya lapisan fokal dengan pola trabekular, reaksi periosteal, atau elevasi. Selain itu, hasil *X-ray* yang menunjukkan sklerosis tulang dengan atau tanpa erosi; densitas jaringan lunak abnormal pada lapisan lemak subkutan, atau densitas gas yang meluas dari kulit hingga ke tulang, yang mengarahkan kecurigaan pada ulkus yang dalam atau sinus; adanya sequestrum; adanya involukrum; dan adanya kloakae juga dapat menjadi dasar penegakkan osteomielitis.¹

Hasil pemeriksaan *X-ray* pada kasus ini menunjukkan gambaran destruksi phalang medial dan distal disertai fragmentasi di sekitar luka. Selain itu, terlihat gambaran edema jaringan lunak yang menunjukkan gambaran osteomielitis (lihat Gambar 2).

Tata laksana osteomielitis pada kaki diabetes dapat berupa tindakan operasi untuk membuang tulang yang mengalami infeksi. Namun, beberapa kepustakaan mengandalkan pemberian antibiotik jangka panjang tanpa melakukan tindakan amputasi pada tulang yang mengalami infeksi.

Walaupun pada kasus ini indikasi tindakan operatif lebih kuat, namun pasien menolak tindakan tersebut karena khawatir luka tidak sembuh. Meskipun sudah diberikan edukasi yang cukup dalam, namun pasien tetap menolak. Pada akhirnya dipilih tindakan non-operatif berupa pemberian antibiotik dengan pertimbangan pasien tidak mengalami sepsis, kondisi fisik pasien cukup baik, pasien menolak tindakan operasi, dan tidak ada kontraindikasi pemberian terapi antibiotik jangka panjang.

Studi menyebutkan bahwa tidak seluruh tindakan non-operatif berhasil 100%. Ada beberapa kemungkinan

kegagalan pemberian antibiotik, seperti kondisi osteomielitis semakin memburuk, infeksi menyebar, osteomielitis berulang, hingga perlu dilakukan tindakan amputasi.⁴

Pemberian antibiotik empirik dapat dilakukan selama menunggu hasil kultur. Pada kasus infeksi kaki diabetes dengan iskemia atau sekret yang berbau, perlu dipertimbangkan mikroorganisme obligat anaerob sebagai penyebabnya. Sefalosporin generasi kedua/ketiga dan fluorokuinolon dapat dipertimbangkan pada kasus seperti ini.¹ Antibiotik empirik yang diberikan pada kasus ini adalah golongan sefalosporin generasi kedua yaitu seftriakson 2 x 2 gram dan golongan kuinolon yaitu levofloksasin 1 x 500 mg. Setelah diperoleh hasil kultur yang berupa *Staphylococcus epidermidis* dan *Enterococcus faecalis* yang keduanya sensitif terhadap golongan meropenem, maka antibiotik diganti dengan meropenem dosis 3 x 1 gram. Pemberian antibiotik dilakukan secara intravena selama 4 minggu.

Berdasarkan rekomendasi IWDGF, pada pasien dengan kasus infeksi berat jaringan lunak, pemberian awal antibiotik IV dapat dilakukan untuk mencapai kadar yang tinggi di serum. Selanjutnya, pemberian antibiotik dapat dilanjutkan peroral. Jika infeksi jaringan lunak minimal, antibiotik cukup diberikan kurang dari 1 minggu. Pada infeksi kaki yang berat atau infeksi disertai dengan iskemia, pemberian antibiotik IV dapat diperpanjang hingga 2-4 minggu. Perubahan pemberian antibiotik dari IV ke oral dapat dilakukan dengan melihat perbaikan klinis infeksi.¹ Pada kasus ini, setelah 4 minggu pemberian antibiotik IV diputuskan untuk mengganti ke oral karena perbaikan klinis, antara lain berupa tanda-tanda infeksi yang berkurang, hasil lab yang membaik (LED, CRP, leukosit), walaupun hasil rontgen belum 100% menunjukkan tulang yang mengalami osteomielitis menghilang.

Selama menjalani perawatan, tanda infeksi pasien mengalami perbaikan yang ditandai dengan penurunan leukosit, RNL, LED, dan CRP. Leukosit awal pasien adalah 20.050/mm³ yang kemudian mengalami penurunan menjadi 8.020/mm³. Adanya infeksi ditunjukkan dengan nilai leukosit >12.000/mm³ atau <4.000/mm³.^{5,6} Rentang normal nilai NLR adalah <3, sementara nilai 6 – 9 menunjukkan stres ringan, 9–18 stres sedang, dan nilai >18 stres berat.⁵ Pada kasus ini, nilai awal NLR pasien adalah 8 kemudian mengalami penurunan menjadi 4. Selain itu, LED yang memiliki sensitivitas 81% dan spesifisitas 90% pada diagnosis osteomielitis juga mengalami penurunan, dengan nilai awal 112 turun menjadi 82,4. Nilai CRP juga mengalami penurunan dari nilai awal 55 mg/L menjadi 5 mg/L. Nilai CRP 3,2 mg/L menunjukkan adanya

osteomielitis.⁶

Untuk mengendalikan infeksi, selain pemberian antibiotik juga harus dilakukan perawatan luka, mengontrol kendali glikemik, meyakinkan kondisi vaskular tetap baik, serta mengurangi dampak berat badan terhadap permukaan luka (*wound off-loading*).⁷⁻⁹ Perawatan luka yang dapat dilakukan berupa *surgical debridement* dengan mengangkat jaringan nekrotik baik tulang maupun jaringan lunak sehingga dapat mempercepat tumbuhnya jaringan granulasi, reepitelisasi, dan mengurangi tekanan berat badan terhadap permukaan luka (*non-weight bearing*). Selain *surgical debridement*, dapat juga menggunakan *modern dressing* yang sesuai. *Dressing* bertujuan untuk mempercepat granulasi, proses autolisis, angiogenesis, mempercepat migrasi sel epidermal, serta mampu menyerap eksudat berlebih dari luka.⁷⁻⁹

Pada kasus ini, tindakan *debridement* dilakukan setiap hari secara mekanik dengan menggunakan *bone cutter* dan alat bedah lainnya tanpa melakukan tindakan di ruang operasi karena pasien merasa cemas. Madu digunakan sebagai *dressing* tambahan. Madu sudah terbukti mempunyai manfaat sebagai antioksidan, antibakteri, anti inflamasi, anti MRSA, dan merangsang granulasi. Selain itu, madu juga bermanfaat menjaga kelembaban permukaan luka dan memiliki efek protektif karena viskositasnya yang tinggi. Pada kasus ini, madu yang digunakan adalah madu yang memiliki aktivitas antibakteri karena kandungan *methylglyoxal* (MGO), *bee defensin-1*, berbagai senyawa fenol, dan karbohidrat kompleks. Kandungan zat-zat aktif ini terbukti dapat mencegah resistensi bakteri terhadap efektivitas antibakteri yang dimiliki oleh madu.¹⁰

Kontrol glikemik dan nutrisi juga merupakan faktor yang penting dalam perawatan kaki diabetes. Kadar glukosa yang tinggi dapat mengganggu fungsi fagositosis pada makrofag. Fungsi fagositosis pada makrofag mulai turun pada kadar gula darah >117 mg/dl.¹¹ Kadar glukosa yang tinggi juga dapat menghambat pelepasan oksigen pada jaringan. Padahal, pada saat proses penyembuhan luka apalagi yang disertai infeksi, kebutuhan oksigen dapat meningkat hingga empat kali lipat. Selain itu, hiperglikemi akan menghambat fungsi faktor-faktor pertumbuhan antara lain VEGF dan FGF sehingga pertumbuhan jaringan granulasi akan terhambat. Kadar glikemik yang tinggi akan memperpanjang proses inflamasi yang seharusnya dapat diselesaikan dalam 2 minggu, sebelum masuk dalam fase fibroplasia.¹² Untuk itu, perlu dilakukan pengontrolan gula darah secepat mungkin.

Pada kasus ini, pengendalian gula darah dilakukan dengan pemberian insulin. Gula darah sudah dapat terkontrol dengan dosis insulin glargine 16 IU dan

novorapid (aspart) 3 x 12 IU. Insulin merupakan agen anabolik yang dapat mempercepat penyembuhan luka melalui efeknya pada sintesis protein, inflamasi, dan proses lainnya. Akan tetapi, perubahan HbA1C selama perawatan luka tidak berhubungan dengan percepatan penyembuhan luka. Penurunan cepat HbA1C justru dapat menyebabkan perburukan penyembuhan luka karena adanya efek edema endoneural, iskemia, dan *injury neuronal*.¹³

Status nutrisi perlu dipertahankan dalam kondisi yang optimal karena protein diperlukan untuk pertumbuhan jaringan granulasi. Pemantauan status nutrisi itu sendiri dapat dilakukan melalui pemeriksaan kadar albumin dan prealbumin. Kadar albumin mencerminkan status nutrisi pasien dalam jangka panjang. Nilainya dipertahankan pada nilai >3 g/dl. Sedangkan, kadar prealbumin mencerminkan status nutrisi dalam waktu singkat sekitar 2 hari.⁷⁻⁹ Kadar albumin pasien selama perawatan adalah 3,5 g/dl, sehingga status nutrisi pada pasien sudah baik.

Pemeriksaan vaskular dilakukan melalui pemeriksaan ABI. Pada pasien diperoleh nilai ABI dalam rentang normal sehingga tidak perlu dilakukan intervensi lebih lanjut.

Wound off-loading diperlukan untuk mengurangi tekanan pada plantar dan stres akibat gesekan pada ulkus kaki diabetes yang merupakan komponen penting dalam perawatan luka.⁷⁻⁹ Namun demikian, *wound off-loading* pada pasien ini tidak begitu menjadi perhatian dikarenakan lokasi luka yang terletak pada distal digit 1, sisi medial, dan sisi dorsal pedis sinistra. Untuk itu, tidak dilakukan intervensi lebih lanjut.

Game, dkk.¹⁴ melakukan penelitian perbandingan terapi operatif vs. non-operatif pada osteomielitis kaki DM. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa terapi non-operatif memiliki angka kesembuhan yang cukup tinggi (66%) dibandingkan terapi operatif (10%). Pada penelitian tersebut, terapi non-operatif dilakukan selama 12 bulan, sedangkan pada laporan kasus ini kondisi pasien sudah menunjukkan perbaikan setelah pemberian antibiotik selama 11 minggu. Hal tersebut didukung oleh hasil studi Tone, dkk.⁴ yang membandingkan pemberian antibiotik selama 6 minggu vs. 12 minggu pada osteomielitis kaki DM tanpa disertai penyakit arteri perifer (PAD). Pada hasil penelitian tersebut, tidak ada hasil yang berbeda secara signifikan antara pemberian antibiotik selama 6 minggu dibandingkan dengan pemberian selama 12 minggu. Studi tersebut justru mendapati bahwa pemberian antibiotik selama 6 minggu dapat menurunkan kejadian efek samping.⁴

Keterbatasan pada pelaporan kasus ini adalah belum adanya hasil pemeriksaan rontgen *follow-up*, sehingga

restorasi sempurna dari tulang digit 1 belum dapat diperiksa. Selain itu, hasil kultur resistensi tes bukan berasal dari jaringan tulang tetapi dari *swab* jaringan disekitar tulang yang mengalami osteomielitis. Walaupun demikian, kasus ini dapat digunakan sebagai acuan dalam mengelola luka kaki diabetes dengan osteomielitis yang tidak terlalu berat tanpa melibatkan dokter spesialis bedah.

SIMPULAN

Kasus luka kaki diabetes dengan osteomielitis yang terbatas pada jari dapat dikelola tanpa harus melakukan tindakan operatif yang membutuhkan biaya lebih besar. Namun, perlu diperhatikan kendali metabolik dan durasi pemberian antibiotik yang lebih lama dibandingkan terapi operatif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lipsky BA, Senneville E, Abbas Z, Sanchez JA, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(Suppl 1):e3280.
2. van Asten SAV, Peters E, Xi Y, Lavery L. The role of biomarkers to diagnose diabetic foot osteomyelitis. A meta analysis. *Curr Diab Rev.* 2016;12(4):396-402.
3. Giurato L, Meloni M, Izzo V, Uccioli L. Osteomielitis in diabetic foot: a comprehensive overview. *World J Diabetes.* 2017;8(4):135-42.
4. Tone A, Nguyen S, Devemy F, Tapolinski H, Valette M, Cazaubiel M. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care.* 2015;38:302-7.
5. Mayo Clinic. C-reactive protein test [Internet]. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER) [accessed 2 July 2020]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/c-reactive-protein-test/about/pac-20385228#:~:text=For%20a%20standard%20CRP%20test,testing%20to%20determine%20the%20cause.>
6. Farkas J. PulmCrit: neutrophil-lymphocyte ratio (NLR): free upgrade to your wbc [Internet]. EMCrit Project; 21 May 2019 [accessed 2 July 2020]. Available from: <https://emcrit.org/pulmcrit/nlr/>
7. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411(1):153-65.
8. Chang JW, Heo W, Choi M, Lee J. The appropriate management algorithm for diabetic foot: a single-center retrospective study over 12 years. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(27):e11454.
9. Bader M. Diabetic foot infection. *Am Fam Physicians.* 2008;78(1):71-9.
10. Alvarez J, Gasparrini M, Tamara Y, Hernandez F, Mazzoni L, Giampieri F. The composition and biological activity of honey: a focus on Manuka honey. *Foods.* 2014;3:420-32.
11. Shodja M, Knutsen R, Cao J, Oda K, Beeson L, Fraser G, et al. Effects of glycosylated hemoglobin levels on neutrophilic phagocytic function. *J Diabetes Endocrinol.* 2017;8(2):1-8.
12. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther.* 2014;31(8):817-36.
13. Fasseha B, Abularrange C, Hines K, Sherman R, Frost P, Langan S, et al. Association of hemoglobin A1c and wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2018;41:1478-84.
14. Game F, Jeffcoate W. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes. *Diabetologia.* 2008;51:962-7.

6-30-2021

Current Clinical Approach of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection

Frans Liwang

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, fr_archy02@yahoo.com

Robert Sinto

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen 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

Liwang, Frans and Sinto, Robert (2021) "Current Clinical Approach of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 2, Article 7.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i2.307

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss2/7>

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.

Pendekatan Klinis Terkini Infeksi *Clostridium difficile* Nosokomial

Current Clinical Approach of Nosocomial Clostridium difficile Infection

Frans Liwang, Robert Sinto

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Frans Liwang, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Email: fr_archy02@yahoo.com

ABSTRAK

Kejadian infeksi *Clostridium difficile* (ICD) di rumah sakit telah menjadi ancaman global karena angka insidennya semakin meningkat dalam beberapa dekade terakhir. Infeksi nosokomial ini berkaitan erat dengan penggunaan antibiotik di layanan kesehatan dan lebih sering terjadi pada pasien usia lanjut. Penggunaan antibiotik dapat memicu kolonisasi dan ICD melalui proses disbiosis mikrobiota saluran cerna serta interaksi sistem imun *innate* di saluran cerna. Manifestasi ICD pun sangat beragam, mulai dari diare ringan hingga nekrosis mukosa usus yang dapat bersifat fulminan. Mengingat tidak seluruh kolonisasi dapat menjadi infeksi, maka pemeriksaan penunjang, seperti kultur toksigenik, deteksi asam nukleat, dan uji imunologik feses, hanya direkomendasikan pada kasus simtomatik. Dalam hal tata laksana, upaya kendali dan pencegahan infeksi, termasuk penggunaan antibiotik secara rasional, menjadi hal yang penting. Selain penggunaan antibiotik untuk eradikasi bakteri, prosedur pembedahan perlu dipertimbangkan pada kasus fulminan. Alternatif lain yang telah tersedia untuk kasus ICD rekurens, antara lain transplantasi mikrobiota fekal, penggunaan antibodi antitoksin, serta beberapa antibiotik baru.

Kata Kunci: *Clostridium difficile*, diare, nosokomial, penggunaan rasional antibiotik

ABSTRACT

Hospital-acquired *Clostridium difficile* infection (CDI) has become one of the global threats because the incidence has increased in recent decades. This nosocomial infection is closely related to antibiotic use in health services and is commonly found in the elderly. Antibiotics can promote colonization and CDI by intestinal microbiota dysbiosis and complex innate immune system activation. The manifestation also has a wide spectrum, ranging from mild diarrhea to fulminant colonic mucosal necrosis. Given that not all colonized subjects will be infected, further investigations such as toxigenic culture, nucleic-acid detection, and stool immunologic tests are only useful in symptomatic cases. In all CDI cases, an effort to control and prevent infections, including rational use of antibiotics, is warranted. Besides the use of antibiotics to eradicate the bacteria, surgery is often indicated in fulminant cases—another novel therapy for recurrent CDI as follows fecal microbiota transplantation, antitoxin antibody, and novel antibiotics.

Keywords: *Clostridium difficile*, diarrhea, nosocomial, rational use of antibiotics

PENDAHULUAN

Infeksi *Clostridium difficile* (ICD) merupakan penyebab penting kejadian diare di rumah sakit dan sentra kesehatan lainnya. Seiring meningkatnya penggunaan antibiotik di berbagai layanan kesehatan, kejadian ICD pun dilaporkan semakin bertambah dalam beberapa dekade terakhir di seluruh dunia.¹ Semakin tingginya insiden ICD juga disertai dengan peningkatan mortalitas dan biaya pengobatan. Meski *C. difficile* dapat menyebabkan kolonisasi asimtomatik atau penyakit ringan dan swasirna (*self-limiting*), tidak sedikit kasus ICD yang bersifat fulminan dengan angka mortalitas yang tinggi.² Oleh sebab itu, modalitas diagnostik dan terapi ICD telah mengalami perkembangan dalam dekade terakhir, terutama dalam aspek preventif, deteksi dini, dan pengobatan. Tulisan ini menyajikan saripati informasi terkini mengenai aspek mikrobiologi, patogenesis, hingga pengelolaan klinis kasus ICD nosokomial.

EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Pada dasarnya ICD dapat terjadi di rumah sakit (nosokomial) maupun komunitas, meski kejadian nosokomial dilaporkan jauh lebih tinggi. Studi multisentra di Eropa yang melibatkan 37 rumah sakit di 14 negara melaporkan angka ICD terkait perawatan kesehatan sekitar 4,2 – 131,8 per 10.000 kepulungan pasien (median 16,4 per 10.000 kepulungan pasien) dan 0,6 – 8,5 per 10.000 hari perawatan pasien (median 3,7 per 10.000 hari perawatan pasien).³ Sebagai perbandingan, angka ICD di komunitas dilaporkan sekitar 30 – 120 kasus per 100.000 orang per tahun di Amerika Serikat dan 730 kasus per 100.000 penduduk per tahun di Belanda.^{4,5} Di negara Asia sendiri, meta-analisis tahun 2017 (n=37.663) mengungkap kejadian ICD sebesar 11,5% (5,3 per 10.000 hari perawatan pasien) pada subjek yang berisiko.⁶ Selain di rumah sakit, angka kejadian *C. difficile* yang tinggi juga dijumpai pada perawatan kronik (*nursing home*) dan ruang rawat akut.^{7,8}

Hingga saat ini belum ada data mengenai ICD nosokomial di Indonesia. Namun, untuk kasus ICD di komunitas, studi potong-lintang di Sumatra Utara (n=170) menemukan sekitar 14,7% positif *C. difficile* berdasarkan kultur pada subjek dengan keluhan diare, sementara studi di Jawa Tengah (n=340 subjek dengan diare) menemukan 20,6% positif berdasarkan uji *glutamate dehydrogenase*.^{9,10} Diduga, kejadian ICD nosokomial juga lebih tinggi dibandingkan di komunitas.

Faktor risiko utama kejadian ICD nosokomial ialah pajanan antibiotik, frekuensi dan durasi rawat inap, serta usia lanjut.¹¹ Antibiotik yang paling sering menyebabkan

ICD nosokomial ialah sefalosporin generasi ketiga (OR 3,2 [IK 95% 1,8 – 5,71]), klindamisin (OR 2,9 [IK 95% 2 – 4]), sefalosporin generasi keempat (OR 2,14 [IK 95% 1,3 – 3,52]), karbapenem (OR 1,8 [IK 95% 1,3 – 2,7]), kotrimoksazol (OR 1,8 [IK 95% 1,3 – 2,7]), dan fluorokuinolon (OR 1,7 [IK 95% 1,2 – 2,4]),¹² meskipun jumlah penggunaan antibiotik dan durasi pajanan juga sangat berperan. Selama rawat inap, seorang pasien tanpa kolonisasi memiliki risiko transmisi ICD dari pasien lain di rumah sakit ialah 2,3% (IK 95% 1,7 – 3,2%) per hari perawatan.¹³ Beberapa faktor lain yang juga diduga berperan antara lain jumlah komorbiditas, penyakit saluran cerna inflamatorik, imunodefisiensi, penggunaan penghambat pompa proton (*pooled-OR* 1,99; IK 95% 1,73 – 2,30), pemakaian selang nasogastrik (RR 1,81; IK 95% 1,17 – 2,81).^{14,15}

ASPEK MIKROBIOLOGI

C. difficile merupakan bakteri basil gram positif, bersifat anaerob, berbentuk spora, dan penghasil toksin.¹⁶ Bakteri ini awalnya ditemukan sebagai flora normal pada neonatus, dan disebut sebagai *Bacillus difficilis* karena sulit (*“difficult”*) untuk diisolasi dan dilakukan kultur pada masa tersebut. *C. difficile* mampu menghasilkan eksotoksin A (TcdA) dan/atau toksin B (TcdB) yang berperan sebagai faktor virulensi penyebab penyakit. Toksin A bersifat enterotoksin yang dapat merusak sawar mukosa usus dan merangsang pengeluaran cairan, sementara toksin B bersifat sitotoksin yang dapat merusak sel-sel kolon. Terdapat jenis toksin lain pada strain *C. difficile* lain, terutama *ribotype* 027, yang disebut toksin biner atau *C. difficile transferase* yang dapat menyebabkan inflamasi dan kehilangan cairan yang banyak dari kolon.²

Kolonisasi *C. difficile* terjadi melalui spora yang masuk secara oral dari lingkungan atau individu lain yang terinfeksi. Meski *C. difficile* merupakan organisme anaerob, spora bakteri ini dapat bertahan pada lingkungan aerob selama beberapa bulan hingga tahun. Spora *C. difficile* bersifat resisten terhadap asam lambung, dan dapat tumbuh menjadi sel vegetatif pada kondisi kolon yang aerob.¹⁶

PATOGENESIS DAN PATOFISIOLOGI

Peran kolonisasi *C. difficile* terhadap kejadian ICD kontroversi dan belum diketahui dengan jelas. Sekitar 0 – 17,5% individu dewasa memiliki kolonisasi *C. difficile* tanpa manifestasi klinis ICD, bahkan 1-5% kasus merupakan strain toksinogenik.¹⁶ Angka kolonisasi ditemukan lebih tinggi pada individu pasca rawat inap dalam satu tahun terakhir, penggunaan kortikosteroid, serta memiliki

riwayat ICD sebelumnya. Kendati demikian, kolonisasi *C. difficile* memiliki potensi pembawa penyakit dan dapat menularkan bakteri ke individu lain. Pada beberapa individu, kolonisasi justru dapat menghasilkan antibodi yang dapat memproteksi inang (*host*).¹⁷

Perkembangan kolonisasi *C. difficile* menjadi infeksi sangat bergantung pada interaksi antara bakteri, faktor inang, dan lingkungan. Faktor inang intrinsik (*intrinsic*) yang berperan ialah mikrobiota lokal, sekresi asam empedu, bakteriosin, reseptor TcdA, dan sistem imun *innate*. Sementara faktor lingkungan yang berperan berupa penggunaan antibiotik, faktor usia, durasi rawat inap, higienitas makanan, dan penggunaan penghambat pompa proton.²

Faktor Inang

Salah satu teori yang menjelaskan pertumbuhan dan perkembangan *C. difficile* di saluran cerna adalah proses disbiosis intestinal. Saluran cerna merupakan suatu ekosistem mikrobiota yang didominasi oleh filum *Bacteroidetes* dan *Firmicutes*, dan berperan dalam metabolisme sel inang, fungsi nutrisi, maturasi sistem imun, serta efek protektif terhadap patogen. Dalam kehidupan manusia, pola diet, faktor geografis, hingga penggunaan antibiotik dapat memengaruhi struktur dan fungsi mikrobiota intestinal.¹⁸ Adanya disbiosis intestinal dapat mengakibatkan resistensi kolonisasi sehingga koloni *C. difficile* dapat tumbuh dan berkembang di saluran cerna.¹⁶

Selain itu, mikrobiota intestinal dapat menghasilkan enzim 7-dehidroksilase yang mengubah senyawa *cholate* dan *chenodeoxycholate*/CDCA (komponen utama asam empedu manusia) menjadi *deoxycholate* dan *lithocholate*. *Cholate* dapat menstimulasi pertumbuhan spora *C. difficile*, sementara CDCA memiliki efek inhibisi kuat terhadap pertumbuhan spora. Adanya disbiosis mikrobiota, ditambah dengan faktor eksternal seperti penggunaan antibiotik dalam waktu lama, akan mengubah rasio *cholate* dan CDCA sehingga *C. difficile* dapat tumbuh.¹⁹

Faktor Virulensi

C. difficile dapat memicu sistem imun *innate* melalui empat efektor yang berbeda, namun semuanya melibatkan aktivasi NF- κ B dan transkripsi faktor AP-1 (lihat **Gambar 1**). Faktor virulensi utama, yakni TcdA dan TcdB, akan berikatan dengan reseptor sehingga terjadi internalisasi toksin secara endositosis. Toksin yang berada intrasel kemudian mengaktifkan jalur inflamasi dan NLRP3 (*NOD*-, *LRR*-, *pyrin-domain-containing 3*) hingga terjadi

induksi NF- κ B dan AP-1. Mekanisme induksi inflamasi lain dapat berasal dari dinding sel, protein permukaan *slpA*, dan flagel bakteri.²

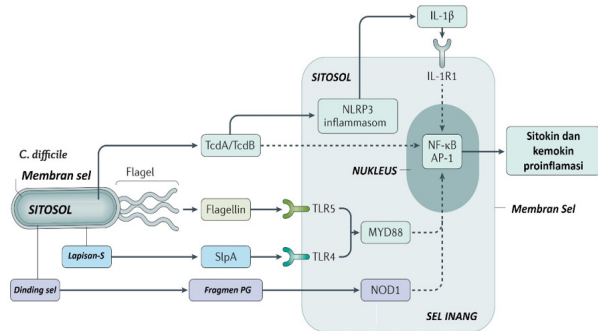
C. difficile strain *ribotype* 027 dan 078 dapat menghasilkan toksin ketiga, yaitu toksin biner. Peran toksin tersebut sebenarnya belum diketahui dengan jelas, namun diduga berperan dalam kerusakan mikrotubulus sel epitel sehingga meningkatkan kemampuan bakteri untuk menempel dan kolonisasi.^{16,20}

Manifestasi Klinis

Gejala klinis ICD dapat berupa diare yang ringan dan swasirna, namun juga dapat berupa kolitis fulminan seperti kolitis pseudomembran, megakolon toksik, perforasi saluran cerna, hingga sepsis serta kegagalan multiorgan.²¹ Pada kasus yang ringan, diare umumnya bersifat akut, disertai dengan nyeri atau kram abdomen bawah, demam ringan, mual, dan anoreksia. Diare kadang disertai mukus atau darah samar, namun jarang terjadi melena atau *hematochezia*. Umumnya gejala gastrointestinal muncul setelah penggunaan antibiotik, dapat terjadi durante atau pasca-satu bulan terapi antibiotik.²

Pada kasus yang berat, manifestasi kolitis umumnya berupa diare, nyeri abdomen pada kuadran kiri atau nyeri difus, distensi abdomen, demam, hipovolemia, asidosis laktat, hipoalbuminemia, peningkatan kreatinin serum, dan leukositosis yang signifikan (dapat mencapai 40.000/uL).² Disebut kolitis fulminan, apabila keluhan disertai syok atau hipotensi, ileus, atau megakolon. Adanya megakolon dapat mengakibatkan komplikasi perforasi usus dengan manifestasi rigiditas abdomen, bising usus menurun, nyeri hebat abdomen, dan temuan udara bebas dalam pemeriksaan pencitraan abdomen.^{22,23} Sementara itu, manifestasi ekstra-intestinal jarang ditemukan, termasuk bakteremia, tetapi pernah dilaporkan dalam beberapa kasus.²

Untuk kepentingan pengelolaan klinis, berdasarkan derajat penyakitnya, ICD dapat dikategorikan menjadi ringan-sedang, berat, komplikata, dan kasus rekuren. Deskripsi masing-masing kategori dapat dilihat pada **Tabel 1**.



Gambar 1. Respons imun innate sel inang terhadap *Clostridium difficile*²

C. difficile dapat memicu respon imun innate melalui empat jalur: (i) toksin A dan B (TcdA/TcdB) yang mengaktifkan jalur inflamasi NLRP3; (ii) protein A (SlpA) dan (iii) flagelin pada permukaan *C. difficile* yang berikatan pada toll-like receptor-4 dan -5 (TLR4 dan TLR5), mengaktifkan jalur myeloid differentiation primary response-88 (MYD88); (iv) dinding sel *C. difficile* mengandung fragmen peptidoglikan yang mengaktifkan jalur nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein-1 (NOD1). Seluruh jalur tersebut berujung pada produksi nuclear factor-κB (NF-κB) dan faktor transkripsi AP-1 yang berujung pada produksi sitokin dan kemokin proinflamasi.

Tabel 1. Klasifikasi klinis infeksi *Clostridium difficile* (berdasarkan IDSA/SHED, 2017)²⁴

Kategori	Gejala dan tanda klinis	Faktor risiko terkait
Ringan - Sedang	- Diare tanpa tanda infeksi sistemik - Leukosit <15.000/mL - Kreatinin serum <1,5 kali nilai awal	- Penggunaan antibiotik - Rawat inap sebelumnya - Durasi rawat inap yang lama - Penggunaan penghambat pompa proton - Mendapatkan kemoterapi - Penyakit ginjal kronis - Penggunaan selang makan - Usia lanjut - Infeksi strain BI/NAP1/027
Berat	- Tanda infeksi sistemik, atau - Leukosit ≥15.000/mL - Kreatinin serum ≥1,5 kali nilai awal	- Sama seperti kategori berat, ditambah: - riwayat operasi - riwayat penyakit usus inflamatorik - penggunaan imunoglobulin intravena
Komplikata	Tanda sistemik: hipotensi, ileus, megakolon	- Sama seperti kategori berat, ditambah: - riwayat operasi - riwayat penyakit usus inflamatorik - penggunaan imunoglobulin intravena
Rekurens	Infeksi berulang dalam kurun 8 minggu setelah ICD tertangani	- Usia ≥65 tahun, - Sedang menggunakan antibiotik, - Komorbiditas yang signifikan, - Sedang menggunakan penghambat pompa proton - Derajat penyakit yang berat sebelumnya

DIAGNOSIS

Diagnosis ICD ditegakkan berdasarkan adanya manifestasi klinis ditambah pemeriksaan penunjang laboratorium. Pemeriksaan laboratorium tersebut dapat dikategorikan menjadi: (i) uji deteksi produk *C. difficile*, seperti (*glutamate dehydrogenase* [GDH]), asam lemak aromatik, atau toksin TcdA dan TcdB; (ii) kultur untuk deteksi *C. difficile* penghasil toksin; (iii) amplifikasi asam

nukleat (*nucleic acid amplification tests*/NAAT) terhadap gen *C. difficile* (deteksi rRNA 16S, gen penghasil toksin, atau gen penyandi GDH). Uji yang mendeteksi toksin bersifat spesifik untuk ICD, sementara uji yang mendeteksi komponen bakteri lebih sering menemukan kolonisasi daripada penyakit.^{2,21}

Baku emas diagnosis ICD ialah kultur toksigenik.²⁵ Spesimen feces dilakukan kultur pada media anaerob yang khusus selama 24-48 jam, dilanjutkan seleksi koloni dan konfirmasi taksonomi (menggunakan EIA atau PCR), lalu isolat diinkubasi selama 48 jam dan dilanjutkan *cell cytotoxicity assay* (CCA). Metode CCA dilakukan dengan mengambil filtrat dari suspensi feces atau supernatan, hasil kultur diinokulasikan ke dalam kultur sel untuk melihat efek sitopatik setelah 24-48 jam.²¹ Uji ini memiliki nilai sensitivitas 94 – 100% dan spesifisitas 99%, namun kekurangannya ialah pemeriksaan kompleks, durasi lama, dan biaya relatif mahal.²⁵

Untuk kepentingan klinis praktis, Infectious Diseases Society of America (IDSA) dan Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)²⁴ tahun 2018 merekomendasikan pada individu simptomatik, yakni mengalami awitan baru perubahan konsistensi feces cair, ≥3 kali dalam 24 jam dan tidak dapat dijelaskan penyebabnya, dapat dilakukan pemeriksaan: (i) NAAT tunggal, atau (ii) uji toksin feces yang dilakukan secara bertahap (GDH ditambah toksin, dilanjutkan NAAT, atau NAAT ditambah toksin). Pemeriksaan NAAT memiliki nilai sensitivitas 86 – 92% dan spesifisitas 94 – 97%, sementara metode uji bertahap memiliki nilai sensitivitas 68 – 100% dan spesifisitas 92 – 100%.²⁵ Namun, pada individu asimtomatik dengan risiko tinggi, IDSA/SHEA lebih meromendasikan uji toksin feces yang dilakukan bertahap dibandingkan NAAT tunggal.²⁴

Pemeriksaan penunjang lain, seperti endoskopi saluran cerna bawah (dapat ditambah histopatologi), dapat mengidentifikasi pseudomembran kolitis, meski jarang diperlukan untuk penegakan diagnosis. *CT-scan* abdomen bermanfaat untuk menilai komplikasi, seperti kolitis berat, megakolon, atau ileus. Diagnosis diferensial lain yang perlu dipertimbangkan pada kasus diare akibat antibiotik ialah infeksi *Staphylococcus aureus*, *C. perfringens*, *Clostridium sordellii*, atau *Klebsiella oxytoca*.²⁶

TATA LAKSANA

Kendali Infeksi

Pada sentra layanan kesehatan, transmisi spora *C. difficile* umumnya terjadi melalui kontaminasi tangan petugas kesehatan, meski kontak dengan lingkungan

(seperti peralatan medis) yang terkontaminasi juga dapat terjadi. Spora *C. difficile* dapat bertahan lama pada permukaan dan resisten terhadap berbagai disinfektan serta alkohol standar untuk cuci tangan.²⁷ Oleh sebab itu, kejadian ICD di rumah sakit merupakan sumber infeksi nosokomial bagi pasien lainnya sehingga perlu dilakukan isolasi kontak untuk mencegah kontaminasi lingkungan lebih lanjut.²⁸ Beberapa upaya alternatif dekontaminasi lingkungan yang dapat dilakukan di antaranya yaitu dengan menggunakan gas hidrogen peroksida dan ultraviolet. Keduanya terbukti dapat membunuh spora, namun efektivitas dari segi ekonomis belum diketahui.²

Antimikroba dan Pembedahan

Antibiotik yang tidak rasional dan diduga berkaitan dengan ICD perlu dihentikan, serta menghindari penggunaan antimotilitas dan penghambat pompa proton.² Pilihan antibiotik yang dapat digunakan pada ICD ialah metronidazol, vankomisin, dan fidaxomisin.²⁵ Dalam hal pencapaian kesembuhan simptomatik, hasil meta-analisis dari Cochrane tahun 2017 (n=22 studi, 3215 subjek) mengungkapkan bahwa vankomisin lebih superior dibandingkan metronidazol (79% vs. 72%), sementara fidaxomisin lebih superior dibandingkan vankomisin (71% vs. 61%).²⁹ Umumnya dosis obat yang digunakan dalam uji klinis untuk kasus ringan ialah metronidazol 4 x 375 mg PO, vankomisin 4 x 125 mg PO, serta fidaxomicin 2 x 200 mg PO selama 10 hari.²⁴

Kasus ICD fulminan dapat bersifat letal dengan angka mortalitas mencapai 80%. Pasien tersebut memerlukan kolektomi abdominal total atau ileostomi dan lavase kolon, meski belum ada protokol yang resmi. Pembedahan perlu dipertimbangkan pada kasus megakolon toksik, klinis sepsis dan difungsi organ multipel, abdomen akut, dan ileus berat.^{2,25} Pada kasus tersebut, IDSA/SHEA merekomendasikan pemberian kombinasi vankomisin 4 x 500 mg dan metronidazol 3 x 500 mg intravena.²⁴

Infeksi Rekurens

Meski berhasil ditangani secara adekuat, kasus ICD memiliki risiko rekurens sekitar 15 – 25% dalam 8 minggu pasca pengobatan. Rekurensi tersebut berhubungan dengan gangguan respons imun terhadap toksin *C. difficile* dan/atau perubahan mikrobiota kolon. Angka rekurensi ditemukan lebih rendah pada pengobatan fidaxomisin (13%) dibandingkan vankomisin (25%). Oleh karena itu, beberapa pakar merekomendasikan penggunaan fidaxomisin atau vankomisin sebagai pengobatan kasus rekurens, tergantung dari antibiotik awal yang digunakan.²⁴

Terapi yang Sedang Dikembangkan

Hingga saat ini belum ada bukti kuat yang mendukung penggunaan probiotik untuk mencegah rekurensi ICD, serta belum ada imunoterapi yang tersedia.² Transplantasi mikrobiota fekal (TMF) telah menjadi terapi alternatif bagi individu dengan angka rekurensi ICD yang tinggi. Kasus ICD yang rekurens lebih dari dua kali, efikasi antibiotik dilaporkan menurun drastis hingga 30%. Pada kondisi tersebut, sebuah studi acak tersamar ganda telah membuktikan bahwa TMF berhasil mengobati 81% kasus ICD berulang. Namun, TMF belum memiliki protokol standar dan efek jangka panjangnya terhadap mikrobiota usus belum diketahui efek jangka panjangnya.²⁶

Telah dikembangkan terapi antibodi monoklonal untuk mencegah rekurensi ICD. Actoxumab (MK-3415) merupakan antibodi terhadap antitoksin TcdA, sementara bezlotoxumab (MK-6072) adalah antibodi antitoksin TcdB; keduanya memblokir pengikatan toksin terhadap sel inang sehingga mencegah kerusakan epitel saluran cerna.²⁶ Penggunaan kombinasi bezlotoxumab dan actoxumab [NNT=10] lebih superior untuk mencegah rekurensi dalam 12 minggu dibandingkan dengan bezlotoxumab saja [NNT=9] atau plasebo (15,4% vs. 16,5% vs 26,6%).³⁰

Beberapa antibiotik juga dikembangkan untuk terapi ICD rekurens dengan potensi resistensi yang rendah, seperti cadazolid dan surotomisin. Cadazolid merupakan golongan oxazolidinon yang bekerja pada ribosom 50S untuk menghambat proses sintesis DNA dan protein bakteri, sementara surotomicin adalah analog daptomisin yang mampu merusak membran sel bakteri. Penggunaan surotomisin relatif tidak mengganggu mikrobiota usus karena tidak memiliki aktivitas terhadap bakteri anaerob gram negatif dan fakultatif. Kedua obat tersebut saat ini masih dalam uji klinis fase 3.²⁶

SIMPULAN

C. difficile merupakan salah satu penyebab infeksi di rumah sakit yang menimbulkan masalah kesehatan yang besar. Kejadian ICD erat kaitannya dengan paparan antibiotik, lama rawat inap, usia lanjut, dan riwayat infeksi sebelumnya. Diagnosis ICD dapat ditegakkan berdasarkan adanya gejala klinis ditambah uji cepat pada sediaan feses, seperti uji serologi (uji toksin A dan B) atau deteksi asam nukleat. Tata laksana secara komprehensif mencakup kendali dan pencegahan infeksi, penggunaan antibiotik untuk eradikasi bakteri serta pertimbangan prosedur bedah pada kasus fulminan. Pada kasus rekurens, prosedur transplantasi mikrobiota feses, antibodi antitoksin, serta antibiotik baru dapat menjadi pilihan.

DAFTAR PUSTAKA

- Heimann SM, Cruz Aguilar MR, Mellinghof S, Vehreschild M. Economic burden and cost-effective management of *Clostridium difficile* infections. *Med Mal Infect*. 2018;48(1):23-9.
- Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16020.
- Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: The european, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect Dis*. 2014;14(12):1208-19.
- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the united states. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825-34.
- Hensgens MP, Goorhuis A, van Kinschot CM, Crobach MJ, Harmanus C, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection in an endemic setting in the netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(4):587-93.
- Deshpande A, Borren NZ, Ghadermarzi S, Hutfless S, Ananthakrishnan AN. The emergence of *Clostridium difficile* infection in Asia: A systematic review and meta-analysis of incidence and impact. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176797.
- Hunter JC, Mu Y, Dumyati GK, Farley MM, Winston LG, Johnston HL, et al. Burden of nursing home-onset *Clostridium difficile* infection in the united states: estimates of incidence and patient outcomes. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(1):ofv196.
- Weiner LM, Fridkin SK, Aponte-Torres Z, Avery L, Coffin N, Dudeck MA, et al. Vital signs: Preventing antibiotic-resistant infections in hospitals - united states, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(9):235-41.
- Seugendo M, Janssen I, Lang V, Hasibuan I, Bohne W, Cooper P, et al. Prevalence and strain characterization of *Clostridioides (Clostridium) difficile* in representative regions of Germany, Ghana, Tanzania and Indonesia - a comparative multi-center cross-sectional study. *Front Microbiol*. 2018;9:1843.
- Collins DA, Gasem MH, Habibie TH, Arinton IG, Hendriyanto P, Hartana AP, et al. Prevalence and molecular epidemiology of *Clostridium difficile* infection in indonesia. *New Microbes New Infect*. 2017;18:34-7.
- Watson T, Hickok J, Fraker S, Korwek K, Poland RE, Septimus E. Evaluating the risk factors for hospital-onset *Clostridium difficile* infections in a large healthcare system. *Clin Infect Dis*. 2018;66(12):1957-9.
- Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: Update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):881-91.
- Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(3):742-8.
- Trifan A, Stanciu C, Girsleanu I, Stoica OC, Singeap AM, Maxim R, et al. Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23(35):6500-15.
- Wijarnpreecha K, Sornprom S, Thongprayoon C, Phatharacharukul P, Cheungpasitporn W. Nasogastric tube and outcomes of *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2018;11(1):40-5.
- Schaffler H, Breittrück A. *Clostridium difficile* - from colonization to infection. *Front Microbiol*. 2018;9:646.
- Durovic A, Widmer AF, Tschudin-Sutter S. New insights into transmission of *Clostridium difficile* infection-narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(5):483-92.
- Zhang L, Dong D, Jiang C, Li Z, Wang X, Peng Y. Insight into alteration of gut microbiota in *Clostridium difficile* infection and asymptomatic c. *Difficile* colonization. *Anaerobe*. 2015;34:1-7.
- Vincent C, Manges AR. Antimicrobial use, human gut microbiota and *Clostridium difficile* colonization and infection. *Antibiotics (Basel)*. 2015;4(3):230-53.
- Sun X, Hirota SA. The roles of host and pathogen factors and the innate immune response in the pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *Mol Immunol*. 2015;63(2):193-202.
- Gateau C, Couturier J, Coia J, Barbut F. How to: Diagnose infection caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(5):463-8.
- Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection: A worldwide disease. *Gut Liver*. 2014;8(1):1-6.
- Khanna S, Pardi DS. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(11):1106-17.
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66(7):987-94.
- Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: A systematic review. *JAMA*. 2015;313(4):398-408.
- Peng Z, Ling L, Stratton CW, Li C, Polage CR, Wu B, et al. Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):15.
- Daneman N, Guttman A, Wang X, Ma X, Gibson D, Stukel TA. The association of hospital prevention processes and patient risk factors with the risk of *Clostridium difficile* infection: a population-based cohort study. *BMJ Qual Saf*. 2015;24(7):435-43.
- Freedberg DE, Salmasian H, Cohen B, Abrams JA, Larson EL. Receipt of antibiotics in hospitalized patients and risk for *Clostridium difficile* infection in subsequent patients who occupy the same bed. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(12):1801.
- Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004610.
- Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017;376(4):305-17.

6-30-2021

Dispersi Gelombang QT

Simon Salim

Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, simonsalim@gmail.com

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Salim, Simon (2021) "Dispersi Gelombang QT," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 2, Article 9.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i2.609

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss2/9>

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.

Dispersi Gelombang QT

Simon Salim

Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Sejak elektrokardiografi (EKG) dibawa ke perhatian klinisi oleh Einthoven¹ sampai dengan saat ini, EKG masih merupakan modalitas yang tidak dapat dipisahkan dalam penilaian sistem kardiovaskular. Namun, pemeriksaan yang sederhana dan tidak invasif ini, tidak selalu mudah untuk diinterpretasikan. Hasil yang tergambar di kertas EKG tidak murni dipengaruhi jaringan otot jantung saja, namun dipengaruhi juga oleh jaringan tubuh lain yang terdapat di antara jantung dan lokasi dimana elektroda diletakkan. Dengan demikian, hal ini juga harus dipertimbangkan dalam menginterpretasikan hasil EKG.²

Salah satu komponen pemeriksaan EKG yang sering digunakan untuk penelitian adalah dispersi QT interval, yang dihipotesiskan dapat menggambarkan dispersi atau variasi *ventricular recovery time* secara spasial atau regional. Dispersi QT didefinisikan sebagai perbedaan antara interval QT maksimum dan minimum dari EKG 12 sadapan.³

Telah diketahui bahwa *lead* EKG yang berbeda akan memberikan sinyal EKG yang berbeda pula sesuai dengan daerah miokard yang dinilai. Sehingga, dispersi QT diharapkan dapat memberikan informasi tentang heterogenitas repolarisasi miokard. Kesederhanaan metodologis ini sangat menarik dan sejak publikasi pertama kalinya, telah banyak artikel yang melaporkan dispersi QT di hampir setiap penyakit, baik kardiak maupun non-kardiak. Namun pada perkembangannya, terdapat keprihatinan terkait validitas konsep dan metodologi pengukuran.⁴

Meskipun beberapa penelitian telah melakukan validasi dari dispersi QT interval menggunakan EKG di permukaan tubuh dibandingkan dengan *regional recovery time* yang direkam di epikardial,⁵ pengertian dasar bagaimana gelombang EKG terbentuk di dalam rekaman 12 sadapan perlu menjadi perhatian. Aktivitas listrik yang berada dalam arah 90 derajat (tegak lurus) dari aksis sadapan akan berupa garis isoelektrik, sehingga aktivitas listrik tersebut tidak dapat terekam.⁶ Dengan demikian, jika kebetulan akhir dari gelombang T di suatu sadapan EKG berada di arah tegak lurus terhadap suatu sadapan tertentu, maka akhir dari aktivitas listrik *recovery regional* jantung yang diproyeksikan tidak selalu dapat menggambarkan.

Selain itu, sumber kesalahan perhitungan lainnya baik pengukuran oleh manusia maupun komputer adalah amplitudo gelombang T yang rendah dan penggabungan gelombang T dengan gelombang U dan/atau P. Dengan demikian, penentuan *offset* gelombang T secara manual rentan salah dan sayangnya, metode otomatis yang tersedia belum membuktikan keunggulannya. Morfologi gelombang T ini sangat memengaruhi pengukuran interval QT.³

Faktor lain yang dapat memengaruhi variabilitas interval QT, yang tentunya akan memengaruhi dispersi interval QT adalah pengukuran QT interval itu sendiri. Sudah banyak pembahasan mengenai kesulitan dan variabilitas dari pengukuran QT interval yang sudah dipublikasikan.⁷⁻⁹ Studi elektrofisiologi lebih lanjut menemukan bahwa aritmia ventrikel bukan saja dipengaruhi oleh inhomogenitas listrik regional, namun dapat dipengaruhi oleh jarak dan kecepatan kelainan konduksi sedemikian sehingga aritmia ventrikel dapat bersifat mikroeentri maupun makroeentri, bahkan dapat disebabkan oleh inhomogenitas *endocard – epicard* di regional yang sama.¹⁰ Perbedaan homogenitas mikroeentri dan *endocard – epicard* tentunya akan sulit dinilai dari EKG permukaan tubuh yang “resolusi” spasialnya tidak terlalu detil. Dalam hal ini, dispersi QT di EKG permukaan mungkin lebih menggambarkan suasana “global” dibandingkan suasana “regional”.

Terlepas dari kesulitan dan kekurangan dispersi QT, perhitungan dispersi QT tetap dapat digunakan dengan mengingat beberapa kekurangan yang telah disebutkan sebelumnya. Perhitungan dispersi QT terutama dapat digunakan pada penelitian yang membandingkan efek sebelum dan sesudah, dan sebagai pembentuk hipotesis awal sebelum studi yang lebih lanjut dilakukan. Apabila kita ingin menggunakan *cut off* tertentu, mungkin dapat dipertimbangkan perbedaan nilai yang lebih besar untuk menyatakan suatu perbedaan (>60 atau >100 ms). Terakhir, dinamisitas morfologi gelombang T dapat dijadikan sebagai tambahan analisis bagi mereka yang tertarik untuk penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fye WB. A History of the origin, evolution, and impact of

- electrocardiography. *Am J Cardiol.* 1994;73(13):937–49.
2. Noble RJ, Hillis JS, Rothbaum DA. *Electrocardiography*. In: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990.
3. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J.* 1990;63(6):342–4.
4. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(6):1749–66.
5. Shimizu W, Kamakura S, Ohe T, Kurita T, Takaki H, Aihara N, et al. Diagnostic value of recovery time measured by body surface mapping in patients with congenital long QT syndrome. 1994;74(1):780–5.
6. Lilly LS. *Pathophysiology of heart disease: A collaborative project of medical students and faculty*. Baltimore, MD: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
7. Lanjewar P, Pathak V, Lokhandwala Y. Issues in QT interval measurement. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2004;4(4):156–61.
8. Vink AS, Neumann B, Lieve KV V, Sinner MF, Hofman N, el Kadi S, et al. Determination and Interpretation of the QT Interval. *Circulation.* 2018;138(21):2345–58.
9. Postema PG, Wilde AAM. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10(3):287–94.
10. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, et al. 2019 HRS/EHRA/APHS/LAHS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Hear Rhythm.* 2020;17(1):e2–154.

6-30-2021

Association of Proprotein Convertase Kexin/Type 9 with Atherosclerosis in People with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review

Farissa Luthfia

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, wisma_slamet@yahoo.com

Wismandari Wisnu

Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, wisma_slamet@yahoo.com

Dicky Levenus Tahapary

Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Pringgodigdo Nugroho

Unit Epidemiologi Klinik, Departemen 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

Luthfia, Farissa; Wisnu, Wismandari; Tahapary, Dicky Levenus; and Nugroho, Pringgodigdo (2021) "Association of Proprotein Convertase Kexin/Type 9 with Atherosclerosis in People with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 2, Article 10.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i2.456

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss2/10>

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.

Hubungan Kadar Proprotein *Convertase Kexin/Type 9* (PCSK9) dengan Aterosklerosis pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2: Sebuah Telaah Sistematis

Association of Proprotein Convertase Kexin/Type 9 with Atherosclerosis in People with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review

Farissa Luthfia¹, Wismandari Wisnu², Dicky Levenus Tahapary², Pringgodigdo Nugroho³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Wismandari Wisnu. Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Diponegoro no.71, Jakarta Pusat. Email: wisma_slamet@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Diabetes melitus (DM) tipe 2 merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular dengan peningkatan *low density lipoprotein* sebagai mekanisme utama terjadinya aterosklerosis. PCSK9 adalah regulator reseptor LDL utama sehingga kaitannya dengan aterosklerosis saat ini sedang banyak diteliti. Beberapa studi mengenai hubungan kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada penyandang DM tipe 2 telah tersedia namun bersifat inkonsisten. Untuk itu, telaah penelitian ini dilakukan untuk menelaah lebih lanjut mengenai hubungan kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2 secara sistematis.

Metode. Penelitian ini berbentuk telaah sistematis yang telah didaftarkan di PROSPERO. Penelusuran pustaka sesuai panduan PRISMA dilakukan pada tanggal 18 Juli – 02 September 2020. Setelah dilakukan penilaian risiko bias dengan *Newcastle Ottawa scale*, kemudian dilakukan telaah naratif pada pustaka yang didapatkan oleh dua penilai independen.

Hasil. Didapatkan empat studi yang relevan dengan total subjek 430. Tiga studi memiliki kategori kualitas tinggi sementara satu studi dengan kualitas sedang. Hubungan antara kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada penyandang DM tipe 2 didapatkan pada studi oleh Guo, dkk. dengan nilai OR: 1,12 (IK 95% 1,041 – 1,204), p: 0,002 dan studi oleh Ma, dkk. dengan p<0,05. Sementara dua studi lainnya melaporkan tidak ada hubungan antara kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada penyandang DM tipe 2. Cheng, dkk. melaporkan nilai β : 1,08 (IK 95% -0,59 -2,75) dan Xie, dkk. melaporkan nilai p=0,334 (IK 95% -18 – 10).

Simpulan. Belum ada bukti yang cukup untuk menjelaskan hubungan antara PCSK9 dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2 sehingga dibutuhkan penelitian primer yang bersifat longitudinal.

Kata Kunci: Aterosklerosis, DM tipe 2, PCSK9

ABSTRACT

Introduction. Type 2 diabetes mellitus is the leading cause of cardiovascular event with high level of low-density lipoprotein as the main predictor marker of atherosclerosis. PCSK9 plays a role in LDL-receptor regulation, its association with atherosclerosis had been investigated but the result is inconsistent. This study aimed to examine the association between PCSK9 level and atherosclerosis in people with type 2 diabetes.

Methods. A systematic review was done in July 18 – September 02, 2020 and registered in PROSPERO. Risk of bias of each study was analyzed with *Newcastle Ottawa scale* tools. Studies involved in this systematic review then narratively analyzed by two independent reviewers.

Results. There are 430 subjects involved from 4 studies. Guo, et al. reported that there was a significant association between PCSK9 level with atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus (OR: 1.12 (CI 95% 1.041 – 1.204), p: 0.002), those association was also reported by Ma, et al. with p value <0.05. While a different result came from Xie, et al. (p: 0.334 (CI 95% -18 – 10) and Cheng, et al. (β : 1.08 (IK 95% -0.59 -2.75).

Conclusions. There is still insufficient evidence that show the association between PCSK9 level and atherosclerosis in type 2 DM. Therefore, longitudinal primary research is needed.

Keywords: Atherosclerosis, PCSK9, Type 2 diabetes mellitus

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang disebabkan oleh defek sekresi insulin, defek kerja insulin, maupun keduanya.¹ Angka kejadian DM tipe 2 meningkat dari 6,9% total penduduk Indonesia pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018.² *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan jumlah penyandang DM tipe 2 di seluruh dunia akan meningkat sebanyak 51% pada tahun 2045. Sementara itu, jumlah penyandang DM tipe 2 di Asia Tenggara sebanyak 88 juta jiwa dan diperkirakan akan meningkat sebanyak 74% menjadi 153 juta jiwa di tahun 2045.³

Berdasarkan laporan dari *World Health Organization* (WHO), penyakit kardiovaskular menduduki peringkat pertama penyebab kematian tersering di seluruh dunia. Diabetes melitus tipe 2 adalah salah satu kontributor utama terjadinya penyakit tersebut dengan aterosklerosis akibat disfungsi endotel sebagai mekanisme yang mendasari.⁴ Pada penyandang DM tipe 2, angka kejadian penyakit kardiovaskular meningkat sebesar 2 – 4 kali lipat. Diperkirakan, dengan meningkatnya angka penderita DM tipe 2, maka angka penderita penyakit kardiovaskular juga akan bertambah.^{4,5}

Aterosklerosis pada pasien DM tipe 2 ditengarai terjadi akibat adanya perubahan homeostasis vaskular akibat disfungsi endotel dan otot polos vaskular, terutama akibat dislipidemia, hiperglikemia, dan inflamasi kronik. Dari semua penyebab tersebut, dislipidemia terutama peningkatan *small-dense* (sd)-LDL memegang peran paling penting.^{6,7} Sebuah penelitian di daerah urban Indonesia menunjukkan bahwa angka kejadian dislipidemia pada pasien diabetes melitus mencapai 50% dan sebuah penelitian di Bali pada tahun 2017 menunjukkan bahwa 79% pasien dengan DM tipe 2 memiliki kadar *small dense-low density lipoprotein* (sd-LDL) yang melebihi target. Sejalan dengan hasil penelitian di Bali tersebut, sebuah studi kohort bertajuk *framingham study* yang dilakukan pada 3.094 subjek tanpa aterosklerosis, mendapati sebanyak 20,2% subjek mengalami penyakit kardiovaskular terkait aterosklerosis setelah 16 tahun masa pemantauan. Dari berbagai parameter lipoprotein yang dinilai pada studi tersebut, sd-LDL dilaporkan sebagai parameter lipoprotein yang paling berkontribusi pada proses aterosklerosis.⁸⁻¹⁰

Dislipidemia pada penderita DM ditandai dengan adanya peningkatan plasma apolipoprotein B, kadar trigliserida puasa maupun postprandial, penurunan kadar kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) dan peningkatan kadar kolesterol LDL yang didominasi oleh sd-LDL yang bersifat aterogenik. Beberapa bukti menunjukkan bahwa

pada dislipidemia diabetes terdapat gangguan pada laju katabolisme partikel LDL yang berkontribusi terhadap terjadinya penurunan ekspresi reseptor LDL. Mengingat pentingnya peran sd-LDL dalam kaitannya dengan peningkatan risiko kardiovaskular pada penyandang DM Tipe 2, maka mekanisme regulasi sd-LDL menjadi sangat penting untuk dipahami.¹¹⁻¹³

Regulasi metabolisme LDL cukup kompleks. Sebelum tahun 2003, metabolisme LDL dipercaya hanya terjadi secara intraselular. Perkembangan ilmu mengenai *proprotein convertase subtilisin kexin type* (PCSK9) kemudian membuka cakrawala baru. PCSK9 merupakan enzim yang berperan besar dalam metabolisme lipid dipercaya berperan sebagai regulator degradasi LDL utama.¹⁴ Enzim PCSK9 berperan pada metabolisme lipoprotein intraselular dan ekstraselular. Sebuah studi melaporkan mutasi *gain-of-function* pada PCSK9 terjadi pada pasien dengan autosomal dominan hiperkolesterolemia. Sementara itu pada populasi dengan mutasi *loss-of-function* PCSK9, didapatkan kadar LDL yang rendah dan risiko penyakit kardiovaskular yang rendah.^{14,15} Ekspresi PCSK9 yang tinggi menyebabkan penurunan kemampuan pembersihan LDL sehingga memiliki hubungan positif dengan kadar kolesterol LDL dalam darah. Adanya pelepasan PCSK9 secara sistemik tersebut menyebabkan kadar PCSK9 dalam darah dapat diukur.^{15,17}

Adanya korelasi yang erat antara PCSK9 dengan LDL serta potensi terjadinya disfungsi endotel akibat dislipidemia membuat PCSK9 menjadi prediktor kuat terjadinya aterosklerosis. Hubungan antara PCSK9 dengan aterosklerosis diperkuat oleh laporan sebuah studi pada tahun 2012 yang menyebutkan bahwa PCSK9 terdeteksi pada plak aterosklerosis.¹⁷ Selain sebagai regulator utama ekspresi LDL, dalam beberapa studi terakhir didapatkan pula adanya pengaruh PCSK9 terhadap terjadinya aterosklerosis yang tidak berkaitan dengan jalur lipid, yaitu akibat adanya kaitan kadar PCSK9 dengan inflamasi kronik. Beberapa penelitian menunjukkan eratnya kaitan PCSK9 dengan aterosklerosis secara jalur inflamasi, sehingga meskipun kadar LDL rendah, aterosklerosis dapat terjadi pada pasien dengan kadar PCSK9 yang tinggi. Hal tersebut menjadi salah satu dasar pemikiran untuk menjadikan kadar PCSK9 sebagai salah satu parameter yang diperiksa pada pasien dengan risiko tinggi terhadap penyakit jantung koroner guna pencegahan terjadinya aterosklerosis.^{19,20}

Pada tahun 2015, seiring dengan berjalannya pengetahuan mengenai PCSK9 dan kaitannya dengan metabolisme lipid serta pengaruh PCSK9 pada proses aterosklerosis, *food and drug administration* (FDA) di Amerika Serikat telah memberikan izin edar untuk obat

penyekat PCSK9 yang memiliki efektivitas yang tinggi dalam penurunan kadar kolesterol LDL.²⁰ Baik *American College of Cardiology* (ACC), *American Diabetes Association* (ADA), maupun Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni) merekomendasikan pemberian penyekat PCSK9 sebagai agen hipolipodemik non-statin pada individu DM tipe 2 yang tidak mencapai target terapi LDL setelah pemberian statin dan ezetimibe. Sebuah telaah sistematis menunjukkan bahwa pada pasien yang mendapatkan terapi penyekat PCSK9, didapatkan penurunan angka kejadian penyakit kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner maupun *stroke* secara bermakna. Namun demikian, penyekat PCSK9 di Indonesia saat ini belum tersedia.²¹⁻²⁴

Meskipun kaitan antara PCSK9 dengan aterosklerosis telah diketahui secara luas, namun hubungan antara kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2 masih bersifat inkonsisten. Guo, dkk.¹⁸ dari Nanjing Medical University melaporkan adanya hubungan antara kadar PCSK9 yang tinggi dengan aterosklerosis dini pada pasien dengan DM tipe 2. Penelitian Chan, dkk.²⁴ menunjukkan hasil yang berlawanan, yaitu meskipun kadar PCSK9 adalah faktor independen terhadap terjadinya aterosklerosis pada populasi asimtomatik, namun kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada populasi DM tipe 2 tidak bermakna. Inkonsistensi hasil laporan pada penelitian tersebut menjadi alasan penulis untuk menelaah lebih lanjut mengenai hubungan kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2 secara sistematis. Telaah sistematis mengenai hubungan kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2 sebelumnya belum pernah ada, sehingga diharapkan dengan adanya telaah kritis ini penulis dapat memberikan data baru yang nantinya dapat dipergunakan sebagai pertimbangan keperluan pemeriksaan kadar PCSK9 pada pasien DM tipe 2 sebagai langkah pencegahan terjadinya komplikasi akibat aterosklerosis. Selain itu, hasil telaah sistematis ini juga diharapkan dapat dijadikan data dasar untuk pengadaan penyekat PCSK9 sebagai salah satu agen hipolipodemik non-statin pada individu DM tipe 2 di Indonesia.

METODE

Penelitian ini berbentuk telaah sistematis yang telah didaftarkan di *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). Protokol yang digunakan dalam penyusunan tinjauan sistematis ini mengikuti kaidah dari *The Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis* (PRISMA). Disusun PICO dengan P: Pasien dengan DM tipe 2, I: Kadar PCSK9, C: -, O: Aterosklerosis.

Strategi penelusuran pustaka dilakukan pada tanggal 18 Juli – 2 September 2020 menggunakan *database* elektronik yang diakses melalui situs PubMed, *Scopus*, CINAHL, Proquest, Embase, Global Index Mediscus, *Google Scholar*, dan perpustakaan dalam jaringan dari 46 Fakultas Kedokteran di Indonesia. Sementara untuk penelusuran pustaka non-elektronik dilakukan pada tanggal 18 – 23 Juli 2020 di Perpustakaan Universitas Indonesia dan Perpustakaan Nasional Republik Indonesia. Strategi pencarian menggunakan kombinasi *mesh term* dengan kata kunci: “*proprotein convertase substilisin/kexin type 9*” OR “PCSK9” AND “*atherosclerosis*” AND “*type 2 diabetes mellitus*”. Selain itu, dilakukan juga telusur daftar pustaka dari studi yang didapatkan secara *hand searching* dan *snowballing* serta korespondensi kepada peneliti yang telah melakukan publikasi terhadap PCSK9 setidaknya lebih dari 2 studi.

Studi yang dimasukkan dalam telaah sistematis ini adalah studi yang melibatkan penderita dengan DM tipe 2, sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, tidak ada pembatasan tahun publikasi dari studi yang dilibatkan. Kriteria inklusi sampel meliputi: 1) studi potong lintang, kohort, maupun kasus kontrol, 2) melibatkan subjek penelitian berusia >18 tahun, 3) menyertakan penilaian aterosklerosis secara radiologis. Sedangkan, studi pada hewan dieksklusi dari sampel penelitian.

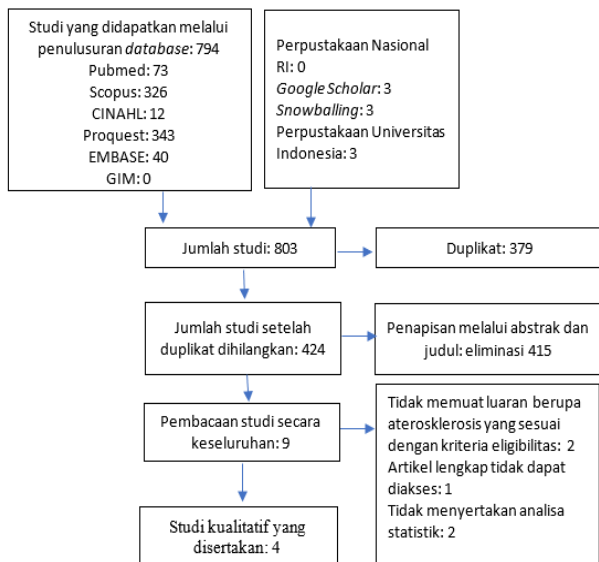
Untuk menghindari risiko bias penilaian maka telaah sistematis ini melibatkan dua peninjau yang melakukan penilaian terhadap studi yang didapatkan secara terpisah. Peninjau pertama adalah FA dan peninjau kedua adalah DLT. Perbedaan hasil peninjauan antara peninjau satu dan dua didiskusikan bersama dan apabila tidak didapatkan kesepakatan maka peninjau ketiga dilibatkan, yaitu PN. Risiko bias juga diminimalisasi dengan menggunakan perangkat *Newcastle Ottawa scale* (NOS) yang disesuaikan untuk masing-masing bentuk penelitian baik kasus kontrol, potong lintang, ataupun kohort.

Semua artikel yang telah terkumpul diteliti satu demi satu. Penilaian mengenai kesesuaian artikel akan dipastikan sejak awal melalui judul artikel, selanjutnya karakteristik studi disajikan dalam tabel. Ekstraksi dilanjutkan dengan meneliti abstrak dari studi dan penilaian bobot kualitas dari studi yang didapat, bila diperlukan, sistem penilaian akan diberlakukan sesuai kesepakatan dari dua peninjau. Studi yang didapatkan kemudian diberikan pembobotan sesuai dengan metode penelitian masing-masing studi. Data yang diekstraksi adalah proporsi risiko rerata pada kelompok yang dibandingkan. Penulis sebagai peninjau utama mengekstraksi data tersebut.

HASIL

Telusur daftar pustaka dari studi yang didapatkan melalui *database* elektronik, non-elektronik, *hand searching*, dan *snowballing* serta korespondensi kepada peneliti yang telah melakukan publikasi terhadap PCSK9 setidaknya lebih dari 2 studi. Penulis melakukan korespondensi kepada narahubung dari studi yang tidak memberikan data yang lengkap pada publikasinya dan studi yang tidak terpublikasi. Dari lima yang dihubungi, dua narahubung memberikan jawaban bahwa data yang penulis inginkan tidak tersedia. Alur pemilihan sampel dan strategi penelusuran literatur secara lengkap disajikan pada Gambar 1.

Dari 4 studi yang didapatkan, terdapat 3 studi dengan desain penelitian potong lintang dan 1 studi dengan desain penelitian kohort. Pada ke empat studi tersebut dilakukan penilaian risiko bias dengan perangkat NOS yang terdiri atas tiga bagian penilaian yaitu proses pemilihan (*selection*), perbandingan (*comparability*), dan luaran (*outcome*), NOS yang digunakan dalam penelitian ini menyesuaikan jenis desain penelitian dari studi yang didapatkan. Ketiga studi dinilai memiliki kualitas tinggi berdasarkan penilaian NOS tersebut (Tabel 1 & 2). Penilaian NOS telah dilakukan oleh dua penilai untuk menghindari bias penilai.



Gambar 1. Strategi penelusuran literatur

DISKUSI

Hubungan kadar PCSK9 dengan kemampuan pembentukan aterosklerosis pada satu dekade terakhir telah diketahui secara luas. Kaitan PCSK9 dengan aterosklerosis paling utama adalah karena peran PCSK9 sebagai regulator utama LDL. Selain itu, beberapa penelitian terakhir juga menunjukkan bahwa peran PCSK9 sebagai salah satu faktor risiko terjadinya aterosklerosis juga terkait dengan faktor non-lipid, misalnya inflamasi.⁴²

Secara klinis, hubungan antara PCSK9 dengan kejadian penyakit kardiovaskular sudah banyak diteliti, salah satunya adalah oleh Leander, dkk.⁴⁵ yang dalam penelitiannya menyebutkan bahwa konsentrasi serum PCSK9 berkaitan dengan risiko penyakit kardiovaskular yang digambarkan dengan kejadian infark miokard, angina tidak stabil, maupun kematian akibat penyakit jantung koroner. Dibandingkan dengan kadar PCSK9 yang rendah, pada subjek dengan kadar PCSK9 tinggi terdapat peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular sebesar 1,69% (IK 95% 1,12–1,95). Setelah dilakukan perhitungan dengan mengikutsertakan kolesterol LDL, HDL, Lp(a), TG, hipertensi, diabetes, merokok, obesitas, dan aktivitas fisik rendah, didapatkan nilai *hazard ratio* (HR) sebesar 1,48% (IK: 1,12 - 1,9).⁴⁵

Penilaian mengenai hubungan kadar PCSK9 dengan keadaan aterosklerosis subklinis juga telah diteliti oleh Chan, dkk.⁴² Studi tersebut melaporkan bahwa dari 295 pasien asimtomatik, didapatkan kadar PCSK9 memiliki hubungan positif dengan penebalan tunika intima media karotid ($p < 0,05$), bersifat independen terhadap usia, BMI, lingkaran pinggang, tekanan darah sistolik, glukosa, insulin, nilai HOMA, trigliserida, LDL, obesitas, dan penanda inflamasi.

Adanya hubungan antara kadar PCSK9 dengan aterosklerosis juga dilaporkan oleh Cheng, dkk.⁴⁷, Ma, dkk.⁴⁴, Guo, dkk.¹⁸, dan Xie, dkk.⁴⁶ Berdasarkan hasil telusur pustaka, keempat studi tersebut *eligible* sehingga diikutsertakan oleh peneliti dalam telaah sistematis. Berdasarkan penilaian dengan perangkat NOS yang telah ditinjau oleh dua peninjau, tiga dari studi memiliki kualitas tinggi sementara satu studi memiliki kualitas sedang.

Cheng, dkk.⁴⁷ meneliti 581 pasien yang terdiagnosis sindrom koroner akut dan menjalani *coronary angiography*. Di saat yang sama dengan tindakan *coronary angiography*, pada subjek dilakukan pemeriksaan ultrasonografi intravaskular atau *intravascular ultrasonography visual histology* (IVUS-VH). Dari hasil pemeriksaan tersebut didapatkan kadar PCSK9 berhubungan secara linear dengan fraksi plak yang berisi inti jaringan nekrotik dengan β : 1,24% pada setiap peningkatan 100 $\mu\text{g/L}$ dari kadar

Tabel 1. Penilaian risiko bias pada studi potong lintang

Proses	Poin penilaian	Guo, dkk. ¹⁸	Cheng, dkk. ⁴⁷	Ma, dkk. ⁴⁴
Seleksi	Keterwakilan sampel	*	*	*
	Jumlah sampel	*	*	*
	Jumlah non-responden	*	*	*
	Pemaparan pajanan	*	**	
Keterbandingan	Keterbandingan kelompok luaran berdasarkan desain penelitian atau analisis. Faktor-faktor perancu terkontrol.	**	**	**
Luaran	Penilaian luaran	*	*	*
	Uji statisti	*	*	
Kategori kualitas		Tinggi	Tinggi	Sedang

Tabel 2. Penilaian risiko bias pada studi kohort

Proses	Poin penilaian	Xie, dkk. ⁴⁶
Seleksi	Keterwakilan dari subjek yang terpajan kohort	*
	Pemilihan subjek yang tidak terpajan kohort	*
	Pemaparan pajanan	*
	Menjelaskan bahwa luaran belum didapatkan pada awal studi	*
Keterbandingan	Keterbandingan kelompok berdasarkan desain atau analisis	*
Luaran	Penilaian luaran	*
	Apakah subjek diikuti dalam waktu yang cukup panjang hingga luaran terjadi	*
	Kecukupan masa penilaian kohort	*
Kategori kualitas		Tinggi

Tabel 3. Hasil ekstraksi data

Nomor studi/ penulis/negara/ tahun	Populasi penelitian/ rerata lama DM/ besar sampel	PCSK9 (ng/mL)	Rerata kadar glukosa darah	Cara penyajian data kadar PCSK9	Luaran
1/Guo, dkk. ¹⁸ / Cina/2019	Pasien DM tipe 2/kurang dari 1 tahun/100	133,09 (SB 33,2)	Glukosa darah puasa: 7,83 (SB 1,79) mmol/L	Dalam tertil (ng/mL): Tertil 1: 25,93-83,32 Tertil 2: 83,32-119,17 Tertil 3: 119,17-214,55	Regresi logistik binari β : 0,113 OR: 1,12 (IK 95%: 1,041-1,204), P: 0,002 Kadar PCSK9 berkaitan secara signifikan dengan penebalan karotid intima dan ba-PWV 002
2/Cheng, dkk. ⁴⁷ / Belanda/2016	Pasien yang masuk dengan gejala penyakit jantung koroner/tidak dijelaskan/99	270	Tidak disebutkan	Dalam kuintil (ng/mL): Kuintil 1: 91-203 Kuintil 2: 203-246 Kuintil 3: 246-296 Kuintil 4: 296-351 Kuartil 5: 351-804	β : 1,08 (IK 95% -0,59 - 2,75) OR: 1,01 (IK 95% 0,99 – 1,02) Pada subanalisis, pada pasien dengan DM tipe 2, hubungan antara kadar PCSK9 dengan peningkatan jumlah inti nekrosis tidak bermakna
3/Ma, dkk. ⁴⁴ / Cina/2016	Pasien DM tipe 2/tidak dijelaskan/203	DM dengan aterosklerosis: 126 (SB 16,68) DM tanpa aterosklerosis: 74,88 (SB 9,34) Non-DM, non aterosklerotik: 38,24 (SB 5,14)	Tidak disebutkan	Numerik	P < 0,05 Kadar PCSK9 berhubungan dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2
4/Xie dkk. ⁴⁶ / Cina/2016	Pasien yang tidak memiliki riwayat penyakit jantung koroner/> 10 tahun/28	Laki-laki: 174,2 (SB 138) Perempuan: 198,4 (SB...)	Glukosa darah puasa: 4,89 (SB 0,97) mmol/L	Dalam kuartil	P: 0,334 (IK 95% -18 – 10) Subanalisis pada pasien DM tipe 2 menunjukkan setiap peningkatan 100 ng/dL dari kadar PCSK9 berkaitan dengan penurunan plak sebesar 1 mm ² , menandakan pada pasien DM tipe 2 peningkatan kadar PCSK9 tidak berhubungan dengan progresi aterosklerosis

DM = diabetes melitus

Tabel 4. Metode pemeriksaan

	Guo, dkk. ¹⁸	Cheng, dkk. ⁴⁷	Ma, dkk. ⁴⁴	Xie, dkk. ⁴⁶
Teknik pemeriksaan PCSK9	ELISA	ELISA	Tidak disebutkan	ELISA
Teknik penilaian aterosklerosis	CIMT dengan ultrasonografi dopler berwarna dilakukan oleh ultrasonografer yang berpengalaman. Aterosklerosis dikarakteristikan sebagai penebalan tunika intima karotid $\geq 1,0$ mm pada arteri karotid baik kanan maupun kiri. ba-PWV dinilai dengan menganalisis PWV/ABI dengan VP-1000, pemeriksaan dilakukan pada arteri brakial kanan dibandingkan pada pergelangan kaki.	IVUS-VH dilakukan oleh operator berpengalaman. Aterosklerosis digambarkan dengan adanya nekrosis inti jaringan pada koroner. Lesi koroner digambarkan sebagai adanya plak koroner $>40\%$ setidaknya dalam 3 bingkai berturut-turut.	CIMT dengan ultrasonografi. Aterosklerosis didefinisikan sebagai penebalan karotid intima-media lebih dari 1,5 mm atau terdapat peningkatan dan protrusi karotid intima ke lumen sebesar $>0,5$ mm atau penebalan tunika intima-media $>50\%$ pada daerah sekitar tunika.	CIMT dengan ultrasonografi. Progresi aterosklerosis didefinisikan sebagai penambahan area penebalan tunika intima karotid setidaknya 50% atau penebalan CIMT $>1,5$ mm.

PCSK9 (IK 95% 0,55-1,94; $p = 0,001$).

Rerata kadar PCSK9 pada penelitian oleh Cheng, dkk.⁴⁷ adalah 270 $\mu\text{g/L}$, temuan ini cukup tinggi dibandingkan dengan rerata PCSK9 pada penelitian-penelitian sebelumnya. Hal ini dapat terjadi karena subjek penelitian yang dilibatkan adalah pasien dengan sindrom koroner akut. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, Cheng dkk.⁴⁷ memberikan rekomendasi bahwa PCSK9 merupakan target terapeutik untuk tata laksana aterosklerosis yang baik.

Analisis subgroup dilakukan pada penelitian Cheng, dkk.⁴⁷ dan didapatkan dari total 99 pasien yang menderita DM tipe 2 yang datang dengan diagnosis sindrom koroner akut diperoleh nilai β : 1,08 (IK 95% -0,59 – 2,75). Interval kepercayaan yang melewati nilai nol menunjukkan bahwa secara statistik hubungan antara kadar PCSK9 tinggi dengan peningkatan jumlah inti jaringan nekrosis pada pasien DM tipe 2 tidak bermakna. Hasil tersebut dapat disebabkan oleh beberapa hal, yaitu jumlah sampel yang sedikit sehingga interval kepercayaan menjadi lebar dan juga karena subjek yang terpilih pada penelitian ini adalah pasien dengan sindrom koroner akut sehingga pemakaian statin tidak dapat dihindarkan.⁴⁷

Penelitian kohort yang dilakukan oleh Xie, dkk.⁴⁶ menunjukkan bahwa dalam pemantauan 10 tahun pada pasien yang tidak memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, didapatkan hasil kadar PCSK9 yang tinggi berhubungan dengan penambahan plak yang bermakna berdasarkan pemeriksaan CIMT dengan RR 1,09 (IK 95% 1,03 - 1,15). Adanya hubungan tersebut bersifat independen terhadap kadar LDL, namun tidak independen terhadap kadar VLDL. Diketahui bahwa VLDL sendiri bersifat pro-aterogenik. Penelitian ini melibatkan 643 subjek penelitian, sekitar 27% dari jumlah subjek pada awal penelitian kohort mengalami *drop out* dan rerata subjek yang *drop out* tersebut berusia lanjut. Pada penelitian ini, 16,3% pasien

dalam terapi statin, telah dilakukan analisis multivariat yang kemudian menunjukkan hasil bahwa statin tidak berhubungan dengan kadar PCSK9.

Xie, dkk.⁴⁶ juga melakukan analisis subgroup pada 28 pasien dengan DM tipe 2. Berdasarkan analisis tersebut didapatkan nilai $p = 0,334$ (IK 95% -18 – 10), interval kepercayaan melewati nilai 0 menunjukkan bahwa secara statistik hubungan antara kadar PCSK9 tinggi dengan penambahan plak tidak bermakna. Berdasarkan plot yang disajikan oleh Xie, dkk.⁴⁶, setiap peningkatan 100 ng/dL dari PCSK9 berkaitan dengan penurunan 1 mm^2 plak pada arteri, sehingga DM tipe 2 dianggap sebagai faktor protektif. Senada dengan yang terjadi pada penelitian oleh Cheng, dkk.⁴⁷ jumlah sampel yang diteliti pada penelitian ini juga dianggap terlalu sedikit. Pemakaian statin meskipun tidak berhubungan dengan kadar PCSK9 berdasarkan analisis multivariat juga dianggap masih mungkin menjadi faktor perancu, meskipun belum diketahui apakah pada subjek DM tipe 2 yang diikutsertakan dalam pemeriksaan tersebut masuk ke dalam 16,3% pasien yang mengonsumsi statin.⁴⁶

Kedua studi yang memberikan hasil tidak bermakna baik dari Xie, dkk.⁴⁶ maupun Cheng, dkk.⁴⁷ tidak menilai hubungan kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada DM tipe 2 sebagai luaran utama, melainkan merupakan analisis subgroup. Sehingga, jumlah sampel yang digunakan dalam analisis tidak melalui proses perhitungan kebutuhan jumlah besar sampel yang dianggap cukup representatif untuk sebuah studi.

Bertolak belakang dengan hasil studi oleh Xie, dkk.⁴⁶ dan Cheng dkk.⁴⁷, dua studi lain oleh Ma, dkk.⁴⁴ dan Guo, dkk.¹⁸ melaporkan bahwa terdapat hubungan antara kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada penyandang DM tipe 2. Penelitian dari Guo, dkk.¹⁸ dinilai paling mendekati pertanyaan penelitian dari telaah sistematis ini. Dalam studi oleh Guo, dkk.¹⁸ tersebut dilakukan penilaian hubungan

kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada penyandang DM tipe 2 yang baru didiagnosis. Tidak ada subjek yang menggunakan statin karena merupakan kriteria eksklusi. Studi bersifat potong lintang ini melibatkan 100 subjek dengan DM tipe 2. Penilaian aterosklerosis dilakukan dengan pemeriksaan CIMT dan penebalan tunika intima media dianggap representatif bila didapatkan hasil >1 mm. Hasil analisis statistik pada penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara kadar PCSK9 yang tinggi dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2 (β : 0,113; OR: 1,12, (IK 95% 1,041 - 1,204); $p < 0,002$). Penyesuaian dilakukan terhadap usia, indeks massa tubuh, leukosit, tekanan darah sistol maupun diastol, kolesterol total, kolesterol HDL, asam urat, dan hs-CRP.¹⁸

Untuk mempertegas hubungan antara kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2, Guo, dkk.¹⁸ melakukan analisis kadar PCSK9 yang distratifikasi secara tertil (Tabel 3) yang dibandingkan dengan penebalan tunika intima-media. Ketebalan tunika-intima berbanding lurus dengan kadar PCSK9 berdasarkan tertil yang telah dibuat ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil penelitian tersebut, dalam kesimpulannya Guo, dkk.¹⁸ menyatakan bahwa terdapat hubungan bermakna antara kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2 dan merekomendasikan pertimbangan pemeriksaan PCSK9 sebagai *biomarker* aterosklerosis dini pada pasien yang baru terdiagnosis DM tipe 2. Namun demikian, studi oleh Guo, dkk.¹⁸ ini memiliki desain penelitian potong lintang sehingga hubungan kausatif tidak dapat ditentukan.

Studi lainnya yang memberikan hasil adanya hubungan antara kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2 adalah studi dari Ma, dkk.⁴⁴ yang dilakukan untuk menilai kemampuan kadar PCSK9 pada serum guna evaluasi keparahan DM tipe 2. Studi tersebut juga menilai hubungan antara kadar PCSK9 dengan aterosklerosis. Bentuk studi ini adalah potong lintang. Berdasarkan penilaian NOS, studi ini mendapatkan kategori kualitas studi sedang. Studi oleh Ma, dkk.⁴⁴ melibatkan 148 subjek DM tipe 2, terdiri atas 69 subjek DM tipe 2 dengan aterosklerosis (dianggap sebagai kelompok A) dan 79 subjek DM tipe 2 tanpa aterosklerosis (dianggap sebagai kelompok B), serta 55 subek non-DM tipe 2 (dianggap sebagai kelompok C). Pemilihan sampel untuk subjek DM tipe 2 tidak dilakukan secara acak.⁴⁴

Dalam studi tersebut, dilakukan analisis faktor perancu antara lain analisis profil lipid dan indeks oksidatif stres. Didapatkan rerata kadar PCSK9 pada kelompok A lebih tinggi dibandingkan pada kelompok B dan kelompok C, yaitu 126,52 (SB 16,68) pg/mL, 74,88 (SB 9,34) pg/mL, dan 38,42 (SB 5,14) pg/mL secara berturut-turut. Pada

pasien DM tipe 2 yang dirawat dilakukan penilaian adanya aterosklerosis dengan modalitas CIMT. Aterosklerosis didefinisikan sebagai penebalan *carotid intima-media* $>1,5$ mm atau terdapat peningkatan dan protrusi intima karotid ke lumen sebesar $>0,5$ mm, atau penebalan tunika intima-media $>50\%$ pada daerah sekitar tunika. Meskipun menunjukkan adanya hubungan antara PCSK9 dengan aterosklerosis pada penderita DM tipe 2, namun desain penelitian bersifat potong lintang sehingga hubungan kausatif tidak dapat ditentukan.⁴⁴

Seperti yang telah disampaikan sebelumnya, studi yang terlibat dalam telaah sistematis ini memiliki perbedaan modalitas penilaian aterosklerosis. Secara umum, beberapa modalitas pencitraan dilakukan untuk memperkirakan adanya aterosklerosis pada pasien dengan risiko rendah maupun sedang. Pengukuran ketebalan tunika intima melalui ultrasonografi (CIMT), baik dengan ultrasonografi maupun dengan *magnetic resonance imaging* (MRI) adalah salah satu modalitas yang paling sering digunakan. Modalitas lainnya adalah dengan penilaian inti jaringan yang nekrosis pada pemeriksaan *intravascular ultrasound virtual histology* (IVUS-VH), dan penilaian *coronary artery calcification* (CAC) yang dinilai secara *computerized tomography* (CT), serta modalitas arteriografi koroner.^{42,49}

Dalam panduan oleh European Society of Cardiology, ultrasonografi sangat berperan dalam penilaian aterosklerosis dini maupun progresi aterosklerosis dan dianggap sebagai penanda pengganti terhadap aterosklerosis. Penebalan tunika intima karotid melalui penilaian CIMT maupun IVUS dalam 20 – 30 tahun terakhir dianggap sebagai pengganti penanda penyakit kardiovaskular yang memiliki akurasi tinggi, meskipun layaknya pemeriksaan ultrasonografi lainnya, penilaian CIMT maupun IVUS sangat bergantung pada operator. Dalam pemindaian aterosklerosis, kedua modalitas ini tidak lebih superior dari satu sama lain, namun karena bersifat lebih invasif, pada pelaksanaan IVUS risiko minimal lebih mungkin terjadi dibandingkan pemeriksaan CIMT.⁴⁹

Xie, dkk.⁴⁶, Ma, dkk.⁴⁴, dan Guo, dkk.¹⁸ menggunakan modalitas CIMT dalam penilaian aterosklerosis meskipun luaran yang dicari tidak sama. Sementara itu, Cheng, dkk.⁴⁷ menggunakan modalitas IVUS-VH. Meskipun modalitas yang digunakan berbeda, akan tetapi mengacu pada panduan dari ESC. Penggunaan modalitas baik CIMT maupun IVUS akan memberikan hasil yang tidak jauh berbeda asalkan dilakukan oleh operator yang berpengalaman tinggi, seperti yang dilakukan pada keempat penelitian tersebut.

Sepengetahuan peneliti, studi ini merupakan telaah sistematik pertama mengenai hubungan kadar PCSK9

dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2. Namun demikian, studi ini masih memiliki beberapa kekurangan di antaranya populasi subjek, desain studi, karakteristik studi serta luaran yang digunakan tidak seragam. Selain itu, terdapat ketidaklengkapan data yang diperlukan dari beberapa penelitian yang disertakan dalam telaah sistematis ini.

SIMPULAN

Belum ada bukti yang cukup untuk menjelaskan hubungan antara PCSK9 dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2. Berdasarkan *grading of recommendations, assessment, development, and evaluations*, nilai dari telaah sistematis ini bersifat sedang. Untuk itu, penelitian primer mengenai hubungan kadar PCSK9 dengan aterosklerosis pada pasien DM tipe 2 diperlukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Baynest HW. Classification, pathophysiology, diagnosis and management of diabetes. *J Diabetes Metab*. 2015;6(5): 1-9.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes) Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar 2018. Jakarta: Balitbangkes Kemenkes RI; 2018.
- International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. Brussels, Belgium: IDF; 2019.
- World Health Organization. Cardiovascular disease [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [accessed July 2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- Warraich HJ, Rana JS. Dyslipidemia in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol*. 2017;6(1):27-32.
- Poznyak A, Grechko A V, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes mellitus – atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1-13.
- Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(1):27-39.
- Saraswati MR, Gotera W, Agung A, Budhiarta G, Matsumoto K, Kajiwaru N, et al. Dyslipidemia in diabetes: a population-based study in Bali. *Int J Gen Med*. 2019;12:313-21.
- Mihardja L, Soetrisno U, Soegondo S. Prevalence and clinical profile of diabetes mellitus in productive aged urban Indonesians. *J Diabetes Investig*. 2014;5(5):507-12.
- Ikezaki H, Lim E, Cupples A, Liu C, Asztalos B, Schaefer EJ. Small dense low-density lipoprotein cholesterol is the most atherogenic lipoprotein parameter in the prospective Framingham offspring study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(5):1-12.
- Jialal I, Singh G. Management of diabetic dyslipidemia: An update. *World J Diabetes*. 2019;10(5):280-90.
- Li Y, Zhao L, Yu D, Ding G. The prevalence and risk factors of dyslipidemia in different diabetic progression stages among middle-aged and elderly populations in China. *PLoS One*. 2018;13(10):1-12.
- Silbernagel G, Scharnagl H, Kleber ME, Delgado G, Stojakovic T, Laaksonen R, et al. LDL triglycerides, hepatic lipase activity, and coronary artery disease: An epidemiologic and Mendelian randomization study. *Atherosclerosis*. 2019;282:37-44.
- Spolito S, Dai W, Zadroga JA, Ozcan L. PCSK9 and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(3):186-91.
- Burnett JR, Hooper AJ. PCSK9 — a journey to cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2161-2.
- Paneni F, Costantino S. PCSK9 in diabetes: sweet, bitter or sour? *Eur Heart J*. 2019;40(4):369-71.
- Caselli C, Turco S Del, Ragusa R, Lorenzoni V, Graaf M De, Basta G, et al. Association of PCSK9 plasma levels with metabolic patterns and coronary atherosclerosis in patients with stable angina. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18:1-12.
- Guo W, Gong Y, Li J, Qin P, Lu J, Li X, et al. Nutrition, metabolism & cardiovascular diseases association of serum proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 with early atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(8):815-21.
- Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials. *Circ Res*. 2018;122(10):1420-38.
- Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2537-43.
- Raedler BLA, Writer M. Praluent (alirocumab): first PCSK9 inhibitor approved by the FDA for hypercholesterolemia. *Am Health Drug Benefits*. 2016;3(9):123-6.
- Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol*. 2017;9(2):76.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285-350.
- De Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/ kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years. *Diabetes Care*. 2018;41(2):364-7.
- Chan DC, Pang J, McQuillan BM, Hung J, Mbbs TDIF, Beilby JP, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 as a predictor of carotid atherosclerosis in asymptomatic adults. *Hear Lung Circ*. 2015;25(5):520-5.
- Bergheanu SC. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*. 2017;25(4):231-42.
- Lin CF, Chang YH, Chien SC, Lin YH, Yeh HY. Epidemiology of dyslipidemia in the Asia Pacific region. *Int J Gerontol*. 2018;12(1):2-6.
- Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014;63(12):1469-79.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Panduan pengelolaan dislipidemia di Indonesia – 2015. Jakarta: PB PERKENI; 2015.
- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI; 2015. hal.20.
- Nozue T. Lipid lowering therapy and circulating PCSK9 concentration. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(9):895-907.
- Handelsman Y, Lopor NE. PCSK9 inhibitors in lipid management of patients with diabetes mellitus and high cardiovascular risk: A review. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(13):1-36.
- Tang ZH, Liu LS, Peng J. PCSK9: a novel inflammation modulator in atherosclerosis? *J Cell Physiol*. 2018;234(3):1-11.
- Jim EL. Metabolisme lipoprotein. *J Biomed*. 2013(5):149-56.
- Xu W. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a promising therapeutic target for cardiovascular diseases. *Enzym Eng*. 2016;05(03):1-2.
- Lin X. Biomedicine & pharmacotherapy role of PCSK9 in lipid metabolism and atherosclerosis. *Biomed Pharmacother*. 2018;104:36-44.
- Camille B. Analysis of the association between PCSK9 levels plasma lipid levels cameroonians with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2018;67(1):1.
- Schlegel V, Treuner-kaueroff T, Seehofer D, Berg T, Becker S, Ceglarek U, et al. Low PCSK9 levels are correlated with mortality in patients with end-stage liver disease. *PLoS ONE*. 2017;12(7):1-10.
- Brouwers MCGJ, Troutt JS, van Greevenbroek MMJ, Ferreira I, Feskens EJ, van der Kallen CJH, et al. Plasma proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is not altered in subjects with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus, but its relationship with non-HDL cholesterol and apolipoprotein B may be modified by type 2 diabetes mellitus: the CODAM study.

Atherosclerosis. 2011;217(1):263–7.

40. Levenson A. Obesity and Type 2 Diabetes are Associated with Elevated PCSK9 Levels in Young Women. HHS public access. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):755–60.
41. Filippatos TD, Filippas-ntekouan S, Pappa E, Panagiotopoulou T, Tsimihodimos V, Elisaf MS, et al. PCSK9 and carbohydrate metabolism: A double-edged sword. *World J Diabetes*. 2017;8(7):311–6.
42. Lee CJ, Lee Y, Park SW, Kim KJ, Park S, Youn J, et al. Association of serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with carotid intima media thickness in hypertensive subjects. *Metabolism*. 2013;62(6):845–50.
43. Shapiro MD, Fazio S. PCSK9 and Atherosclerosis - Lipids and Beyond. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(5):462–72.
44. Ma J, Shuai H, Xiao J. Value of serum PCSK9 for evaluating the severity in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. *JHMC*. 2017;23(3):40–3.
45. Leander K, Mälarstig A, Hooft FM Van, Öhrvik J, Hamsten A, Faire UD. Circulating PCSK9 predicts future risk of cardiovascular events independently of established risk factors. *Circulation*. 2016;133(13):1230–9.
46. Xie W, Liu J, Wang W, Wang M, Qi Y, Zhao F, et al. Association between plasma PCSK9 levels and 10-year progression of carotid atherosclerosis beyond LDL-C: A cohort study. *Int J Cardiol*. 2016;215:293–8.
47. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-garcia HM, Boersma E, Geuns R Van, Serruys PW, et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2016;248:117–22.
48. Papageorgiou N, Briasoulis A, Androulakis E. Imaging Subclinical Atherosclerosis: Where Do We Stand? *Curr Cardiol Rev*. 2017;13(1):47–55.
49. Kastelein JJP, Groot E De. Ultrasound imaging techniques for the evaluation of cardiovascular therapies. *Eur Heart J*. 2008;29(7):849–58

6-30-2021

Controlled Blood Pressure Factors in Hypertension Patients at Arifin Achmad Hospital, Riau Province: Cross Sectional Study

Dimas Pramita Nugraha

Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, dr_dimas_nugraha@yahoo.com

Eka Bebasari

Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Riau

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Nugraha, Dimas Pramita and Bebasari, Eka (2021) "Controlled Blood Pressure Factors in Hypertension Patients at Arifin Achmad Hospital, Riau Province: Cross Sectional Study," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 2, Article 11.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i2.571

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss2/11>

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.

Faktor Tekanan Darah yang Terkendali pada Pasien Hipertensi di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau: Studi Potong Lintang

Controlled Blood Pressure Factors in Hypertension Patients at Arifin Achmad Hospital, Riau Province: Cross Sectional Study

Dimas Pramita Nugraha¹, Eka Bebasari²

¹Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Riau

²Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Riau

Korespondensi:

Dimas Pramita Nugraha. Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru. Email: dr_dimas_nugraha@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Hipertensi adalah penyakit kronis yang menyebabkan 1 dari setiap 7 kematian. Tekanan darah yang terkontrol akan mengurangi komplikasi hipertensi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor-faktor yang memengaruhi tekanan darah terkendali.

Metode. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode observasional dengan desain studi potong lintang untuk menganalisis faktor tekanan darah yang terkendali. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien hipertensi di poliklinik penyakit dalam RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Teknik pengambilan sampel menggunakan metode *accidental sampling*. Faktor tingkat kepatuhan pasien diukur menggunakan kuesioner *Morisky medication adherence scale-8* (MMAS-8). Faktor tingkat stres diukur dengan menggunakan kuesioner DASS-42. Faktor dukungan keluarga dinilai menggunakan kuesioner dukungan keluarga yang mengacu pada Friedman dan House, sedangkan data tingkat pengetahuan tentang hipertensi dikumpulkan dengan menggunakan kuesioner adopsi Guttman. Analisis data dilakukan dengan uji chi-square dan regresi logistik.

Hasil. Hasil penelitian menunjukkan hanya 16,7% dari 96 responden yang mengontrol tekanan darah. Pada pasien dengan tekanan darah terkendali, faktor golongan antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah *calcium channel blocker* (18,6%, $RP=0,73$, $p=0,51$), faktor monoterapi antihipertensi (21,7%, $RP=2,17$, $p=0,15$), faktor tingkat pengetahuan tinggi (21,3%, $RP=2,11$, $p=0,16$), faktor kepatuhan baik (22,1%, $RP=6,18$, $p=0,14$), faktor stres normal (16,2%, $RP=3,78$, $p=1,00$), dan dukungan keluarga yang tinggi (23,2%, $RP=10,8$, $p=0,053$).

Simpulan. Pada penelitian ini tidak didapatkan faktor yang dapat menjadi prediktor tekanan darah yang terkendali di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

Kata Kunci: Faktor tekanan darah yang terkendali, hipertensi

ABSTRACT

Introduction. Hypertension is a chronic disease that causes 1 in every 7 deaths. Controlled blood pressure will reduce the complication of hypertension. The aim of this study was to determine the factors that influence controlled blood pressure.

Methods. This research was conducted by using an observational method with a cross-sectional study design to analyze factors for controlled blood pressure. The population of this research was all of the hypertension patients at the internal medicine polyclinic in Arifin Achmad Hospital Riau Province. The sample was selected using accidental sampling method. Patient adherence level factor was measured using the *Morisky medication adherence scale-8* (MMAS-8) questionnaire. The stress level factor was measured using the DASS-42 questionnaire. The family support factor was assessed using a family support questionnaire that refers to Friedman and House, while the level of knowledge was measured with the Guttman adoption questionnaire. Data analysis was performed by using chi-square and logistic regression tests.

Results. From the analysis, it showed that only 16.7% of 96 respondents had controlled blood pressure. In patients with controlled blood pressure, the most common antihypertensive group factor used was *calcium channel blocker* (18.6%, $RP=0.73$, $p=0.51$), antihypertensive monotherapy factor (21.7%, $RP=2.17$, $p=0.15$), high knowledge level factor (21.3%, $RP=2.11$, $p=0.16$), good adherence factor (22.1%, $RP=6.18$, $p=0.14$), normal stress factor (16.2%, $RP=3.78$, $p=1.00$), and high family support (23.2%, $RP=10.8$, $p=0.053$).

Conclusion. In this study, there were no factors that could be predictors of controlled blood pressure at Arifin Achmad Hospital Riau Province.

Keywords: Controlled blood pressure factor, hypertension

PENDAHULUAN

Hipertensi merupakan penyakit kronis yang menjadi penyebab 1 dari setiap 7 kematian selain juga menyebabkan kerusakan jantung, mata, otak, dan ginjal. Diperkirakan pada tahun 2025 akan ada sekitar 1,5 miliar penderita hipertensi diseluruh dunia.¹

Masyarakat Riau yang memiliki karakteristik penduduknya sebagian besar adalah suku Melayu menghadapi tantangan kesehatan yang cukup besar. Profil kesehatan Provinsi Riau tahun 2010 menunjukkan hipertensi sebagai penyakit yang prevalensinya urutan terbanyak ketiga pada pasien rawat jalan di rumah sakit (9,4%), sesudah infeksi saluran nafas atas (18,1%), dan dispepsia (15%). Sedangkan pada pasien rawat jalan hipertensi berada pada urutan kedua terbanyak (11,6%) sesudah dispepsia (15,2%).^{1,2}

Tekanan darah yang tidak terkontrol merupakan faktor risiko untuk terjadinya penyakit jantung koroner, gagal jantung, *stroke*, dan gagal ginjal. Pengendalian tekanan darah pada pasien hipertensi dengan komorbid, seperti hipertensi disertai diabetes melitus, hipertensi dengan gagal ginjal kronis, tentunya memerlukan pendekatan yang lebih komprehensif. Manajemen terapi dalam menurunkan tekanan darah yang efektif akan menurunkan risiko kematian maupun insiden yang tidak fatal.^{3,4}

Faktor prediktor tekanan darah yang terkontrol bervariasi. Berbagai macam faktor berhubungan dengan rendahnya pengendalian tekanan darah, di antaranya faktor obat seperti golongan antihipertensi yang digunakan, monoterapi atau terapi kombinasi, faktor kepatuhan (*compliance*) penggunaan antihipertensi, faktor motivasi dan dukungan keluarga, faktor tingkat pengetahuan pasien, tingkat stres, faktor kebiasaan, dan nutrisi.^{4,5} Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor-faktor yang memengaruhi tekanan darah terkontrol di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dengan menggunakan kuesioner dan data rekam medis di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Arifin Achmad, Riau. Teknik pengambilan sampel penelitian ini menggunakan *accidental sampling* sehingga tercapai sampel minimal yang diperlukan adalah 88 sampel, namun untuk menghindari drop out maka ditambahkan 10% sehingga jumlah sampel menjadi 96. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien rawat jalan yang didiagnosis menderita hipertensi, tanpa komorbid dan sudah menggunakan antihipertensi minimal 6 bulan sebelumnya dengan kriteria

eksklusi adalah pasien hipertensi dengan kehamilan.

Pada penelitian ini variabel bebas adalah golongan antihipertensi, jenis terapi (monoterapi dan kombinasi), tingkat pengetahuan, tingkat kepatuhan penggunaan obat, dukungan keluarga, dan tingkat stres. Tingkat kepatuhan pasien diukur dengan menggunakan kuesioner *Morisky medication adherence scale-8* (MMAS-8). Pasien dianggap memiliki kepatuhan yang baik jika memiliki nilai 6-8 dan dianggap memiliki kepatuhan buruk jika memiliki nilai <6.⁶ Tingkat stres diukur dengan menggunakan kuesioner *depression anxiety stress scales* (DASS-42), melalui pertanyaan yang berkaitan dengan skala stres. Pasien dikatakan tidak stres (normal) jika memiliki nilai 0-14, dan dikatakan stres jika memiliki nilai >14.⁷ Data dukungan keluarga dinilai dengan menggunakan kuesioner dukungan keluarga yang mengacu pada Friedman dan House, pasien dikatakan memiliki dukungan keluarga yang tinggi jika skornya 41-80 dan dikatakan dukungan keluarga yang rendah jika skor <41.⁸ Tingkat pengetahuan tentang hipertensi diambil dengan menggunakan kuesioner adopsi Guttman, pasien dikatakan memiliki tingkat pengetahuan yang baik jika nilainya 41-100, dan memiliki pengetahuan yang tidak baik jika nilai <41.⁹ Data lainnya diambil dengan menggunakan rekam medis pasien. Variabel dependen adalah tekanan darah yang terkontrol dengan melihat tekanan darah pasien (<140/90 mmHg untuk responden usia <60 tahun dan <150/90 mmHg untuk usia ≥ 60 tahun).¹⁰ Analisis data dilakukan dengan menggunakan uji *chi square* dan regresi logistik.

HASIL

Hasil penelitian (Tabel 1) menunjukkan bahwa dari 96 subjek penelitian, sebagian besar berusia ≥60 tahun (61,5%) dengan proporsi jumlah wanita sebanding dengan pria. Golongan antihipertensi yang paling banyak digunakan oleh pasien adalah golongan *calcium channel blocker* (CCB), diikuti oleh *angiotensin II receptor blocker* (ARB), *ACE inhibitor*, *beta blocker*, dan diuretik. Umumnya, pasien mendapatkan monoterapi antihipertensi.

Tabel 1 juga menunjukkan bahwa tingkat pengetahuan pasien tentang hipertensi sebagian besar tinggi (63,5%), namun tingkat kepatuhan penggunaan obat sebanding antara tingkat kepatuhan tinggi dengan tingkat kepatuhan yang rendah. Tingkat stres pasien sebagian besar normal (70,8%), hal ini sesuai dengan dukungan keluarga yang cukup tinggi (58,3%).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Jumlah N= 96, n (%)
Usia :	
≥60 tahun	59 (61,5)
<60 tahun	37 (38,5)
Jenis kelamin :	
Wanita	54 (56,2)
Pria	42 (43,8)
Golongan antihipertensi ^a	
ACE inhibitor	19 (19,8)
ARB	27 (28,1)
Beta blocker	19 (19,8)
CCB	59 (61,5)
Diuretik	13 (13,5)
Jenis terapi	
Monoterapi	60 (62,5)
Kombinasi	36 (37,5)
Tingkat pengetahuan ^b	
Baik	61 (63,5)
Tidak baik	35 (36,5)
Tingkat kepatuhan penggunaan obat ^c	
Baik	50 (52,1)
Buruk	46 (47,9)
Stres ^d	
Tidak stres	68 (70,8)
Stres	28 (29,2)
Dukungan keluarga ^e	
Tinggi	56 (58,3)
Rendah	40 (41,7)

^amonoterapi dan kombinasi; ^bdiukur dengan menggunakan kuesioner Guttman[®]; ^cdiukur dengan menggunakan kuesioner MMAS-8[®]; ^ddiukur dengan menggunakan kuesioner DASS-42[®]; ^eberdasarkan skor Friedman dan House[®]; ACE=angiotensin converting enzim inhibitor; CCB=calcium channel blocker, ARB= angiotensin II receptor blocker

Pada penelitian ini hanya 16,7% dari 96 responden yang memiliki tekanan darah yang terkendali. Tabel 2 menunjukkan hasil analisis bivariat faktor-faktor yang berhubungan dengan tekanan darah yang terkendali. Golongan *calcium channel blocker* (18,6%) relatif lebih terkendali dibandingkan golongan antihipertensi yang lain. Pasien yang menggunakan monoterapi lebih terkendali dibandingkan yang menggunakan kombinasi. Pasien dengan tingkat pengetahuan tentang hipertensi yang tinggi ternyata lebih terkendali tekanan darahnya dibandingkan yang tingkat pengetahuannya rendah.

Tabel 2 juga menunjukkan bahwa pasien yang memiliki kepatuhan penggunaan obat yang tinggi memiliki tekanan darah yang lebih terkendali dibandingkan pasien yang kepatuhannya rendah. Kemudian, pasien yang tidak stres menunjukkan lebih terkendali tekanan darahnya

dibandingkan yang mengalami stres. Demikian juga pasien dengan dukungan keluarga yang tinggi cenderung, memiliki tekanan darah yang terkendali. Hasil analisis bivariat selanjutnya diikutsertakan dalam analisis regresi logistik multivariat untuk menentukan faktor prediktor tekanan darah yang terkendali pada penggunaan antihipertensi dengan syarat nilai $p < 0,25$. Hasil analisis multivariat ini ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 2. Faktor-faktor tekanan darah yang terkendali

Karakteristik	Terkendali (N= 16), n (%)	Tidak terkendali (N= 80), n (%)	Nilai p	PR (IK 95%)
Golongan antihipertensi ^a				
ACE inhibitor	0 (0)	19 (100)		Ref
ARB	4 (14,8)	23 (85,2)	0,76	1,17 (0,42-3,32)
Beta blocker	2 (10,5)	17 (89,5)	0,42	1,73 (0,43-6,96)
CCB	11 (18,6)	48 (81,4)	0,51	0,73 (0,27-1,92)
Diuretik	2 (15,4)	11 (84,6)	0,89	1,09 (0,28-4,27)
Jenis terapi				
Monoterapi	13 (21,7)	47 (78,3)		Ref
Kombinasi	3 (8,3)	33 (88,5)	0,15	2,17 (0,79-8,51)
Tingkat pengetahuan ^b				
Tinggi	13 (21,3)	48 (78,7)		Ref
Rendah	3 (8,6)	32 (91,4)	0,16	2,11 (0,76-8,13)
Tingkat kepatuhan ^c				
Tinggi	11 (22,1)	39 (77,9)		ref
Rendah	5 (10,9)	41 (89,1)	0,14	6,18 (0,76-5,38)
Stres ^d				
Normal	11 (16,2)	57 (83,8)		ref
Stres	5 (17,1)	23 (90,9)	1,00	3,78 (0,35-2,37)
Dukungan keluarga ^e				
Tinggi	13 (23,2)	43 (76,8)		ref
Rendah	3 (7,5)	37 (92,5)	0,053	10,8 (0,94-10,15)

^amonoterapi dan kombinasi; ^bdiukur dengan menggunakan kuesioner Guttman[®]; ^cdiukur dengan menggunakan kuesioner MMAS-8[®]; ^ddiukur dengan menggunakan kuesioner DASS-42[®]; ^eberdasarkan skor Friedman dan House[®]; ACE=angiotensin converting enzim inhibitor; CCB=calcium channel blocker, ARB= angiotensin II receptor blocker; PR=prevalence ratio; ref=reference.

Tabel 3. Analisis multivariat faktor tekanan darah yang terkendali

Variabel	Prevalence ratio (IK 95%)	Nilai p
Dukungan Keluarga	0,27 (0,70-1,04)	0,056

DISKUSI

Hasil penelitian menunjukkan karakteristik sebagian besar pasien berumur ≥ 60 tahun (Tabel 1). Hasil ini tidak berbeda jauh dengan penelitian Fikriana¹² yang menunjukkan bahwa sebagian besar pasien hipertensi berusia >51 tahun. Penurunan kelenturan pembuluh darah sejalan dengan adanya penambahan usia, sehingga semakin tua kecenderungan untuk terjadinya hipertensi meningkat.

Sebagian besar pasien menggunakan antihipertensi golongan *calcium channel blocker*. Hasil ini berbeda dengan penelitian Bulatova, dkk.¹² di Jordania yang menunjukkan bahwa beta *blocker* merupakan golongan antihipertensi yang paling banyak digunakan. Sedangkan penelitian Ma, dkk.¹³ di Amerika Serikat menunjukkan *thiazide* diuretik merupakan golongan antihipertensi yang paling banyak digunakan.

Jenis terapi yang paling banyak digunakan pada subjek penelitian ini adalah monoterapi antihipertensi. Hasil ini sama seperti penelitian Wang, dkk.¹⁴ tetapi berbeda dengan yang didapatkan oleh Ma, dkk.¹³ pada studinya yang menunjukkan bahwa pasien banyak menggunakan kombinasi antihipertensi. Sedangkan untuk tingkat pengetahuan, sebagian besar pasien memiliki pengetahuan yang tinggi tentang hipertensi, yang mana hasil ini berbeda dengan yang didapatkan oleh Wang, dkk.¹⁴ di China yang menunjukkan bahwa sebagian besar pasien memiliki pengetahuan yang rendah tentang hipertensi.

Tingkat kepatuhan penggunaan obat pada penelitian ini relatif masih kurang baik, kondisi ini tidak jauh berbeda seperti studi Wang, dkk.¹⁴ di China. Demikian juga jika kita bandingkan dengan negara maju, menurut studi Simon, dkk.¹⁵ tingkat kepatuhan penggunaan obat antihipertensi di negara maju seperti wilayah Eropa dan Amerika masih belum baik yaitu berkisar antara 34-78%.

Tingkat stres dan dukungan keluarga sebagian besar normal dan baik, hal ini sangat baik untuk membantu pengendalian tekanan darah. Pada saat stres, pengeluaran katekolamin meningkat, menyebabkan jantung bekerja lebih kuat, ritme jantung cenderung tidak teratur, dan meningkatkan tekanan darah. Apabila stres berkepanjangan, maka dapat berakibat pada tekanan darah yang menetap tinggi.¹⁶

Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan golongan antihipertensi *calcium channel blocker* (CCB) memiliki tekanan darah yang terkendali dibandingkan yang menggunakan antihipertensi yang lain walaupun hubungan tersebut tidak signifikan secara statistik (Tabel 2). Hasil ini bervariasi di berbagai tempat,

sebagai contoh di Jordania menurut Bulotova, dkk.¹², ARB merupakan antihipertensi yang menunjukkan pengendalian yang lebih baik.

Berdasarkan hasil penelitian ini, diketahui bahwa pasien yang menggunakan monoterapi antihipertensi cenderung lebih terkendali tekanan darahnya dibandingkan yang menggunakan terapi kombinasi ($p>0,05$) (Tabel 2). Hasil ini berbeda dengan yang didapatkan Hashmi, dkk.¹⁷ di Pakistan. Namun menurut Iskedjian, dkk.¹⁸, dari 8 studi meta-analisis menunjukkan pasien yang menggunakan monoterapi lebih patuh minum obat sehingga lebih terkendali tekanan darahnya.

Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang memiliki pengetahuan tentang hipertensi yang tinggi cenderung tekanan darahnya lebih terkendali walaupun tidak bermakna secara statistik ($p>0,05$) (Tabel 2). Hasil ini sesuai dengan studi Kilic, dkk.¹⁹ di Turki yang melaporkan bahwa terdapat hubungan yang positif antara pengetahuan pasien tentang hipertensi yang baik dengan tekanan darah yang terkendali. Namun pada penelitian Kilic, dkk.¹⁹, sebagian besar pasien memiliki pengetahuan terhadap hipertensi yang kurang baik.

Pasien dengan kepatuhan penggunaan obat antihipertensi yang tinggi menunjukkan lebih terkendali tekanan darahnya dibandingkan pasien dengan kepatuhan yang rendah, meskipun hubungan tersebut tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$) (Tabel 2). Buruknya kepatuhan penggunaan obat antihipertensi menjadi salah satu penyebab utama tidak terkendalinya tekanan darah. Hoer, dkk.²⁰ mengatakan bahwa rendahnya kepatuhan terhadap terapi hipertensi menjadi penyebab utama tidak terkendalinya tekanan darah. Padahal, tekanan darah yang tidak terkendali merupakan faktor risiko untuk terjadinya penyakit jantung koroner, gagal jantung, *stroke*, dan gagal ginjal.

Pada penelitian ini, pasien dengan tingkat stres yang normal cenderung lebih terkendali tekanan darahnya dibandingkan dengan pasien yang mengalami stres ($p>0,05$). Manajemen stres dan teknik relaksasi menunjukkan dapat menurunkan tekanan darah sistolik 10-15 mmHg dan tekanan darah diastolik 5-10 mmHg. Namun, data ini bervariasi dan sangat tergantung bagaimana hubungan dokter-pasien.^{16,21}

Pasien dengan dukungan keluarga yang tinggi menunjukkan tekanan darah yang lebih terkendali dibandingkan pasien dengan dukungan keluarga yang rendah, walaupun tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$). Hal ini kemungkinan disebabkan karena pasien yang mendapat dukungan keluarga yang baik, mendapat dukungan untuk lebih patuh dalam menjalankan terapi

yang diperintahkan oleh dokter. Sebagai contoh, pasien akan selalu mengingatkan oleh keluarganya agar tidak lupa minum obat atau diantar secara rutin ke dokternya untuk mengambil obat setiap bulannya.²²

Proporsi pasien dengan tekanan darah yang terkendali relatif masih rendah, yaitu 16,7%. Hasil ini jika kita bandingkan dengan negara lain tidak jauh berbeda. Di Amerika dan Eropa tidak lebih dari 30% pasien hipertensi yang menggunakan antihipertensi memiliki tekanan darah yang terkendali. Rendahnya pasien dengan tekanan darah yang terkendali pada penelitian ini kemungkinan dipengaruhi berbagai faktor, salah satu faktor yang penting dan perlu diperhatikan adalah kepatuhan penggunaan obat antihipertensi yang relatif masih kurang baik, serta faktor dukungan keluarga. Faktor lain yang diteliti yaitu tingkat pengetahuan yang relatif baik dan tingkat stres yang normal menunjukkan tidak berkorelasi secara statistik dengan pengendalian tekanan darah.

Pada penelitian tidak ada faktor yang dapat menjadi prediktor tekanan darah terkendali pada pasien hipertensi di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau. Berbagai macam faktor berhubungan dengan buruknya pengendalian tekanan darah. Faktor tersebut bervariasi antara satu studi dengan studi yang lainnya.^{14,22} Keterbatasan penelitian ini yaitu tidak menilai faktor gaya hidup yang tidak sehat seperti *sedentary life*, merokok, dan pola makan yang tidak baik.

SIMPULAN

Pada penelitian ini tidak didapatkan faktor yang dapat menjadi prediktor tekanan darah yang terkendali pada pasien hipertensi di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Data and statistics Hypertension [Internet]. Geneva: WHO [accessed 26 July 2009]. Available from: http://www.who.int/topics/cardiovascular_diseases/en/.
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan Propinsi Riau 2012 [Internet]. Jakarta: Depkes RI [accessed 28 January 2016]. Available from: <http://www.depkes.go.id>.
3. Nugraha DP, Dwprahasto I, dan At Thobari J. Compliance pengguna antihipertensi di RSUD DR. Sardjito Yogyakarta. Jurnal Ilmu Kedokteran. 2014(8):70-5.
4. Howland RD, Mycek MJ. Lippincott's illustrated reviews: pharmacology, third edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
5. National High Blood Pressure Education Program. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004.
6. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008;10(5):348-54.
7. Basha E, Kaya M. Depression, anxiety and stress scale (DASS): the study of validity and reliability. Univers J Educ Res. 2016;4(12):2701-5.

8. Costa RDS, Nogueira LT. Family support in the control of hypertension. Rev Lat Am Enfermagem. 2008. 16 (5):871-76
9. Wulansari J, Ichsan B, Usdiana D. Hubungan pengetahuan tentang hipertensi dengan pengendalian tekanan darah pada pasien hipertensi di poliklinik penyakit dalam RSUD DR. Moewardi Surakarta. Biomedika. 2013;5(1):21.
10. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-20.
11. Fikriana R. Faktor-faktor yang diduga menjadi prediktor terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik pada penderita hipertensi. Mesencephalon J Kesehatan. 2016;2(4):285-91.
12. Bulatova NR, Yousef AM, Aburuz SD, and Farha RA. Hypertension management and factors associated with blood pressure control in Jordanian patients attending cardiology clinic. Trop J Pharm Res. 2013;12(5):827.
13. Ma J, Stafford RS. Screening, treatment, and control of hypertension in US private physician offices, 2003–2004. Hypertension. 2008;51:1275-81.
14. Wang YB, Kong DG, Ma LL, Wang LX. Patient related factors for optimal blood pressure control in patients with hypertension. African Health Sci. 2013;13(3):579 – 83.
15. Simon NF, Bennet K, Feely J. A review of studies of adherence with antihypertensive drugs using prescription databases. Ther Clin Risk Manag. 2005;1(2):93–106.
16. Parati G, Omboni S, Compare A, Grossi E, Callus E, Venco A, et al. Blood pressure control and treatment adherence in hypertensive patient with metabolic syndrome :protocol of a randomized controlled study based on home blood pressure telemonitoring vs conventional management and assessment of psychological determinant of adherence (TELEBPMET STUDY). Trial. 2013;14:22.
17. Hashmi SK, Afridi MB, Abbas K, Sajwani RA, Saleheen D, Frossard PM, et al. Factors associated with adherence to anti-hypertensive treatment in Pakistan. Plos ONE. 2007;2(3):1-8
18. Iskadjian M, Einarson TR, MacKeigan LD. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta-analysis. Clin Ther. 2002;24:302–16.
19. Kilic M, Uzuncakmak T, Ede H. The effect of knowledge about hypertension on the control of high blood pressure. Int J Cardiovasc Acad. 2016;2(1):27–32.
20. Hoer A, Gothe H, Schiffhorst G, Vincze G, and Hausler B. Persistence and adherence with antihypertensive drug therapy in a German sickness fund population. J Hum Hypertens. 2007;21:744-6.
21. Zipes D, Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 8th ed. Amsterdam: Elsevier; 2007.
22. Oluwaseun SO, Sunday OM, Sogunle PT. Blood pressure (BP) and perceived family support in patients with essential hypertension seen at primary care clinic in Western Nigeria. J Family Med Prim Care. 2016;5(3):569-75.

6-30-2021

Proportion of Pre-dialysis Prolonged QT Dispersion in TwiceWeekly Chronic Hemodialysis Patients and Its Associated Factors

Arief Pattiiha

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Muhammad Yamin

Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, muhyam511@gmail.com

Aida Lydia

Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Murdani Abdullah

Unit Epidemiologi Klinik, Departemen 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

Pattiiha, Arief; Yamin, Muhammad; Lydia, Aida; and Abdullah, Murdani (2021) "Proportion of Pre-dialysis Prolonged QT Dispersion in TwiceWeekly Chronic Hemodialysis Patients and Its Associated Factors," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 2, Article 12.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i2.573

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss2/12>

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.

Proporsi Pemanjangan Dispersi QT Predialisis pada Pasien Hemodialisis Kronik Dua Kali Seminggu dan Faktor-Faktor yang Berhubungan

Proportion of Pre-dialysis Prolonged QT Dispersion in Twice-Weekly Chronic Hemodialysis Patients and Its Associated Factors

Arief Pattiha¹, Muhammad Yamin², Aida Lydia³, Murdani Abdullah⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Muhammad Yamin, Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jl. Diponegoro No. 71, Jakarta, 10340, Indonesia. Email: muhyam511@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama mortalitas pada pasien penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) yang menjalani hemodialisis (HD). Penyebab penyakit kardiovaskular pada PGTA bersifat multifaktorial. Aritmia ventrikel telah terbukti sebagai penyebab utama kematian mendadak pasien HD. Salah satu parameter untuk menilai risiko aritmia pada pasien HD adalah dengan melihat dispersi QT dari pemeriksaan elektrokardiografi (EKG). Studi ini dilakukan untuk mengetahui proporsi pemanjangan dispersi QT predialisis pada pasien HD kronik dua kali seminggu dan faktor-faktor yang berhubungan.

Metode. Studi potong lintang dilakukan pada pasien HD berusia ≥ 18 tahun dan durasi HD ≥ 3 bulan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo periode Mei – Juni 2019. Pemeriksaan EKG, ekokardiografi, dan pengambilan sampel darah dilakukan sebelum sesi HD. Analisis bivariat dilakukan dengan uji *Chi-square* dan *Fisher's exact*, dilanjutkan analisis multivariat dengan regresi logistik terhadap variabel bermakna.

Hasil. Dari total 142 subjek, didapatkan usia rerata subjek 49 (simpang baku [SB] 15) tahun. Pemanjangan dispersi QT didapatkan pada 51 subjek (35,9%). Hasil analisis multivariat menunjukkan pemanjangan dispersi QT berhubungan signifikan dengan disfungsi sistolik (PR=1,875 (IK95% 1,234-2,848); $p=0,006$) dan hipertrofi ventrikel kiri (PR=2,361 (IK95% 1,032-5,403); $p=0,019$). Adapun usia, diabetes melitus, hipokalemia, hipomagnesemia, dan disfungsi diastolik tidak berhubungan secara signifikan dengan pemanjangan dispersi QT ($p>0,05$).

Simpulan. Proporsi pemanjangan dispersi QT predialisis pasien HD kronik dua kali seminggu di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo yaitu 35,9% dan berhubungan dengan disfungsi sistolik dan hipertrofi ventrikel kiri.

Kata Kunci: Dispersi QT, elektrokardiografi, ekokardiografi, hemodialisis

ABSTRACT

Introduction. Cardiovascular disease (CVD) is the common cause of mortality in end-stage renal disease (ESRD) patients undergoing hemodialysis (HD). Causes of CVD in ESRD patients are multifactorial. Ventricular arrhythmia is known as the leading cause of sudden death in dialysis patients. QT dispersion, which is measured from electrocardiography (ECG), is known as one of the parameters to assess the risk of arrhythmia in HD patients. This study aimed to determine the proportion of pre-dialysis prolonged QT dispersion in chronic twice-weekly HD patients and the associated factors.

Methods. A cross-sectional study was conducted among HD patients age ≥ 18 years with dialysis duration of at least three months in Cipto Mangunkusumo Hospital during May–June 2019. Electrocardiography, echocardiography, and blood samples were taken before the dialysis session. Bivariate analysis using *Chi-square* and *Fisher's exact* test was performed on each variable. Significant results were further analysed using logistic regression.

Results. A total of 142 subjects were included in this study. The mean age of subjects was 49 (standard deviation [SD] 15) years. Prolonged QT dispersion was found in 51 subjects (35.9%). Multivariate analysis showed prolonged QT dispersion was significantly correlated with systolic dysfunction (PR=1.875 (CI 95% 1.234-2.848); $p=0.006$) and left ventricle hypertrophy (PR=2.361 (CI 95% 1.032-5.403); $p=0.019$). Age, diabetes mellitus, hypokalemia,

hypomagnesemia, and diastolic dysfunction were not significantly correlated with QT dispersion ($p > 0.05$).
Conclusion. The proportion of pre-dialysis prolonged QT dispersion in twice-weekly chronic hemodialysis patients in RSCM is 35.9% and associated with systolic dysfunction and left ventricle hypertrophy.

Keywords: QT Dispersion, Electrocardiography, Echocardiography, Hemodialysis.

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat dan prognosis yang buruk.¹ Penyakit ginjal kronik bersifat progresif dan berujung pada penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) yang memerlukan terapi pengganti ginjal, yaitu dialisis atau transplantasi ginjal.² Di Amerika Serikat, Australia, maupun di Indonesia, penyakit kardiovaskular diketahui sebagai penyebab kematian terbanyak pada pasien PGTA yang menjalani hemodialisis (HD).^{3,4,5} Aritmia ventrikel diketahui sebagai penyebab utama kematian mendadak pada pasien HD. Terjadinya aritmia dipengaruhi interaksi beberapa faktor, yaitu gangguan sistem otonom, abnormalitas struktur dan metabolisme otot ventrikel, serta gangguan konduksi akibat fibrosis miokard. Selain itu, proses dialisis juga dapat memicu takiaritmia fatal oleh karena terjadi perpindahan mendadak elektrolit dan volume cairan.⁶

Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) 2015 merekomendasikan HD untuk dilakukan tiga kali per minggu atau lebih dengan waktu minimal 4 jam per sesi atau 12 jam per minggu.⁷ Di Indonesia, sebagian besar pasien menjalani HD dua kali per minggu selama 5 jam per sesi atau 10 jam per minggu, sehingga penambahan berat badan interdialitik, volume ultrafiltrasi, dan laju ultrafiltrasi menjadi lebih besar dari anjuran. Volume ultrafiltrasi yang lebih besar menyebabkan depleksi cairan, elektrolit, dan hipovolemia yang berakibat pada hipoperfusi koroner.⁸ Oleh karena itu, risiko terjadinya aritmia lebih besar sehingga diperlukan upaya identifikasi parameter yang bisa menilai risiko aritmia pasien HD dan mampu laksana di seluruh fasilitas layanan kesehatan penyelenggara dialisis.

Penilaian QT terkoreksi (*corrected QT* – QTc) dan dispersi QT menggunakan mesin eletrokardiogram (EKG) merupakan metode non-invasif yang mudah digunakan. Dispersi QT merupakan selisih antara interval QT terlama dan terpendek pada 12 sadapan EKG lengkap ($\text{dispersi QT} = \text{QT}_{\text{maks}} - \text{QT}_{\text{min}}$), sedangkan dispersi QTc dihitung sebagai dispersi QT yang dikoreksi detak jantung menggunakan rumus Bazett ($\text{QTc} / \sqrt{\text{RR}}$, dengan RR adalah interval RR dalam detik).^{9,10} Rentang normal untuk dispersi QT yaitu 40-50 mdet, maksimum 65 mdet.¹¹ Risiko aritmia ventrikel atau kematian mendadak tampak pada pasien dengan dispersi QT >65 mdet.^{9,12,13}

Saat ini, penelitian mengenai dispersi dan interval QT pada pasien PGTA di Indonesia masih terbatas, sementara dispersi QT bisa dijadikan prediktor aritmia atau kematian mendadak pasien dialisis. Beberapa penelitian di luar negeri telah melihat pengaruh perubahan elektrolit terhadap dispersi QT pada pasien HD kronik, namun karena karakteristik pasien HD kronik di Indonesia berbeda dengan di luar negeri sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut di Indonesia. Untuk itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui proporsi pemanjangan dispersi QT pada pasien HD kronik dua kali seminggu di RSCM dan faktor-faktor yang berhubungan. Diharapkan hasil penelitian ini dapat bermanfaat untuk pemantauan risiko penyakit kardiovaskular terutama kematian mendadak dan aritmia pada pasien HD.

METODE

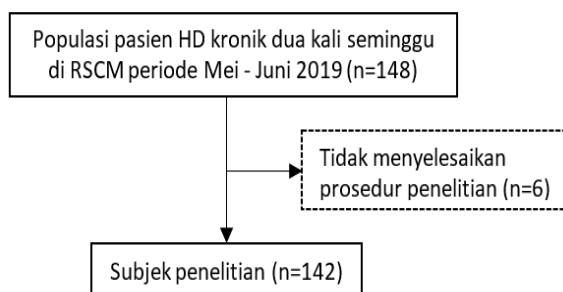
Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang dilaksanakan di Divisi Kardiologi dan Divisi Ginjal-Hipertensi Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta pada bulan Mei–Juni 2019. Pengambilan sampel dilakukan di ruang HD menggunakan metode konsekutif dengan kriteria inklusi sampel adalah pasien PGTA yang menjalani HD dua kali seminggu selama minimal tiga bulan di ruang HD RSCM, berusia ≥ 18 tahun, tidak sedang menjalani rawat inap dengan kondisi yang bisa memengaruhi kadar elektrolit, tidak mengalami sindrom koroner akut dan gagal jantung akut dalam tiga bulan terakhir, tidak sedang hamil atau menyusui, serta bersedia turut serta dalam penelitian. Subjek yang terpilih selanjutnya dilakukan pemeriksaan EKG, ekokardiografi, serta pengambilan sampel darah sebelum sesi HD.

Analisis deskriptif dilakukan untuk melihat karakteristik dasar dan proporsi dispersi QT. Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji *Chi-square* dan *Fisher's exact* dan yang signifikan kemudian dilanjutkan dengan uji multivariat. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 23.

Penelitian ini dilakukan sesuai prinsip dalam deklarasi Helsinki dan *guideline for good clinical practice* dari *ICH tripartite guideline* (ICH-GCP). Penelitian ini telah dinyatakan lolos kaji etik oleh Komisi Etik Penelitian Kedokteran Kesehatan Fakultas Kedokteran Indonesia.

HASIL

Penelitian dilakukan pada 142 pasien yang menjalani HD kronik di RSCM (Gambar 1). Rerata usia subjek didapatkan 49 (simpang baku [SB] 15) tahun dengan proporsi terbanyak kelompok usia ≤ 60 tahun. Subjek jenis kelamin laki-laki dan perempuan tidak berbeda jauh. Seluruh pasien telah menjalani HD regular lebih dari tiga bulan dengan rerata durasi 73 (SB 55) bulan. Riwayat hipertensi (HT) didapatkan pada hampir sebagian besar subjek, yaitu 118 pasien, diabetes melitus (DM) hanya didapatkan pada 40 pasien, sedangkan penyakit jantung koroner hanya pada 28 pasien. Data ekokardiografi menunjukkan sebagian besar subjek mengalami hipertrofi ventrikel kiri (HVK) (Tabel 1). Dari hasil pemeriksaan EKG didapatkan sebanyak 51 orang (35,9%) mengalami pemanjangan dispersi QT (Tabel 2).



Gambar 1. Alur penelitian

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian (n=142)

Karakteristik	Nilai
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	70 (49,3)
Perempuan	72 (50,7)
Usia (tahun), rerata (SB)	49,96 (15,23)
>60 tahun, n (%)	39 (27,4)
≤ 60 tahun, n (%)	103 (72,5)
Lama menjalani HD (bulan), median (rentang)	56 (3-276)
Hipertensi, n (%)	118 (83,1)
Diabetes melitus, n (%)	40 (28,2)
PJK, n (%)	28 (19,7)
Penyebab gagal ginjal, n (%)	
Hipertensi	54 (38)
Diabetes melitus	35 (24,6)
Glomerulonefritis	22 (15)
LVM (gram), median (rentang)	220 (71-546)
Indeks LVM, median (rentang)	138 (53-384)
HVK, n (%)	113 (79,5)

SB = simpang baku; HD = hemodialisis; PJK = penyakit jantung koroner; LVM = *left ventricular mass*; HVK = hipertrofi ventrikel kiri

Tabel 2. Proporsi pasien HD kronik yang mengalami pemanjangan dispersi QT

Pemanjangan dispersi QT	n (%)
Ya	51 (35,9)
Tidak	91 (64,1)

Tabel 3. Hubungan usia, diabetes melitus, hipokalemia, hipomagnesemia, disfungsi sistolik, disfungsi diastolik, dan hipertrofi ventrikel kiridengan pemanjangan dispersi QT

Variabel	Pemanjangan dispersi QT		PR (IK 95%)	Nilai p
	Ya, n (%)	Tidak, n (%)		
Usia				
>60 tahun	15 (38,5)	24 (61,5)	1,100 (0,683-1,772)	0,697
<60 tahun	36 (35,0)	67 (65,0)		
Diabetes melitus				
Ya	14 (35,0)	26 (65,0)	0,965 (0,588-1,582)	0,887
Tidak	37 (36,3)	65 (63,7)		
Hipokalemia				
Ya	5 (50)	5 (50)	1,435 (0,740-2,782)	0,495*
Tidak	46 (34,8)	86 (65,2)		
Hipomagnesemia				
Ya	14 (48,3)	15 (51,7)	1,474 (0,931-2,336)	0,120
Tidak	37 (32,7)	76 (67,3)		
Disfungsi sistolik				
Ya	18 (56,2)	14 (43,8)	1,875 (1,234-2,848)	0,006
Tidak	33 (30,0)	77 (70,0)		
Disfungsi diastolik				
Ya	46 (35,4)	84 (64,6)	0,849 (0,418-1,725)	0,756*
Tidak	5 (41,7)	7 (58,3)		
Hipertrofi ventrikel kiri				
Ya	46 (40,7)	67 (59,3)	2,361 (1,032-5,403)	0,019
Tidak	5 (17,2)	24 (82,8)		

Uji Chi Square; *Uji Fisher Exact

Tabel 4. Hasil analisis multivariat

Variabel	Nilai p	PR (IK 95%)
Disfungsi sistolik	0,018	2,714 (1,184-6,217)
Hipertrofi ventrikel kiri	0,014	4,897 (1,372-17,475)

Analisis bivariat dengan uji *Chi square* dan *Fisher's exact* (Tabel 3) menunjukkan variabel DM, hipokalemia, hipomagnesemia, dan disfungsi diastolik tidak signifikan berhubungan dengan dispersi QT ($p > 0,05$), sedangkan disfungsi sistolik dan HVK menunjukkan hubungan signifikan ($p < 0,005$). Hasil analisis variabel bivariat yang memiliki $p < 0,250$ yaitu variabel hipomagnesia, disfungsi sistolik, dan HVK dimasukkan ke dalam model multivariat. Pada model akhir multivariat diperoleh variabel yang

paling bermakna terhadap pemanjangan dispersi QT pada pasien PGTA adalah disfungsi sistolik dan HVK (Tabel 4).

DISKUSI

Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh HD pada pasien PGTA terhadap dispersi QT. Pada penelitian ini diperoleh proporsi subjek dengan pemanjangan dispersi QT sebanyak 35,9%. Berbagai penelitian sebelumnya menunjukkan pemanjangan interval QT dan dispersi QT pada pasien PGTA yang menjalani HD.

Sebuah studi kohort prospektif dilakukan Baubien, dkk.¹⁴ terhadap 49 subjek yang menjalani HD rutin mendapati pemanjangan dispersi QT pada 23 subjek (46,9%). Dari seluruh subjek yang diteliti, mortalitas dua tahun pertama meningkat signifikan terutama yang terkait dengan kardiovaskular dan kematian mendadak. Adapun pengukuran QT dispersi dari EKG pada penelitian tersebut dilakukan manual sebelum memulai HD.

Penelitian lain oleh Sohal, dkk.¹⁵ menunjukkan pemanjangan dispersi QT predialisis pada 118 (59%) dari 200 subjek PGTA. Lorincz, dkk.¹⁶ meneliti dispersi QT pre dan pasca HD, didapatkan pemanjangan dispersi QT yang berbeda signifikan antara pre dan pasca HD. Pemeriksaan EKG pada studi tersebut dilakukan sebelum dan setelah sesi HD, sedangkan dispersi QT diukur manual oleh satu orang investigator sebanyak dua kali pengukuran.

Pada studi kasus-kontrol oleh Kantarci, dkk.¹⁷ didapatkan peningkatan interval dan dispersi QT signifikan pada kelompok kasus yang menjalani HD dibanding kontrol. Akan tetapi, pengukuran EKG pada studi tersebut dilakukan setelah HD. Hasil serupa oleh Hashemi, dkk.¹⁸ yang mendapatkan peningkatan dispersi QT signifikan pada kelompok kasus yang menjalani HD dibanding kontrol. Pengukuran dispersi QT pada stui tersebut dilakukan secara manual.

Pada studi potong lintang oleh Khaledifar, dkk.¹⁹ terhadap 60 pasien HD, didapatkan proporsi 64,1% dispersi QT dan EKG dilakukan sebelum HD. Penelitian lain oleh Hage, dkk.²⁰ pada 280 pasien PGTA dengan HD rutin, didapatkan pemanjangan interval QT pada 108 (39%) subjek.

Perbedaan proporsi pemanjangan dispersi QT penelitian ini dengan beberapa penelitian sebelumnya kemungkinan disebabkan oleh perbedaan karakteristik subjek. Selain itu, beberapa penelitian tersebut pengukuran dispersi QT masih dilakukan dengan metode penghitungan secara manual, berbeda dengan penelitian ini yang dilakukan secara otomatis.

Usia diketahui berkaitan dengan pemanjangan dispersi QT. Penelitian oleh Yavuz, dkk.²¹ menunjukkan

dispersi QTc memanjang seiring pertambahan usia, kelompok usia >65 tahun (n=79) lebih banyak ditemukan pemanjangan dispersi QT dibanding usia ≤65 tahun (n=67). Penelitian oleh Mangoni, dkk.²² pada 194 subjek sehat juga menunjukkan perbedaan dispersi QT berdasarkan kelompok usia.

Dari penelitian ini tidak dijumpai hubungan signifikan antara usia dengan pemanjangan dispersi QT (PR 1,100 (IK 95% 0,683-1,772); p=0,697). Perbedaan tersebut mungkin disebabkan rerata umur sampel relatif lebih muda (49 (SB 15) tahun) dibanding penelitian sebelumnya. Beaubien, dkk.¹⁴ melaporkan rerata usia 58,5 (SB 16,7) tahun dan Sohal, dkk.¹⁵ melaporkan rerata usia 52,4 (SB 17) tahun. Pada penelitian oleh Khaledifar, dkk.¹⁹ didapatkan usia rerata subjek 56,15 (14,6) tahun dan Lorincz, dkk.¹⁶ di Eropa melaporkan rerata usia 54 (SB 15) tahun.

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan signifikan antara DM dan dispersi QT (p>0,05) (Tabel 3). Pada kondisi DM, pemanjangan interval QT diduga terkait neuropati otonom. Perubahan interval QT terjadi karena invasi simpatis ke jantung tidak seragam, sehingga durasi depolarisasi dan repolarisasi ventrikel bervariasi.¹³

Pada penelitian oleh Maule, dkk.¹³ terhadap pasien HD, tidak terdapat perbedaan signifikan antara interval QT pasien neuropati otonom dibanding tanpa neuropati. Diduga pada pasien PGTA ada berbagai faktor lain yang memengaruhi pemanjangan interval QT seperti kadar elektrolit, kondisi medis seperti gagal jantung, HVK, dan pemberian terapi.

Pada penelitian oleh Psallas, dkk.²³ yang melihat perbedaan dispersi QT kelompok DM dan non-DM serta hubungannya dengan neuropati otonom kardial, didapatkan neuropati otonom tidak berkaitan dengan dispersi QT. Hasil penelitian tersebut berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Aytemir, dkk.²⁴ yang melaporkan terdapat perbedaan dispersi QT signifikan antara kelompok DM dengan dan tanpa neuropati otonom. Pada penelitian Aytemir, dkk.²⁴ tersebut, subjek yang diteliti memiliki durasi DM lebih pendek dan kontrol glikemik lebih buruk.

Pada penelitian yang dilakukan Takebayashi, dkk.²⁵ diketahui terdapat perbedaan signifikan dispersi QT pada kelompok DM dan tidak DM, juga terdapat perbedaan signifikan antara kelompok neuropati otonom dan yang tidak. Penelitian tersebut juga menunjukkan korelasi positif signifikan antara dispersi QT dengan usia dan durasi DM.²⁵ Dari penelitian-penelitian tersebut, dapat dilihat bahwa selain neuropati otonom, terdapat berbagai faktor yang dapat memengaruhi dispersi QT pada pasien DM seperti durasi DM dan juga kontrol glikemik.

Hasil analisis bivariat menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara hipokalemia dan hipomagnesemia dengan pemanjangan dispersi QT (Tabel 3). Perubahan konsentrasi elektrolit ekstraselular diketahui berpengaruh terhadap interval QT dan gelombang T. Durasi potensial aksi ventrikel terutama dipengaruhi oleh kadar kalium dan kalsium. Pada kondisi hipokalemia dan hipokalsemia, durasi potensial aksi meningkat, sehingga pada EKG tampak pemanjangan interval QT, sedangkan kondisi hiperkalemia dan hiperkalsemia menyebabkan pemendekan interval QT pada EKG.^{18, 20}

Magnesium memiliki peranan penting dalam meregulasi fungsi-fungsi kardiovaskular. Magnesium diketahui memiliki efek antiaritmia melalui perannya dalam memodulasi eksitabilitas miokardium. Deplesi magnesium yang berat akan menyebabkan pemanjangan interval QT yang menandakan keterlambatan repolarisasi ventrikel. Hal ini akan meningkatkan risiko aritmia ventrikel. Pada keadaan hipokalsemia juga diketahui kadar magnesium rendah akan memperpanjang *plateau* potensial aksi. Hipomagnesemia berat sering terjadi bersamaan dengan hipokalsemia dan hipokalemia, sehingga sulit diketahui secara pasti bagaimana mekanismenya terhadap aritmia ventrikel.²⁶⁻²⁸

Pengaruh kadar elektrolit terhadap dispersi QT sudah diteliti sebelumnya oleh Khaledifar, dkk.¹⁹ Hasil penelitian tersebut menunjukkan interval dan dispersi QT tidak memiliki hubungan signifikan dengan kadar hormone paratiroid, kalsium, kalium dan bikarbonat serum. Penelitian oleh Voiculescu, dkk.²⁹ juga menunjukkan interval QT tidak berhubungan signifikan dengan konsentrasi magnesium dan fosfat pada pasien HD.

Penelitian oleh Yelamanchi, dkk.³⁰ menunjukkan hanya hipokalemia yang berhubungan signifikan dengan peningkatan dispersi QT, sedangkan hiperkalemia, hipokalsemia, hiperkalsemia, dan hipomagnesemia tidak terkait dengan pemanjangan dispersi QT. Kadar elektrolit intradialisis berkaitan erat dengan terjadinya dispersi QT.³⁰ Penelitian lain oleh Taner, dkk.³¹ menyebutkan terdapat pemanjangan interval QT dan dispersi QT pada kadar magnesium yang rendah. Temuan hasil penelitian ini maupun beberapa penelitian sebelumnya yang tidak signifikan kemungkinan oleh karena pengambilan darah untuk pemeriksaan elektrolit dilakukan sebelum proses HD.

Disfungsi sistolik didapatkan pada 32 subjek (22,5%), sedangkan disfungsi diastolik 130 subjek (91,5%) (Tabel 3). Hasil analisis statistik menunjukkan hubungan signifikan antara disfungsi sistolik dengan pemanjangan dispersi QT, sedangkan disfungsi diastolik tidak berhubungan signifikan

dengan dispersi QT. Penelitian oleh Ozdemir, dkk.³² pada pasien PGTA anak yang menjalani HD, melaporkan bahwa pasien dengan disfungsi sistolik mengalami pemanjangan dispersi QTc yang signifikan.

Dari ekokardiografi, didapatkan HVK pada 138 subjek (97,2%). Dari analisis statistik terbukti bahwa terdapat hubungan signifikan antara HVK dan pemanjangan dispersi QT. Pada penelitian oleh Shamseddin, dkk.³³ dan Foley, dkk.³⁴ diketahui bahwa pada gagal ginjal kronik, HVK muncul seiring menurunnya LFG. Kondisi HVK dijumpai hampir pada 75% pasien yang memulai terapi dialisis. Progresivitas dilatasi dan hipertrofi ventrikel ini akan berlanjut setelah HD diinisiasi dan berhubungan dengan gagal jantung.²² Penelitian oleh Stewart, dkk.⁹ menunjukkan perbedaan dispersi QT pada kelompok HVK dan kontrol, hal ini terutama dikaitkan dengan indeks massa ventrikel kiri. Hasil ini berbeda dengan penelitian oleh Khaledifar, dkk.¹⁹ yang melaporkan bahwa tidak didapatkan hubungan signifikan antara HVK dengan pemanjangan dispersi QT. Hal tersebut dapat disebabkan karakteristik sampel yang berbeda, dimana pada penelitian Khaledifar, dkk.¹⁹ subjek dengan riwayat konsumsi obat anti aritmia dan riwayat kelainan jantung seperti aritmia maupun gagal jantung dieksklusi dari penelitian.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak melihat perubahan dispersi QT dan elektrolit pasca HD. Penelitian ini juga hanya menilai satu parameter untuk melihat risiko kejadian aritmia dan kematian mendadak pada pasien HD kronik. Untuk itu, diperlukan studi lebih lanjut untuk melihat pemanjangan dispersi QT serta elektrolit sebelum dan sesudah sesi HD, serta memasukkan beberapa parameter penilaian risiko aritmia dan kematian mendadak seperti *heart rate variability* (HRV) dan *T-wave alternans* (TWA) dengan menggunakan mesin holter selama sesi HD.

SIMPULAN

Proporsi pasien HD kronik dua kali seminggu di RSCM yang mengalami pemanjangan dispersi QT predialisis adalah sebesar 35,9%. Disfungsi sistolik dan HVK terbukti berhubungan dengan pemanjangan dispersi QT, sedangkan faktor usia, DM, hipokalemia, hipomagnesemia, dan disfungsi diastolik tidak terbukti berhubungan dengan pemanjangan dispersi QT.

DAFTAR PUSTAKA

1. Neuen BL, Chadban SJ, Demaio AR, Johnson DW, Perkovic V. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. *BMJ Glob Health*. 2017;2(2):e000380.
2. Bargman JM, Skorecki KL. *Chronic kidney disease*. In: Longo D, Kasper D, Hauser S, Jameson L, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*, 18th ed. United States: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2011. p1811–22.

3. USRDS. Annual data report 2017, volume 2 – ESRD in the United States: chapter 5: mortality [Internet]. Bethesda, Maryland: USRDS Coordinating Center (CC) [accesed June 2019]. Available from: <https://www.usrds.org/2017/view/>
4. ANZDATA Registry. 37th report, chapter 3: mortality in end stage kidney disease [Internet]. Adelaide, Australia: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; 2015 [accessed June 2019]. Available from: <http://www.anzdata.org.au>
5. Afatin, Supriadi R, Sarly D, Rusanti I. 9th annual report of Indonesian Renal Registry 2016. Indonesia Renal Registry; 2016. hal.1-52.
6. Saravanan P, Davidson NC. Risk assessment for sudden cardiac death in dialysis Patients. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:553-9.
7. Widiana IGR. *Uremia dan gagal ginjal*. Dalam: Widiana IGR, Rupawan K, editors. *Terapi Dialisis*. Badung, Bali: Udayana University Press; 2017. hal.1-11.
8. Rocco M, Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930.
9. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, Rooney E, McDonagh TA, et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int*. 2005;66:217-26.
10. Galinier M, Vialette JC, Fourcade J, Cabrol P, Dongay B, Massabuau P, et al. QT interval dispersion as a predictor of arrhythmic events in congestive heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:1054-62.
11. Van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1994;74:1113-8.
12. Wu VC, Huang JW, Wu MS, Chin CY, Chiang FT, Liu YB, et al. The effect of iron stores on corrected QT dispersion in patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:720-8.
13. Maule S, Veglio M, Mecca F, Calvo C, Martina G, Marangella M, et al. Autonomic neuropathy and QT interval in hemodialysed patients. *Clin Auton Res*. 2004;14:233-9.
14. Beaubien ER, Pylpchuck GB, Akhtar J, Biem HJ. Value of corrected QT interval dispersion identifying patients initiating dialysis at increased risk of total and cardiovascular mortality. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:834-42.
15. Sohal PM, Goel A, Aslam N, Sandhu J, Sandhu JS, et al. Effect of hemodialysis on corrected QT interval and QTc dispersion. *Indian J Nephrol*. 2018;28(5):335-8.
16. Lorincz I, Matyus J, Zilahi Z, Kun C, Karányi Z, Kakuk G. QT dispersion in patients with end-stage renal failure and during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999 (10): 1297-302.
17. Kantarci G, Ozener C, Tokay S, Bihorac A, Akoğlu E. QT dispersion in hemodialysis and CAPD patients. *Nephron*. 2002;91:739-41.
18. Hashemi SR, Noshad H, Yazdaninia I, Sohrabi B, Separham A. QT dispersion in the electrocardiogram in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(3):524-9.
19. Khaledifar A, Momeni A, Hasanzadeh K, Amiri M, Sedehi M. Association of corrected QT and QT dispersion with echocardiographic and laboratory findings in uremic patients under chronic hemodialysis. *J Cardiovasc Echogr*. 201;24(3):78-82.
20. Hage FG, De Mattos AM, Hasan K, Mehta S, Warnock D, Iskandrian AE. QT prolongation is an independent predictor of mortality in end-stage renal disease. *Clin Cardiol*. 2010;33(6):361-6.
21. Taner B, Abdulkadir U, Yener K, Tamer S, Murvet Y, Elbis A. Magnesium changes during hemodialysis alter the QTc interval and QTc dispersion. *Dial Traspl*. 2011;32(4):142 – 6.
22. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, Sica DA, Frishman WH. Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev*. 2014;22(4):182-92.
23. Psallas M, Tentolouris, Cokkinos A. QT dispersion: comparison between diabetic and non-diabetic individuals and correlation with cardiac autonomic neuropathy. *Hellenic J Cardiol*. 2006;47:255-62.
24. Aytemir K, Aksoy S, Ozer N, Gürlek A, Oto A. QT dispersion and autonomic nervous system function in patients with 1 type 1 diabetes. *Int J Cardiol*. 1998;65(1):45-50.
25. Takebayashi K, Sugita R, Tayama K. The connection between QT dispersion and autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111:351-7.
26. Mozos I. Laboratory markers of ventricular arrhythmia risk in renal failure. *Biomed Res Int*. 2014;2014:509204.
27. Yavuz B, Deveci OZ, Yavuz BB, Halil M, Aytemir K, Cankurtaran M, et al. QT Dispersion increases with aging. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11(2):127-31.
28. Mangoni AA, Kinirons MT, Swift CG, Jackson SHD. Impact of age on QT interval and QT dispersion in healthy subjects: a regression analysis. *Age Ageing* 2003; 32: 326-31.
29. Voiculescu M, Ionescu C, Ismail G. Frequency and prognostic significance of QT prolongation in chronic renal failure patients. *Rom J Intern Med*. 2006;44(4):407-17.
30. Yelamanchi VP, Molnar J, Ranade V, Somberg JC. Influence of electrolyte abnormalities on interlead variability of ventricular repolarization times in 12-lead electrocardiography. *Am J Ther*. 2001;8:117-22.
31. Taner B, Abdulkadir U, Yener K, Tamer S, Murvet Y, Elbis A. Magnesium changes during hemodialysis alter the QTc interval and QTc dispersion. *Dial Traspl*. 2011;32(4):142 – 6.
32. Ozdemir D, Mese T, Agin H, Calkavur S, Bak M. Impact of haemodialysis on QTc dispersion in children. *Nephrology*. 2005;10:119-23.
33. Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:145-54.
34. Foley R, Curtis BM, Randell EW. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5):805-13.