

Penyakit Dalam Indonesia

pISSN: 2406-8969
eISSN: 2549-0621



Volume 10 Issue 2 Juni 2023



Official Journal of
Department of Internal Medicine,
Universitas Indonesia

6-30-2023

Setelah Pandemi COVID-19: Peran Penggunaan Alat Pelindung Diri bagi Tenaga Medis di Indonesia

Sukamto Koesnoe

Divisi Alergi Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Cipto Mangunkusumo, sukamto_koesnoe@yahoo.com

Muhammad Ikrar Hermanadi

Divisi Alergi Imunologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Cipto Mangunkusumo, ikrar.hermanadi@gmail.com

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Koesnoe, Sukamto and Hermanadi, Muhammad Ikrar (2023) "Setelah Pandemi COVID-19: Peran Penggunaan Alat Pelindung Diri bagi Tenaga Medis di Indonesia," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 2, Article 1.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i2.1473

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss2/1>

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

Setelah Pandemi COVID-19: Peran Penggunaan Alat Pelindung Diri bagi Tenaga Medis di Indonesia

Sukanto Koesnoe, Muhammad Ikrar Hermanadi

Divisi Alergi Imunologi Klinik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Berdasarkan Keputusan Presiden Republik Indonesia Nomor 17 Tahun 2023, pandemi *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) di Indonesia telah berakhir dan status kedaruratan kesehatan masyarakat dan bencana nasional COVID-19 dicabut.¹ Berdasarkan data dari situs resmi COVID-19 (covid19.go.id) per 28 Juni 2023 telah terdapat 6.811.945 kasus terkonfirmasi, 6.641.275 kasus sembuh, 8.800 kasus aktif, dan 161.870 kasus meninggal.² Namun demikian, kasus COVID-19 tersebut masih tetap ada dilaporkan, terutama pada kelompok berisiko tinggi, yaitu lanjut usia (lansia), orang dengan komorbiditas, dan kerentanan lainnya. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan (Kemenkes), dari 1 Januari hingga 3 Mei 2023, total pasien yang dirawat di rumah sakit sebanyak 22.666 orang dengan mayoritas adalah lansia. Usainya pandemi dapat menjadikan kita pandai dan mengambil hikmah bagaimana kita bisa melalui pandemi ini dengan upaya alat pelindung diri (APD), selain tetap menjaga kewaspadaan agar penyakit – penyakit menular yang serupa dengan COVID-19 tidak menjadi pandemi seperti COVID-19.

Selama pandemi, tenaga kesehatan merupakan profesi garda terdepan dan seringkali gugur dalam upaya promotif-preventif, kuratif, dan rehabilitatif pasien. Tenaga kesehatan dilaporkan memiliki risiko 11,7 kali lebih tinggi positif COVID-19 dibandingkan populasi umum.^{3,4} *World Health Organization* (WHO) dan *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) mengestimasi bahwa di seluruh dunia, sekitar 10-11% kasus COVID-19 dialami tenaga kesehatan.⁵ Sebuah meta-analisis melaporkan bahwa prevalensi perawatan di RS pada tenaga kesehatan yang terinfeksi COVID-19 sebesar 15,1% dengan mortalitas 1,5%, sementara meta-analisis lain melaporkan prevalensi tenaga kesehatan yang terinfeksi COVID-19 sebesar 10,1% dengan mortalitas 0,35%.⁶ Studi CDC menunjukkan selama Maret – Mei 2020, dari 28.972 pasien dewasa yang dirawat inap karena COVID-19, sebanyak 5,9% di antaranya merupakan tenaga kesehatan.⁶ Hal serupa juga dialami di Indonesia. Berdasarkan data pusara tenaga kesehatan dan satuan tugas penanganan COVID-19 per November 2022, dilaporkan mortalitas tenaga kesehatan karena COVID-19 sebesar 1,31% dengan total 2.087 kematian. Jumlah kematian tersebut terdiri dari setidaknya 751 dokter,

670 perawat, 298 bidan, dan tenaga kesehatan lain yang meninggal selama pandemi COVID-19.^{7,8} Apabila ditinjau secara analisis biaya, mengasumsikan tenaga kesehatan memerlukan biaya pendidikan sebesar 75 juta – 1 miliar rupiah, maka kerugian ekonomi yang ditanggung akibat kematian COVID-19 pada tenaga kesehatan diperkirakan berkisar antara 156 miliar hingga 2 triliun rupiah.

Kurangnya penggunaan alat pelindung diri (APD) merupakan sebab kematian tenaga kesehatan yang umum secara global.⁹ Kazungu, dkk.¹⁰ melakukan suatu studi model prediksi dengan model keputusan-analitik untuk membandingkan dua skenario biaya dan efek dari penggunaan APD di Kenya sesuai dengan panduan *consolidated health economic evaluation reporting standards* (CHEERS). Hasil studi tersebut menunjukkan di Kenya akan terdapat 32.299 tenaga kesehatan dan 446 kematian jika terdapat keterbatasan suplai APD. Namun, dengan APD adekuat, maka diprediksikan hanya 2.189 kasus dan 30 kematian.

Selama pandemi COVID-19, jumlah tenaga kesehatan yang merawat pasien dengan COVID-19 di ruang berisiko tinggi, seperti ruang isolasi, *intensive care unit* (ICU), instalasi gawat darurat, dan ruang medis umum diwajibkan memakai APD. APD merupakan alat atau pakaian khusus (seperti proteksi respirasi dan mata, gaun, dan sarung tangan) yang dibuat untuk menghalangi masuknya zat dan partikel padat, cair, atau udara untuk melindungi pengguna dari cedera atau penyebaran infeksi. Penggunaan APD telah terbukti untuk mencegah transmisi virus pada tenaga kesehatan dalam pandemi *severe acute respiratory distress syndrome* (SARS) dan pandemi Ebola.^{6,11}

Namun, penggunaan APD secara kontinu, bahkan lebih dari 6-8 jam per *shift*, juga memiliki beberapa efek negatif. Penggunaan ulang APD secara tidak sesuai (seperti mengenakan APD bekas tanpa dekontaminasi) karena kelangkaan APD dapat memengaruhi keamanan tenaga kesehatan dan pasien. Beberapa studi telah menunjukkan efek samping dari APD pada tenaga kesehatan, seperti dermatitis, alergi, atopi, wajah gatal, jerawat, ruam, dan lainnya. Beberapa kondisi klinis tenaga kesehatan memengaruhi ada atau tidaknya efek samping. Secara

khusus, komorbiditas seperti diabetes, obesitas, nyeri kepala, dan merokok meningkatkan risiko efek samping secara signifikan. Selain itu, semakin lama durasi *shift* maka semakin tinggi risiko mengalami efek samping, dengan *odds ratio* (OR) hingga 4,26. Selain itu, penggunaan APD dalam beberapa hari secara berturut-turut dan level APD yang lebih tinggi meningkatkan risiko efek samping pada tenaga kesehatan.⁶

Dalam mencapai tujuan optimal sebagai upaya preventif penularan COVID-19 bagi tenaga kesehatan, penggunaan APD harus sesuai secara aturan, pelaksanaan, dan pengawasan. Jenis APD yang direkomendasikan Kemenkes dalam penanganan COVID-19 adalah masker bedah, masker N95, pelindung mata, pelindung wajah, gaun, celemek, sarung tangan, pelindung kepala, dan pelindung sepatu. Namun, berbagai studi di Indonesia menunjukkan bahwa penerapan penggunaan APD oleh tenaga kesehatan tidak sesuai dengan rekomendasi. Sebuah studi mengenai penggunaan APD pada 85 tenaga kesehatan dari 23 puskesmas di Padang, menunjukkan bahwa terdapat 49,5% petugas tidak menggunakan APD lengkap terhadap COVID-19 saat bekerja. Studi lain oleh Madyanti, dkk.¹¹ juga melaporkan tingkat ketidakpatuhan serupa, yaitu sekitar 58,1% bidan tidak mengenakan APD lengkap ketika menolong persalinan.

Selain ketidakpatuhan penggunaan APD, ketidaktepatan dalam penggunaan APD dan malfungsi APD juga perlu diperhatikan. Kesalahan dalam penggunaan APD dapat menyebabkan kontaminasi sendiri ketika merawat pasien dan melepas APD sehingga dapat menyebabkan infeksi bagi tenaga kesehatan. Oleh karena itu, pemerintah dan manajemen RS perlu memberikan pelatihan adekuat penggunaan APD. Dalam studi oleh Keleb, dkk.¹² di Etiopia tahun 2021 pada 489 tenaga kesehatan, ditemukan bahwa hanya 50% tenaga kesehatan menerima pelatihan pencegahan infeksi sejak munculnya pandemi COVID-19. Studi tersebut juga menemukan bahwa kurangnya pelatihan menyebabkan rendahnya kepatuhan penggunaan APD pada tenaga kesehatan (AOR = 3,43). Studi lainnya melaporkan bahwa hanya 34% tenaga kesehatan menggunakan APD secara benar. Studi lain meneliti 325 kejadian penggunaan APD oleh tenaga kesehatan dan melaporkan 283 kegagalan. Di antara total kegagalan tersebut, 102 kegagalan terjadi karena kesalahan praktik keamanan atau prosedur, 44 kegagalan terjadi karena kesalahan proses, seperti interupsi saat melepas APD, dan 37 karena kesalahan diri seperti tidak sengaja *self-contact* dengan bagian APD yang terkontaminasi. Studi lain menunjukkan bahwa 37% tangan tenaga kesehatan mengalami kontaminasi setelah melepas sarung tangan.

Studi simulasi lain menunjukkan bahwa terdapat 46% kasus *self contamination* pada kulit atau baju. Dalam pelaksanaannya, terdapat beberapa faktor lainnya yang memengaruhi ketidakpatuhan penggunaan APD, di antaranya ukuran APD yang tidak sesuai, desain dan kompleksitas penggunaan APD, keraguan akan kualitas dan efektivitas dari APD, risiko potensial ketika pelepasan, tata letak ruang antara area terkontaminasi dan bersih, kurang nyamannya penggunaan APD, kurangnya pelatihan praktik dan supervisi, serta variasi dari APD yang tersedia.¹³

Ketidakefektifan penggunaan APD juga dapat terjadi karena kurangnya umpan balik dan pengawasan. Tenaga kesehatan yang menerima umpan balik terkait penggunaan APD oleh pihak manajemen memiliki kepatuhan penggunaan APD yang lebih tinggi (AOR = 2,05). Kepatuhan ini dapat ditingkatkan melalui supervisi personal atau manajemen, instruksi langsung, dan audit performa penggunaan APD.¹² Selain itu, belum adanya peraturan yang jelas dan penegakkan pedoman yang tegas mengenai pembuatan dan penggunaan APD bagi tenaga kesehatan dapat memengaruhi perilaku tersebut.^{11,14}

Kelangkaan APD juga dapat berkontribusi terhadap tingginya tingkat kematian tenaga kesehatan karena COVID-19. Di Amerika, per Mei 2020, sebanyak 87% perawat melaporkan perlu memakai ulang masker sekali pakai atau respirator N95 dan 27% perawat melaporkan bahwa mereka terpapar pasien terkonfirmasi COVID-19 tanpa menggunakan APD.¹⁵ Hal serupa juga terjadi di Indonesia, sebagaimana hasil studi pembelajaran penanganan COVID-19 Kementerian PPN/Bappenas tahun 2021. Dalam studi tersebut, dilaporkan bahwa pada fase tanggap darurat pandemi, semua rumah sakit mengalami kelangkaan APD tertentu. Hal ini terjadi karena produsen suplai medis dan alat kesehatan tidak mampu mengimbangi permintaan APD yang meningkat drastis dengan stok dan kapasitas produksi yang mereka punya. Selain itu, bahan baku yang digunakan juga merupakan bahan impor, dimana negara pengekspor juga mengalami dampak pandemi sehingga komponen dan stok yang ada diprioritaskan untuk memenuhi produksi di dalam negeri. Dari segi pengadaan dan distribusi, terdapat juga kendala prosedural untuk menjangkau dan pemeratakan ketersediaan APD ke seluruh wilayah di Indonesia. Di Rumah Sakit Bhayangkara Jayapura contohnya, jarak geografis, keterbatasan alat angkutan, dan restriksi protokol penerbangan juga memengaruhi proses dan waktu pengiriman APD. Walaupun terdapat donasi APD dari masyarakat di awal pandemi, yang pada Mei 2021 mencapai 8,2 juta unit masker, lebih dari satu juta kotak *handschoen*, lebih dari 108 unit *hazmat suit*, dan 30.000

kotak *test kit*, namun logistik tersebut tidak semuanya memenuhi standar medis yang aman digunakan oleh tenaga kesehatan. Per Februari 2021 juga masih terdapat kelangkaan APD, seperti masker N95, di beberapa daerah seperti Papua dan Ternate. Bantuan APD dari masyarakat pada awal pandemi yang tadinya cukup pun sudah jauh berkurang. Sebagian RS juga sudah tidak mendapatkan alokasi farmasi dan alat kesehatan dari dinas kesehatan maupun pemerintah pusat.¹⁶

Penggunaan APD tidak hanya khusus untuk melindungi diri dari COVID-19, tetapi juga untuk melindungi dari *hazard* kesehatan lain. Sebagai contoh, masker dapat menyaring partikel dengan ukuran sekecil 10-500 nm serta memitigasi bau dan gas toksik jika dipasangkan dengan medium penyerap untuk mengonversi zat tersebut ke bentuk yang relatif lebih aman. Masker juga dapat menyaring zat padat yang besar, seperti benih dan/atau serbuk sari (15 µm) dan droplet pernapasan (5-10 µm), serta zat padat kecil seperti debu (1-10 µm) serta debu dan asap (0,4-0,7 µm). Masker juga dapat menyaring partikel yang dapat menyebabkan reaksi alergi atau mikroorganisme seperti virus dan bakteri (0,1-3 µm) yang dapat menyebabkan infeksi.¹⁷

Meskipun tidak lagi diwajibkan, masyarakat tetap perlu menggunakan APD secara ketat setelah kondisi pandemi COVID-19. Sebuah survei *online* dengan 321 responden dari pembaca *Verdict* menunjukkan 59% responden menganggap tenaga kesehatan tetap perlu menggunakan APD seperti layaknya ketika pandemi. Menurut Asosiasi Distributor Industri Kesehatan, penggunaan APD memang diekspektasikan tetap berlanjut pasca pandemi dan meningkat tiga kali lipat pada 2027.¹⁸ *Center of Disease Control and Prevention* dan *Johns Hopkins Medicine* merekomendasikan penggunaan masker di transportasi publik dalam ruangan dan tempat lain yang direkomendasikan oleh pemerintah setempat.^{19,20} Rekomendasi ini juga disampaikan oleh beberapa ahli COVID-19 di Amerika Serikat, beberapa mengenakan masker ketika bertemu dengan kerabat dan orang tua (dalam hal ini lansia) dan ketika berada di pesawat, ruang konsultasi, dan transportasi umum.²¹

Berbagai studi epidemiologi menunjukkan bahwa tingkat penggunaan masker yang tinggi berhasil menjaga tingkat kasus tetap rendah selama pandemi. Fenomena ini dapat diatribusikan dari kebiasaan menggunakan masker, bahkan tanpa kewajiban dari otoritas dan sejak sebelum pandemi COVID-19, seperti di Korea Selatan dan Jepang. Di kedua negara tersebut, memakai masker dianggap sebagai perilaku beretika baik. Penggunaan masker, seperti ketika sakit, dianggap suatu kewajiban tidak

tertulis mengingat orang di sekitarnya bisa saja rentan. Dengan penggunaan masker rutin yang sudah diterapkan bahkan sebelum pandemi COVID-19, pabrik alat kesehatan di Korea Selatan lebih siap untuk menangani produksi masal ketika terjadi pandemi. Pasca pandemi COVID-19, otoritas kesehatan kedua negara tetap mengingatkan risiko reinfeksi dan kemungkinan lonjakan kasus karena pelanggaran restriksi perjalanan global. Masyarakat Korea Selatan tetap diwajibkan memakai masker di fasilitas kesehatan dan transportasi umum, sementara di Jepang masyarakat tetap dianjurkan memakai masker di dalam ruangan walaupun tidak perlu lagi memakai masker di luar ruangan. Kewajiban memakai masker juga terbukti secara signifikan memperlambat penyebaran virus di Amerika Serikat.²²

DAFTAR PUSTAKA

1. Presiden Republik Indonesia. Keputusan Presiden Republik Indonesia. Jakarta; 2023. Available from: <https://covid19.go.id/id/artikel/2023/06/28/keputusan-presiden-republik-indonesia-nomor-17-tahun-2023>
2. Kementerian Kesehatan. Situasi COVID-19 di Indonesia (Update per 28 Juni 2023). Kementerian Komunikasi dan Informasi. Jakarta: Kemenkes; 2023. Available from: <https://covid19.go.id/id/artikel/2023/06/28/situasi-covid-19-di-indonesia-update-28-juni-2023>
3. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Guo CG, Ma W, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020;5:e475–83.
4. Mhango M, Dzobo M, Chitongo I, Dzinamarira T. COVID-19 risk factors among health workers: a rapid review. *Saf Health Work*. 2020;11:262–5.
5. Kazungu J, Munge K, Werner K, Risko N, Vecino-Ortiz AI, Were V. Examining the cost-effectiveness of personal protective equipment for formal healthcare workers in Kenya during the COVID-19 pandemic. *BMC Health Serv Res*. 2021;21:21.
6. Galanis P, Vraika I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. Impact of personal protective equipment use on health care workers' physical health during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2021;49:1305–15.
7. Purwaningsih E. Kebijakan terkait krisis kesehatan: analisa kebutuhan tenaga kesehatan selama pandemi COVID-19 di Indonesia. *J Kebijakan Kes Indones*. 2023;12(2):66-73.
8. Satuan Tugas Penanganan COVID-19 Indonesia. Situasi COVID-19 di Indonesia (Update per 12 November 2022). Jakarta: Satuan Tugas Penanganan COVID-19 Indonesia; 2022.
9. Mahendradhata Y, Andayani NLPE, Hasri ET, Arifi MD, Siahaan RGM, Solikhah DA, et al. The capacity of the Indonesian healthcare system to respond to COVID-19. *Front Public Health*. 2021;9:1-9.
10. Kazungu J, Munge K, Werner K, Risko N, Vecino-Ortiz AI, Were V. Examining the cost-effectiveness of personal protective equipment for formal healthcare workers in Kenya during the COVID-19 pandemic. *BMC Health Serv Res*. 2021;21:992.
11. Sari AF. Perilaku penggunaan alat pelindung diri (APD) COVID-19 pada petugas puskesmas. *Higeia J Public Health Res Dev*. 2021;5(4):625-32.
12. Keleb A, Ademas A, Lingerew M, Sisay T, Berihun G, Adane M. Prevention practice of COVID-19 using personal protective equipment and hand hygiene among healthcare workers in Public Hospitals of South Wollo Zone, Ethiopia. *Front Public Health*. 2021;9:782705.
13. Fan J, Jiang Y, Hu K, Chen X, Xu Q, Qi Y, et al. Barriers to using personal protective equipment by healthcare staff during the COVID-19 outbreak in China. *Medicine (United States)*. 2020;99:E23310.

14. Selina AE, Widjasena B, Wahyuni I. Studi literatur terkait analisis perilaku kepatuhan penggunaan alat pelindung diri (APD) pada tenaga kesehatan saat wabah pandemi Corona virus (COVID-19). *J Ilmiah Mahasiswa*. 2020;10(4):105-10.
15. Cohen J, Rodgers YM. Contributing factors to personal protective equipment shortages during the COVID-19 pandemic. *Prev Med*. 2020;141:106263.
16. Kementerian PPN/Bappenas. Studi pembelajaran penanganan COVID-19 Indonesia. Jakarta: Kementerian PPN/Bappenas; 2021.
17. Li J, Yin J, Ramakrishna S, Ji D. Smart mask as wearable for post-pandemic personal healthcare. *Biosensors (Basel)*. 2023;13(2):205.
18. Medical Device Network. Poll: healthcare providers should continue to use PPE post COVID-19. Medical Device Network; 2021. Available from: <https://www.medicaldevice-network.com/news/healthcare-providers-should-continue-to-use-ppe-post-covid-19-opine-majority-in-a-poll/>
19. Johns Hopkins Medicine. Coronavirus face masks. Baltimore, Maryland: John Hopkins Medicine; 2021. Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/coronavirus-face-masks-what-you-need-to-know>
20. Centers for Disease Control and Prevention. Use and care of masks. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 2023. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/about-face-coverings.html>
21. Cmons M. Covid experts today: Eating out, masking less, even booking cruises. *Washington Post*; 2023. Available from: <https://www.washingtonpost.com/health/2023/03/12/doctors-covid-new-normal/>
22. Yoon J, Hida H. Asia is loosening rules on masks. Here's why people still wear them. *The Japan Times*; 2023. Didapat dari: <https://www.japantimes.co.jp/news/2023/02/02/asia-pacific/asia-covid-mask-habits/>

6-30-2023

Pengaruh Terapi Metotreksat pada Pasien Arthritis Reumatoid terhadap Penurunan Fungsi Kognitif: Meta-Analisis Berdasarkan Telaah Sistematis

Fara Fauzia

University of Indonesia, fara.fauz93@gmail.com

Nurhayati Adnan Prihartono

Program Studi Pasca Sarjana, Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

Rudy Hidayat

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

Abirianti P. Araminta

Divisi Reumatologi, 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

Fauzia, Fara; Prihartono, Nurhayati Adnan; Hidayat, Rudy; and Araminta, Abirianti P. (2023) "Pengaruh Terapi Metotreksat pada Pasien Arthritis Reumatoid terhadap Penurunan Fungsi Kognitif: Meta-Analisis Berdasarkan Telaah Sistematis," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 2, Article 2.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i2.1442

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss2/2>

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

Pengaruh Terapi Metotreksat pada Pasien Artritis Reumatoid terhadap Penurunan Fungsi Kognitif: Meta-Analisis berdasarkan Telaah Sistematis

Effect of Methotrexate Therapy in Rheumatoid Arthritis Patients on Cognitive Function Impairment: Meta-Analysis based on Systematic Review

Fara Fauzia¹, Nurhayati Adnan Prihartono¹, Rudy Hidayat², Abirianti P. Araminta²

¹Program Studi Pasca Sarjana, Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

²Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusuma, Jakarta

Korespondensi:

Fara Fauzia, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Depok. Email: fara.fauz93@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Artritis reumatoid (AR) adalah suatu penyakit autoimun yang bersifat sistemik dan kronik yang manifestasi utamanya melibatkan persendian. Saat ini metotreksat (MTX) adalah obat pilihan utama dalam pengobatan AR karena respons klinik yang baik. Hal yang perlu menjadi perhatian adalah adanya laporan dari *American Geriatrics Society* tahun 2015 tentang adanya *reversible dementia* setelah pengobatan dengan metotreksat oral dosis rendah. Beberapa hal tersebut mendorong peneliti untuk melakukan studi telaah sistematis tentang pengaruh terapi metotreksat terhadap penurunan fungsi kognitif pada pasien AR.

Metode. Protokol penelitian didaftarkan dengan PROSPERO (CRD42023414937). Pencarian jurnal dari database Medline Embase, Scopus, CENTRAL dilakukan untuk mengidentifikasi studi observasional kohort dan kasus kontrol serta studi randomized control trial (RCT) untuk mengevaluasi pengaruh pemberian terapi metotreksat pada pasien AR terhadap penurunan fungsi kognitif. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS Scale)* digunakan untuk menganalisis kualitas studi observasional yang ada dan *The COCHRANE* digunakan untuk menganalisis studi RCT yang terdapat dalam jurnal yang ditelaah.

Hasil. Terdapat 4 studi observasional yang memenuhi kriteria berupa 2 studi kasus kontrol dan 2 studi kohort. *Pooling* dilakukan pada kedua tipe studi yang berbeda, dan pada studi dengan desain kasus kontrol didapatkan OR 0,81 (IK95% 0,4 - 1,68), sedangkan pada studi dengan desain kohort didapatkan RR 0,88 (IK95% 0,6 - 1,3). Heterogenitas masing-masing tipe studi kasus kontrol dan kohort berturut-turut adalah I^2 92% (nilai $p < 0,05$) dan I^2 77% (nilai $p < 0,05$).

Kesimpulan. Terapi metotreksat belum terbukti mempunyai pengaruh terhadap terjadinya penurunan fungsi kognitif pasien AR, baik itu sebagai faktor protektif ataupun sebagai faktor risiko.

Kata Kunci : Artritis Reumatoid, meta-analisis, metotreksat, penurunan fungsi kognitif

ABSTRACT

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic and chronic autoimmune disease involving the joints disorder as the main manifestations. Methotrexate (MTX) is currently still the drug of choice for RA treatment due to the good clinical response. However, there was a case reported by the *American Geriatric Society* in 2015 regarding the presence of reversible dementia after treatment with low-dose oral methotrexate. This study aimed to identify the effect of MTX treatment on cognitive disorder in RA patients.

Methods. The study protocol was registered with PROSPERO (CRD42023414937). A systematic literature search was conducted in Medline Embase database, Scopus, CENTRAL to identify cohort observational studies, case controls, and randomized control trial (RCT) studies, evaluating the effect of methotrexate therapy on cognitive function disorder in RA patients. The *Newcastle-Ottawa Scale (NOS Scale)* was used to analyze the quality of existing observational studies and *The COCHRANE* was used to analyze the RCT studies which included in the journals reviewed.

Results. There were 4 observational studies that met the criteria, including 2 case control studies and 2 cohort studies. Pooling was carried out in two different types of studies. The OR was 0.81 (95%CI 0.4 - 1.68) in the case control studies group, whereas the RR was 0.88 (95%CI 0.6 - 1.3) in the cohort studies group. The heterogeneity of each type of case-control studies and cohort studies were I^2 92% (p -value < 0.05) and I^2 77% (p -value < 0.05), respectively.

Conclusion. Methotrexate therapy has not been proven to have an effect on cognitive disorder in RA patients either as a protective factor or as a risk factor.

Keyword: Rheumatoid arthritis, impaired cognitive function, meta-analysis, methotrexate

PENDAHULUAN

Arthritis reumatoid (AR) adalah suatu penyakit autoimun yang bersifat sistemik dan kronik yang manifestasi utamanya melibatkan persendian, terutama tangan dan kaki dengan distribusi yang umumnya simetris.¹⁻² Penyakit AR jika tidak mendapatkan terapi yang adekuat maka akan semakin progresif dan menimbulkan kerusakan yang permanen di sendi. Bahkan, kondisi tersebut dapat disertai berbagai manifestasi ekstra-artikular, disertai titer antibodi *rheumatoid factor* (RF) atau *anti-citrullinated protein/peptide antibody* (ACPA) yang tinggi. Manifestasi ekstra-artikular yang dapat terjadi antara lain nodul reumatoid, keratitis, perikarditis, pleuritis, vasculitis, polineuropati, *Felty syndrome* dan lain-lain.¹⁻³

Saat ini metotreksat (MTX) adalah salah satu jenis *disease modifying anti-rheumatic drug* (DMARD) yang menjadi pilihan utama dalam pengobatan AR karena respons klinik yang baik. Respons yang baik ini terutama jika dapat diberikan sedini mungkin atau di masa yang dikenal dengan istilah *window of opportunity* (yaitu ketika intervensi terapi dapat menghentikan progresivitas penyakit atau keadaan remisi yang sepanjang mungkin). Selain memiliki efikasi yang baik dan profil keamanan yang baik, secara ekonomi harga metotreksat juga relatif lebih murah dibandingkan modalitas terapi yang lain.^{4,5} Metotreksat juga direkomendasi oleh berbagai organisasi internasional, seperti *European League Against Rheumatism* (EULAR) dan *American College of Rheumatology* (ACR).⁶

Namun selain efek terapi dari obat ini, perlu diperhatikan pula efek samping yang terjadi selama pengobatan. Efek samping yang biasanya terjadi adalah intoleransi obat dalam bentuk gejala seperti mual, rambut rontok, dan sariawan yang umumnya dapat dicegah dengan pemberian asam folat 1 mg/hari atau 5-10 mg/minggu. Efek lain yang timbul juga berhubungan dengan efek immunosupresi, hepatotoksik, dan supresi sumsum tulang belakang yang bermanifestasi sebagai sitopenia.^{2,7} Pada tahun 2015, terdapat laporan dari *American Geriatrics Society* tentang adanya *reversible dementia* setelah pengobatan dengan metotreksat oral dosis rendah.⁸ Beberapa literatur juga mencantumkan pendapat ahli yang menyatakan perlu adanya perhatian khusus terhadap efek samping neuropsikiatri pada pasien AR yang mendapatkan terapi metotreksat dosis rendah.⁹

Saat ini, informasi dan laporan/data tentang efek samping dari metotreksat terhadap gangguan kognitif pada pasien AR masih terbatas. Hal ini mendorong peneliti untuk melakukan studi telaah sistematis dan meta-analisis tentang hal tersebut. Pengetahuan tentang efek samping

terapi ini diharapkan mendorong para klinisi untuk lebih memperhatikan dan dapat mengantisipasi efek samping tersebut.

METODE

Kami melakukan meta-analisis dari studi-studi yang sudah terpublikasi di jurnal. Dalam penyusunan ini, peneliti mengikuti rekomendasi dari *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA)* 2009 dan protokol telah didaftarkan ke *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)* dengan nomor CRD42023414937. Semua peneliti terlibat pada proses strategi pencarian data, penentuan kriteria artikel, juga ekstraksi data. Peneliti pertama dibantu oleh pustakawan yang memulai pencarian literatur. Setelah sejumlah literatur didapatkan, maka dilakukan penentuan kriteria yang *eligible*, ekstraksi data, hingga analisis jurnal individual yang dilakukan oleh semua peneliti. Semua judul dan abstrak dari literatur diuji dan dinilai dalam hubungannya menjawab tujuan dari penelitian ini.

Pencarian literatur dilakukan melalui beberapa *database* yaitu Pubmed, Embase, Scopus, *Health Medicine Proquest*, dan CENTRAL, tanpa batasan waktu pada periode tertentu sebagai antisipasi keterbatasan dari studi yang membahas masalah tersebut. Kata kunci yang digunakan adalah "*rheumatoid arthritis*", "*methotrexate*", "*D-MARDs*", "*cognitive dysfunction*", "*impairment cognitive*", "*cognitive defect*", "*dementia*", "*impaired cognition*", secara kombinasi.

Pencarian ini berdasarkan struktur PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*), dengan P: arthritis reumatoid; I: terapi metotreksat; C: terapi selain metotreksat; dan O: penurunan fungsi kognitif. Kriteria inklusi yang digunakan pada penelitian ini meliputi: 1) menggunakan desain observasional atau eksperimental; 2) pasien yang dipilih adalah pasien yang sudah terdiagnosis arthritis reumatoid yang berusia >18 tahun; 3) studi yang dilakukan menggunakan terapi tunggal metotreksat; 4) luaran dari studi berupa terjadinya penurunan fungsi kognitif seperti demensia yang disebabkan karena terapi metotreksat, bukan karena perjalanan penyakit AR sendiri.

Tahap berikutnya adalah menetapkan kualitas studi yang dilakukan oleh semua reviewer, menggunakan *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS scale: NOS)* untuk studi observasional dan *the Cochrane Collaboration guidelines* untuk studi eksperimental. Setelah itu, dilanjutkan dengan penilaian meta-analisis menggunakan RevMan V.5.3 (*The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, 2014*) dengan metode Mantel-Haenszel dan Peto untuk mengukur estimasi nilai asosiasi.

HASIL

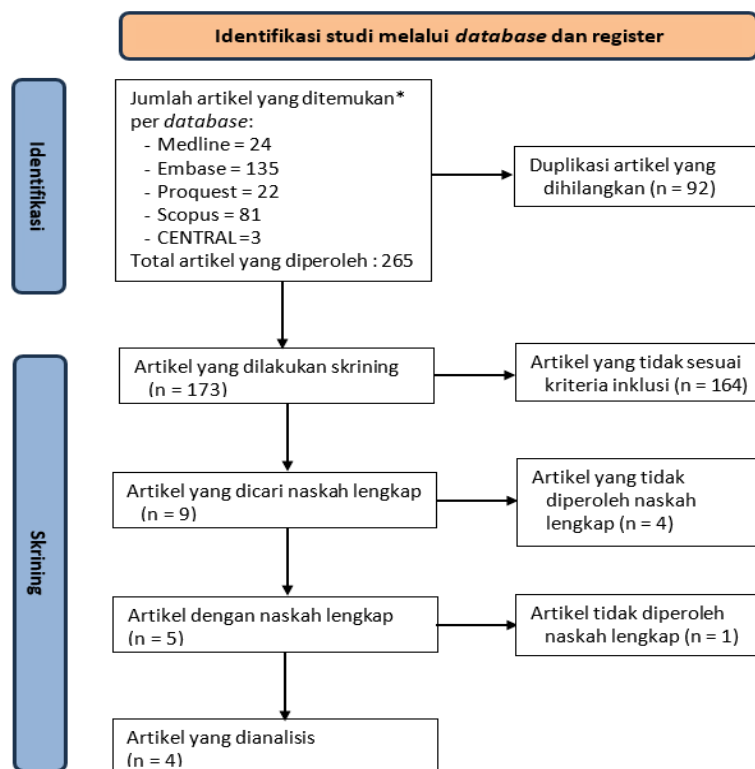
Secara total terdapat 173 studi yang teridentifikasi, namun sebanyak 164 studi dieksklusi karena desain studi, subjek penelitian, intervensi terapi ataupun luaran penelitian yang tidak sesuai dengan kriteria inklusi. Selanjutnya dari 9 studi yang tersisa, didapatkan 4 studi yang tidak diperoleh naskah lengkapnya, sehingga sulit untuk dilakukan analisis. Terdapat 1 studi lain yang tidak memisahkan terapi metotreksat dengan obat golongan lainnya sehingga sulit dilakukan analisis. Pada akhir identifikasi, hanya didapatkan 4 studi yang sesuai kriteria dan dapat dilakukan analisis (alur selengkapnya dapat dilihat pada Gambar 1), dengan karakteristik studi selengkapnya terdapat pada Tabel 1.

Dua studi kasus kontrol mempunyai kualitas yang baik pada tahap seleksi karena definisi dari kasus adekuat yang berasal dari catatan medis dari asuransi kesehatan, yang mana pada studi Chou, dkk.¹⁰ asuransi kesehatan tersebut mencakup 99% dari penduduk Taiwan. Sedangkan, pada studi Newby, dkk.¹¹ juga berasal dari catatan medis asuransi kesehatan yaitu *European Medical Information Framework* (EMIF) di negara Denmark, Spanyol, Inggris dan Belanda, dengan definisi kasus yaitu demensia yang sudah tervalidasi. Begitu juga halnya dengan representasi dari kasus, seleksi kontrol dan definisi dari kontrol. Pada komparabilitas, didapatkan OR yang sudah disesuaikan

pada kedua studi. Hal yang berbeda terjadi pada *exposure* dimana pada studi Newby, dkk.¹¹ tidak dijelaskan tentang *non-respond rate*.

Pada studi kohort yang dilakukan oleh Judge, dkk.¹² tahun 2017 dan Kern, dkk.¹³ tahun 2021 kualitasnya berkisar pada cukup dan cukup baik. Pada tahap seleksi, studi yang dilakukan Judge, dkk.¹² memiliki data yang representatif dari partisipan yang terpapar dan yang tidak terpapar, sedangkan pada studi yang dilakukan Kern, dkk.¹³ tidak terdapat hal tersebut. Pada aspek komparabilitas, kedua studi menghasilkan *hazard ratio* yang sudah dikontrol faktor perancu. Namun, pada luaran didapatkan kualitas studi yang kurang. Pada studi oleh Judge, dkk.¹² tidak menjelaskan *follow up* yang adekuat, sedangkan pada studi yang dilakukan Kern, dkk.¹³ kurang lama dan kurang adekuat dalam melakukan *follow up* luaran.

Hasil komparasi dilaporkan terpisah sesuai dengan desain studi yang ada yaitu pada kasus kontrol dan kohort (Tabel 3 dan 4). Hasil *pooling* pada studi dengan desain kasus kontrol didapatkan OR 0,81 (IK95% 0,4 -1,68) dengan nilai p sebesar 0,58. Data heterogenitas dari kedua studi tersebut yaitu I^2 92% dengan nilai p <0,05. Demikian pula pada studi dengan desain kohort didapatkan RR 0,88 (IK95% 0,6- 1,3), dengan nilai p sebesar 0,52 serta data yang sifatnya heterogen yaitu nilai I^2 77% dengan nilai p <0,05.



Gambar 1. Alur pemilihan studi

Tabel 1. Karakteristik studi

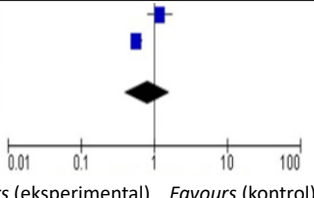
Penulis	Negara	Desain studi	Periode sampel studi	Kasus/kontrol	Jumlah sampel kasus/kontrol	OR/HR	IK 95%
Chou, dkk. ¹⁰	Taiwan	Kasus kontrol	2000-2011	Dementia/tidak dementia	957/956	OR 1,58	1,06-2,35
Newby, dkk. ¹¹	Inggris	Kasus kontrol	1 Jan 1995-31 Des 2016	Dementia/tidak dementia	486/641	OR 0,71	0,52-0,98
Judge, dkk. ¹²	Inggris	Kohort	1995-2011	cDMARDs/bukan cDMARDs	3.876/1.938	HR 0,52	0,34-0,82
Kern, dkk. ¹³	Amerika Serikat	Kohort	Opt: 31 Mei 2000-20 Juni 2019 MDCR: 1 Jan 2000- 31 Juli 2019	GoITNFi/MTX	Opt: 8.925/8.925 MDCR: 2.125/2.125	HR 0,69 HR 1,14	0.45 -1.05 0,66 -1,96

OR = Odds ratio; HR = Hazard ratio; cDMARD = conventional disease modifying anti-rheumatic drug; TNFi= TNF inhibitor; MTX = metotreksat; Opt = Optum's Clinformatics® Data Mart; MDCR = IBM® MarketScan® Medicare Supplemental Database.

Tabel 2. Hasil penilaian bias pada masing-masing studi

Studi	Seleksi	Komparabilitas	Paparan	Kualitas
Chou, dkk. ¹⁰	****	*	**	Baik
Newby, dkk. ¹¹	****	*	**	Baik
Judge, dkk. ¹²	**	*	**	Sedang
Kern, dkk. ¹³	****	*	*	Sedang-Baik

Tabel 3. Diagram forest plot studi kasus kontrol

Studi	Metotreksat		Non-metotreksat		Weight	OR M-H, random (IK 95%)	OR M-H, random (IK 95%)
	Events	Total	Events	Total			
Chou, dkk. ¹⁰	63	957	53	957	47,3%	1,20 (0,82 - 1,75)	
Newby, dkk. ¹¹	486	1.127	641	1.127	52,7%	0,57 (0,49 - 0,68)	
Total (IK 95%)		2.084		2.084	100%	0,81 (0,40 - 1,68)	
Total events	549		694				
Heterogenitas: Tau ² = 0,25; Chi ² = 12,31; df = 1 (p<0,001); I ² = 92%							
Uji untuk keseluruhan efek: Z = 0,56 (p = 0,58)							

OR = odds ratio

Tabel 4. Diagram forest plot studi kohort

Studi	Metotreksat		Non-metotreksat		Weight	RR M-H, random (IK 95%)	RR M-H, random (IK 95%)
	Events	Total	Events	Total			
Judge, dkk. ¹²	40	3.876	38	1.938	28,1%	1,53 (0,34 - 0,82)	
Kern, dkk. ¹³ (MDCR)	85	2.125	73	2.125	34,5%	1,16 (0,86 - 1,58)	
Kern, dkk. ¹³ (Opt)	124	8.925	124	8.925	37,3%	1,00 (0,78 - 1,28)	
Total (IK 95%)		14.926		12.988	100%	0,88 (0,60 - 1,30)	
Total events	249		235				
Heterogenitas: Tau ² = 0,09; Chi ² = 8,76; df = 2 (p = 0,001); I ² = 77%							
Uji untuk keseluruhan efek: Z = 0,64 (p = 0,52)							

Favours (eksperimental) Favours (kontrol)

DISKUSI

Telaah sistematis dan meta-analisis ini dilakukan terhadap 4 studi, dengan desain kasus kontrol dan kohort masing-masing sebanyak 2 studi dan melibatkan 21.872 subjek penelitian. Hasil analisis menunjukkan metotreksat tidak terbukti secara signifikan memengaruhi terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien AR, baik sebagai faktor protektif ataupun faktor risiko. Hal tersebut dapat dilihat dari nilai OR 0,81 (IK95% 0,4 -1,68) dengan nilai p sebesar 0,58 pada analisis kelompok studi kasus kontrol dan RR 0,88 (IK95% 0,6- 1,3) nilai p sebesar 0,52 pada kelompok studi kohort.

Terdapat beberapa hal yang mungkin menjelaskan temuan tersebut. Pertama, masih sedikitnya jumlah studi yang melakukan penilaian efek MTX tersebut, serta tidak adanya studi yang menggunakan desain *randomized control trial* (RCT). Hal ini berpotensi menimbulkan hasil analisis yang tidak sesuai kenyataan, sehingga di masa mendatang diharapkan ada lebih banyak studi yang menilai hal tersebut. Kedua, heterogenitas yang tinggi terutama pada berbagai studi yang dilakukan analisis. Heterogenitas ini terutama diakibatkan variasi pada desain studi yang melakukan perbandingan obat yang berbeda-beda. Pada kelompok kasus kontrol, penelitian

Chou, dkk.¹⁰ menggunakan perbandingan obat dari golongan DMARD konvensional (metotreksat sebagai bagian dari obat tersebut) dengan obat golongan lain baik DMARD konvensional maupun biologik atau kombinasi keduanya. Sedangkan, pada penelitian yang dilakukan Newby, dkk.¹¹ menggunakan perbandingan sesama obat DMARD konvensional, yaitu antara metotreksat dan sulfasalazine.

Faktor perbedaan ras dari kedua studi tersebut juga mungkin memengaruhi heterogenitas studi tersebut. Pada kelompok studi kohort didapatkan heterogenitas yang cukup tinggi. Studi Judge, dkk.¹² melakukan perbandingan antara pengguna obat golongan *cDMARDs* dengan *non-user cDMARDs*. Studi tersebut mendefinisikan kelompok *non-user cDMARDs* adalah kelompok yang saat itu belum menggunakan *cDMARDs*. Pada penelitian yang dilakukan Kern, dkk.¹³ melakukan perbandingan antara obat metotreksat dengan *tumor necrosis factor α inhibitor* (TNFi). Heterogenitas yang tinggi ini secara teoritis akan memengaruhi validitas hasil analisis.

Hal ketiga yang juga mungkin terjadi yaitu adanya efek yang bertolak belakang dari MTX, sesuai dengan publikasi yang sudah ada sebelumnya. Sebagai DMARD, maka MTX diharapkan bisa mengontrol aktivitas penyakit AR, mengendalikan inflamasi, dan juga sekaligus memperbaiki fungsi kognitif yang diakibatkan oleh terkontrolnya inflamasi tersebut. Metotreksat terlibat pada penghambatan dari proliferasi sel peradangan, menghambat aktivitas sel T sekresi sitokin, dan merangsang pelepasan adenosin, makrofag dimana agen inflamasi yang terdapat pada proses dari AR terdapat pula pada proses peradangan yang terdapat pada demensia.^{11,12} Di sisi lain, efek MTX dosis rendah dilaporkan dapat berpengaruh langsung terhadap terjadinya gangguan fungsi kognitif yang hingga saat ini sebab pastinya belum diketahui. Beberapa mekanisme yang bisa mendasari hal tersebut antara lain mekanisme defisiensi asam folat akibat MTX (yang diketahui sebagai antagonis asam folat), atau kemampuan MTX mengubah level amine pada hipokampus otak. Mekanisme lainnya yaitu dari pengaruh MTX memblok polimorfis gen pada DNA dan RNA seperti MTHFR 677CC, GGH 401TT, and genotip CT.¹⁰ Kedua efek yang bertolak belakang ini bisa jadi mempunyai kekuatan/besaran yang seimbang, sehingga didapatkan resultante berupa efek MTX yang netral (tidak ada efek) terhadap membaik atau menurunnya fungsi kognitif.

Limitasi dari telaah sistematis ini adalah jumlah studi yang sedikit untuk ditelaah yang disebabkan karena masih jarang penelitian dengan topik tersebut, serta heterogenitas studi yang tinggi. Kedua hal tersebut akan

sangat memengaruhi pengambilan kesimpulan hasil analisis. Diharapkan kedepannya lebih banyak penelitian yang menilai aspek fungsi kognitif pada pasien AR yang mendapat terapi MTX.

SIMPULAN

Dari hasil meta-analisis ini disimpulkan bahwa belum cukup bukti yang menunjukkan adanya efek pengobatan metotreksat baik sebagai faktor protektif maupun faktor risiko terhadap terjadinya penurunan fungsi kognitif pada pasien AR.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suarjana IN. Arthritis reumatoid. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editors. *Buku ajar ilmu penyakit dalam edisi enam*. Jakarta: Interna Publishing; 2014. hal.3130–50.
2. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*. 2018;320(13):1360–72.
3. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis pathological mechanism and modern pharmacological therapist. *Bone Res*. 2018;6:1–14.
4. Manara M, Arcarese L, Bianchi G, Corbelli V, Epis O, Lsurenti R, et al. The impact on disability of initial treatment with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the MARI study. *Reumatismo*. 2016;68(4):188–94.
5. O'Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges Jr SL, Ranganath VK, et al. Validation of the methotrexate-first strategy in patient with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):1985–94.
6. Kotyla P, Batko B, Zuber Z, Almgren-Rachtan A, Chudek J, Kucharz EJ. Effectiveness of subcutaneously administered methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Adv Clin Exp Med*. 2016;29:1229–35.
7. Lucas CJ, Dimmitt SB, Martin HJ. Optimizing low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis—a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:2228–34.
8. Dautzenberg L, Jessurun N, Dautzenberg PLJ, Keijsers CJPW. Reversible methotrexate-induced dementia : A case report. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(6):1273–4.
9. Lint JAV, Bakker T, Klooster PM, Puijenbroek EP, Vonkeman HE, Jessurun NT. Neuropsychiatric adverse drug reactions associated with low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(3):417–23.
10. Chou MH, Wang JY, Lin CL, Chung WS. DMARD use is associated with a higher risk of dementia in patients with rheumatoid arthritis: A propensity score-matched case– control study. *Toxicol App Pharmacol*. 2017;334:217–22.
11. Newby D, Alhambra DP, Salles TD, Ansell D, Pedersen L, Lei JVD, et al. Methotrexate and relative risk of dementia amongst patients with rheumatoid arthritis: A multi- national multi-database case-control study. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12:38.
12. Judge A, Garriga C, Arden NK, Lovestone S, Alhambra DP, Cooper C, et al. Protective effect of antirheumatic drugs on dementia in rheumatoid arthritis patients. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3(4):612–21.
13. Kern DM, Lovestone S, Cepeda MS. Treatment with TNF- α inhibitors versus methotrexate and the association with dementia and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2021;7(1):e12163.

6-30-2023

Perubahan Perilaku Penggunaan Alat Pelindung Diri (APD) Pasca Terinfeksi COVID-19 pada Dokter di Indonesia: Sebuah Survei Nasional pada Awal Pandemi

Herikurniawan Herikurniawan

Division of Respiriology and Critical Ill, Departement of Internal Medicine, Cipto Mangunkusumo Hospital, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, herikurniawan.dr@gmail.com

Evy Yuniastuti

Divisi Alergi Imunologi Klinik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, evy.yuniastuti@gmail.com

Ari F. Syam

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Jakarta 10310, Indonesia, ari_syam@hotmail.com

Dewi Sumaryani Sumaryani Soemarko

Universitas Indonesia, dewisoemarko@yahoo.com

Andrian Wiraguna

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, adrianwiraguna2@gmail.com

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#), and the [Public Health Commons](#)

Recommended Citation

Herikurniawan, Herikurniawan; Yuniastuti, Evy; Syam, Ari F.; Soemarko, Dewi Sumaryani Sumaryani; and Wiraguna, Andrian (2023) "Perubahan Perilaku Penggunaan Alat Pelindung Diri (APD) Pasca Terinfeksi COVID-19 pada Dokter di Indonesia: Sebuah Survei Nasional pada Awal Pandemi," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 2, Article 3.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i2.1446

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss2/3>

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

Perubahan Perilaku Penggunaan Alat Pelindung Diri (APD) Pasca Terinfeksi COVID-19 pada Dokter di Indonesia: Sebuah Survei Nasional pada Awal Pandemi

Behavioral Changes of Personal Protective Equipment (PPE) Usage among Doctors Surviving COVID-19 in Indonesia: A Nationwide Survey in Indonesia in Early Pandemic

Herikurniawan¹, Evy Yuniastuti¹, Ari Fahrial Syam¹, Dewi Sumaryani Soemarmo², Andrian Wiraguna³

¹Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

²Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

³Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

Korespondensi:

Dewi Sumaryani Soemarmo. Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta. Email: dewisoemarmo@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Dokter merupakan populasi risiko tinggi mengalami infeksi COVID-19 karena tingginya paparan kerja terhadap virus SARS-CoV-2 dibandingkan populasi umum. Penggunaan APD merupakan salah satu faktor penting untuk mencegah penularan COVID-19 bagi tenaga kesehatan. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran perubahan perilaku dalam penggunaan APD pada populasi dokter penyintas COVID-19 sebelum dan sesudah terinfeksi COVID-19 di masa awal pandemi.

Metode. Penelitian ini merupakan survei deskriptif dengan desain potong lintang. Survei dilakukan secara online pada Oktober-Desember 2020 dan ditujukan pada dokter penyintas COVID-19 di Indonesia.

Hasil. Sebanyak 389 dokter penyintas COVID-19 di Indonesia diikutsertakan dalam analisis akhir. Sebagian besar responden berprofesi sebagai dokter umum dan residen (69,2%) dengan median usia 40 (22-48) tahun. Setelah terinfeksi COVID-19, terdapat perbaikan penggunaan masker respirator N95 di ruang isolasi (selalu: 80,9% dari 70,2%; kadang-kadang: 13,2% dari 15,8%). Adanya perbaikan penggunaan APD lainnya sebelum dan sesudah terinfeksi COVID-19 juga ditunjukkan dengan penggunaan APD lainnya seperti penutup kepala (93,9% dari 83,3%), pelindung wajah (90,4% dari 83,3%), goggles (70,2% dari 62,3%), gown (61,4% dari 53,6%), hazmat (88,6% dari 81,6%), sepatu boots (82,5% dari 71,1%), dan sarung tangan (91,3% dari 86,8%). Hasil serupa juga ditunjukkan pada penggunaan APD di ruangan non-isolasi lainnya.

Kesimpulan. Terdapat perubahan perilaku dokter-dokter yang telah sembuh dari infeksi COVID-19 berupa peningkatan pemakaian APD yang memadai, baik saat bertugas di ruang isolasi maupun non-isolasi.

Kata Kunci: Alat pelindung diri, COVID-19, dokter, Indonesia

ABSTRACT

Introduction. Doctors have greater risk of acquiring COVID-19 due to occupational exposure. Personal protective equipment (PPE) is an essential factor in reducing COVID-19 transmission. We aimed to evaluate the behavior changes of PPE usage among doctors in Indonesia before and after getting COVID-19 infection in early pandemic.

Methods. This was a descriptive online survey with cross-sectional design. This survey was conducted from October-December 2020 among Indonesian doctors who were COVID-19 survivors.

Results. A total of 389 doctors who survived COVID-19 infection across Indonesia were included in the final analysis. Most participants were general practitioners and residents (69.2%) with a median age of 40 (22-28) years. After being infected, there was an improvement in the use of N95 respirator masks in isolation rooms (always: 80.9% from 70.2%; sometimes: 13.2% from 15.8%). An improvement in the use of other PPE before and after being infected with COVID-19 was also shown by the use of other PPE such as headcap (93.9% from 83.3%), face shield (90.4% from 83.3%), goggles (70.2% from 62.3%), gown (61.4% from 53.6%), hazmat suit (88.6% from 81.6%), boots (82.5% from 71.1%), and gloves (91.3% from 86.8%). Similar results were also shown in the use of PPE in other non-isolation rooms.

Conclusion. After recovering from COVID-19 infection, these doctors showed an increase usage of adequate PPE both while on duty in isolation and non-isolation rooms.

Keywords: COVID-19, doctor, Indonesia, personal protective equipment

PENDAHULUAN

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) telah menjadi masalah kesehatan global yang berkembang menjadi krisis pandemi di seluruh dunia.¹ Pada 30 Januari 2020, Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization* – WHO) telah menyatakan COVID-19 sebagai masalah kesehatan darurat dan menyerukan semua negara untuk mencegah penyebaran COVID-19 yang sangat cepat.² Indonesia adalah salah satu negara yang sangat terpuuk oleh pandemi ini. Sejak awal pandemi hingga bulan Juni 2021, kasus terkonfirmasi COVID-19 telah mencapai 1,5 juta kasus dengan angka kematian mencapai 2,8%.³ Pemerintah telah menerapkan protokol kesehatan masyarakat untuk mengendalikan penyebaran virus seperti pembatasan jarak fisik dan sosial (*physical and social distancing*), mencuci tangan, dan penggunaan masker. Meskipun hal tersebut sudah diterapkan di masyarakat, kasus terkonfirmasi masih terus meningkat setiap harinya.⁴ Selain itu, pada awal pandemi bidang medis dan kesehatan masyarakat juga dinilai tidak siap menghadapi situasi pandemi COVID-19 ini.⁵

Tenaga kesehatan merupakan lini terdepan dalam menghadapi situasi pandemi COVID-19. Hal tersebut berdampak pada meningkatnya risiko penularan COVID-19 karena tingginya paparan kerja terhadap virus SARS-CoV-2 dibandingkan populasi umum.^{6,7} Dalam kurun waktu tiga bulan (Maret-Mei 2020), Pusat pengendalian dan Pencegahan Penyakit (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) melaporkan bahwa 5,9% pasien rawat inap di Amerika Serikat adalah tenaga kesehatan.⁸ Kurangnya informasi yang akurat terkait penanganan penyakit, terbatasnya ketersediaan alat pelindung diri (APD) yang adekuat, terbatasnya alat tes diagnostik, beratnya beban psikososial seperti lingkungan kerja yang tidak mendukung dan beban kerja yang berlebihan meningkatkan jumlah tenaga kesehatan yang terinfeksi COVID-19, terutama di masa awal pandemi.^{9–11} Saat ini, belum ada laporan resmi jumlah tenaga kesehatan yang terinfeksi COVID-19 di Indonesia. Kasus pertama dokter Indonesia yang meninggal dunia akibat infeksi COVID-19 dipublikasikan pada 22 Maret 2020. Pada Juni 2021, Ikatan Dokter Indonesia (IDI) melaporkan ada 730 dokter meninggal dunia akibat terinfeksi COVID-19.¹² Setelah melewati pandemi selama 3 tahun, sebanyak 2.087 tenaga kesehatan Indonesia gugur melawan COVID-19 dan 751 diantaranya adalah dokter.¹³

Penggunaan APD yang adekuat (masker respirator N95 dan masker lainnya, penutup kepala, pelindung wajah, *goggles*, hazmat, *gown*, sepatu bot, dan sarung tangan) adalah salah satu faktor penting untuk mencegah

penularan COVID-19 bagi tenaga kesehatan. Pada awal pandemi, tenaga kesehatan yang terinfeksi COVID-19 kerap bertanya-tanya alasan yang menyebabkan dirinya terinfeksi virus tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran perubahan perilaku dalam penggunaan APD pada populasi dokter penyintas COVID-19 sebelum dan sesudah terinfeksi COVID-19 di masa-masa awal pandemi. Penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui apakah ada perilaku penggunaan APD yang kurang baik sebagai penyebab terinfeksi COVID-19.

METODE

Penelitian ini merupakan sebuah studi survei deskriptif dengan desain potong lintang. Survei ini dilakukan secara *online* pada Oktober-Desember 2020 dan ditujukan pada dokter penyintas COVID-19 di Indonesia. Kuesioner tersebut dirancang menggunakan *Google Form* dan tautan yang dihasilkan disebarluaskan kepada publik melalui media sosial. Selain itu, tautan tersebut juga dibagikan secara pribadi ke daftar kontak yang dimiliki oleh tim peneliti. Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah *consecutive sampling*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah dokter Indonesia yang terdaftar secara resmi di Ikatan Dokter Indonesia (IDI), menjalankan praktik kedokteran, dan memiliki riwayat terkonfirmasi infeksi COVID-19. Diagnosis COVID-19 dikonfirmasi menggunakan pemeriksaan penunjang RT-PCR SARS-CoV-2 dengan spesimen yang berasal dari usapan nasofaring dan orofaring. Sebelum mengisi survei lebih lanjut, responden akan dimintakan persetujuan untuk ikut serta dalam penelitian ini yang berada di laman awal survei. Selain itu, di laman akhir survei ini, tim peneliti meminta responden untuk menyertakan nomor surat tanda registrasi (STR) dokter atau dokter spesialis dan melakukan pengecekan di *website* Konsil Kedokteran Indonesia untuk menyatakan kebenarannya.

Data sosio-demografis yang dikumpulkan meliputi usia, jenis kelamin, profesi, berkerja di fasilitas kesehatan rujukan COVID-19, total jam kerja per minggu, stratifikasi risiko okupasi, indeks massa tubuh, dan kecurigaan sumber dan lokasi penularan infeksi COVID-19. Stratifikasi risiko okupasi menggunakan kriteria yang dikeluarkan oleh IDI dan dikategorikan menjadi empat kelompok, yaitu risiko rendah (tidak memiliki kontak dengan pasien suspek/probabel/terkonfirmasi COVID-19), risiko sedang (memiliki kontak dengan banyak individu yang status infeksi COVID-19-nya tidak diketahui), risiko tinggi (memiliki kontak erat dengan pasien suspek/probabel/terkonfirmasi COVID-19), dan risiko sangat tinggi (memiliki

kontak erat dan melakukan tindakan medis aerosol pada pasien terkonfirmasi COVID-19).¹⁴

Evaluasi penggunaan APD sebelum dan sesudah terinfeksi COVID-19 dilakukan di beberapa lokasi kerja. Ruang isolasi khusus yang digunakan untuk tindakan medis aerosol dianggap sebagai ruang isolasi, sedangkan instalasi gawat darurat (IGD), bangsal non-isolasi, unit perawatan kritis (ICU), ruang operasi, ruang prosedur medis lain, dan unit rawat jalan dianggap sebagai ruang non-isolasi. Hal yang ditanyakan kepada responden penelitian adalah mengenai penggunaan masker standar respirator N95 terstandar dan jenis masker non-standar lainnya (KN-95, masker bedah, dan masker kain). Masker respirator N95 dianggap sebagai standar yang adekuat dalam menangani pandemi COVID-19. Bagi responden yang menggunakan masker respirator N95, kami mengevaluasi lebih lanjut mengenai praktik penggunaan masker respirator N95 tersebut. Alat pelindung diri lainnya yang kami evaluasi meliputi, pelindung kepala, pelindung mata (*goggles*), *gown* lengan panjang, *hazmat/coverall*, dan sarung tangan. Penggunaan sepatu *boots* dan *coverall* hanya diminta bagi responden yang bertugas di ruang isolasi. Setiap penggunaan item APD memiliki pilihan respon "tidak pernah", "kadang-kadang", dan "selalu". Ketiga respon tersebut juga diterapkan pada poin penggunaan kembali (*reuse*) masker respirator N95.

Data penelitian yang diperoleh ditampilkan dalam bentuk deskriptif berupa persentase. Data numerik yang ditampilkan dapat berupa rerata dan simpang baku atau median dan nilai minimum-maksimum sesuai dengan uji normalitasnya. Uji normalitas yang digunakan

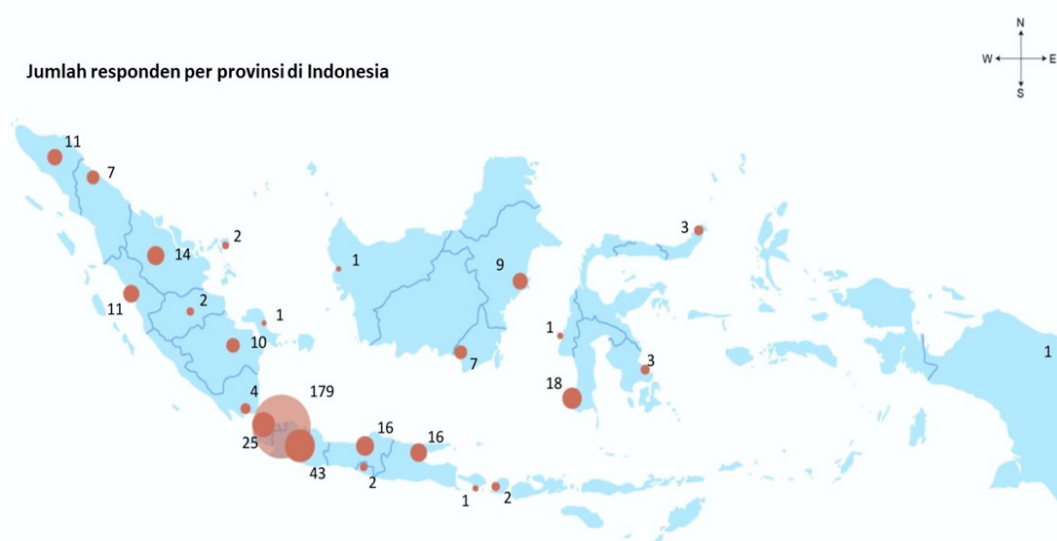
menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov. Penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo dengan nomor KET-114/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2020.

HASIL

Dari 393 dokter penyintas COVID-19 yang telah mengisi seluruh survei secara sukarela, sebanyak 5 responden dieksklusi karena memiliki data yang tidak lengkap sehingga sebanyak 389 dokter penyintas COVID-19 yang diikutsertakan dalam analisis akhir. Dokter penyintas COVID-19 yang mengisi survei ini tersebar di 25 dari 34 provinsi di Indonesia. Tiga provinsi dengan dokter penyintas COVID-19 terbanyak adalah DKI Jakarta (46,1%), Jawa Barat (11%), dan Banten (6,4%) dari total seluruh responden (**Gambar 1**).

Dokter umum dan residen adalah profesi yang menyumbang angka dokter penyintas COVID-19 terbesar (69,2%) dibandingkan dengan dokter spesialis-konsultan (30,8%), dengan median usia 40 (22-48) tahun. Karakteristik sosio-demografis dan klinis dokter penyintas COVID-19 dapat dilihat di **Tabel 1**.

Sebelum terinfeksi COVID-19, masker respirator N95 digunakan oleh 85% dokter yang bekerja di ruang isolasi, 70,2% dipastikan selalu menggunakan masker respirator N95 dan 15,8% terkadang menggunakan masker respirator N95. Lainnya, penggunaan masker KN-95 secara rutin (3,5%) dan tidak rutin (0,9%), hanya menggunakan masker bedah secara rutin (4,4%) dan tidak rutin (3,5%), dan hanya menggunakan masker kain (1,8%). Setelah



Besarnya titik menggambarkan total dokter penyintas COVID-19 di tiap provinsi di Indonesia

Gambar 1. Sebaran dokter penyintas COVID-19 di Indonesia

sembuh dari infeksi COVID-19, jumlah dokter yang selalu menggunakan masker respirator N95 meningkat menjadi 80,9% dan terkadang menggunakan masker respirator N95 berkurang menjadi 13,2%. Namun, 1,8% di antaranya masih menggunakan masker bedah saja saat bekerja di ruang isolasi. Masker kain yang awalnya masih digunakan oleh dua dokter (1,8%) sebelum terinfeksi COVID-19, namun tidak lagi digunakan setelah terinfeksi COVID-19 (**Gambar 2A**).

Di luar ruang isolasi, masker respirator N95 secara rutin digunakan di kamar operasi (56,0%), ruang rawat intensif (46,7%), instalasi gawat darurat (45,1%), ruang tindakan (42,3%), ruang perawatan/bangsang non-isolasi (38,9%), dan poliklinik rawat jalan (34,4%) sebelum terinfeksi COVID-19. Hasil studi ini juga menunjukkan bahwa masih terdapat beberapa dokter yang hanya menggunakan masker bedah di poliklinik rawat jalan (selalu 17,2%, kadang 9,7%), ruang prosedur (selalu 14,1%, kadang 0,7%), bangsal non-isolasi (selalu 12,2%, kadang 6,8%), ruang rawat kritis (selalu 8,2%, kadang 4,9%), IGD

(selalu 8,0%, kadang 7,4%), dan kamar operasi (selalu 6,0%) dalam melakukan pelayanan kedokteran. Meskipun hasil penelitian ini menunjukkan tren penggunaan masker respirator N95 yang lebih baik setelah dokter-dokter tersebut sembuh dari COVID-19, namun masih ada beberapa dokter yang hanya menggunakan masker bedah di semua ruang non-isolasi (**Gambar 2B-G**). Selain itu, beberapa dokter didapatkan hanya menggunakan masker kain saja selama bekerja di ruang non-isolasi yaitu 3 dokter di ruang prosedur, 2 dokter di IGD, 2 dokter di poliklinik rawat jalan, dan 1 dokter di bangsal non-isolasi.

Secara keseluruhan, praktik penggunaan APD lainnya juga menunjukkan adanya tren perbaikan setelah menjadi penyintas COVID-19 (**Gambar 3**). Sebanyak 114 dokter yang bekerja di ruang isolasi, 83,3% di antaranya rutin menggunakan pelindung kepala dan pelindung wajah, 62,3% rutin menggunakan *goggles*, 81,6% rutin menggunakan hazmat, 53,5% rutin menggunakan *gown*, 71,1% menggunakan sepatu *boots*, dan 86,8% rutin menggunakan sarung tangan sebelum terinfeksi COVID-19. Sementara di ruang non-isolasi, penggunaan penutup kepala, pelindung wajah, *gown*, dan sarung tangan secara rutin juga meningkat setelah dokter tersebut menjadi penyintas COVID-19 (**Gambar 3B-G**).

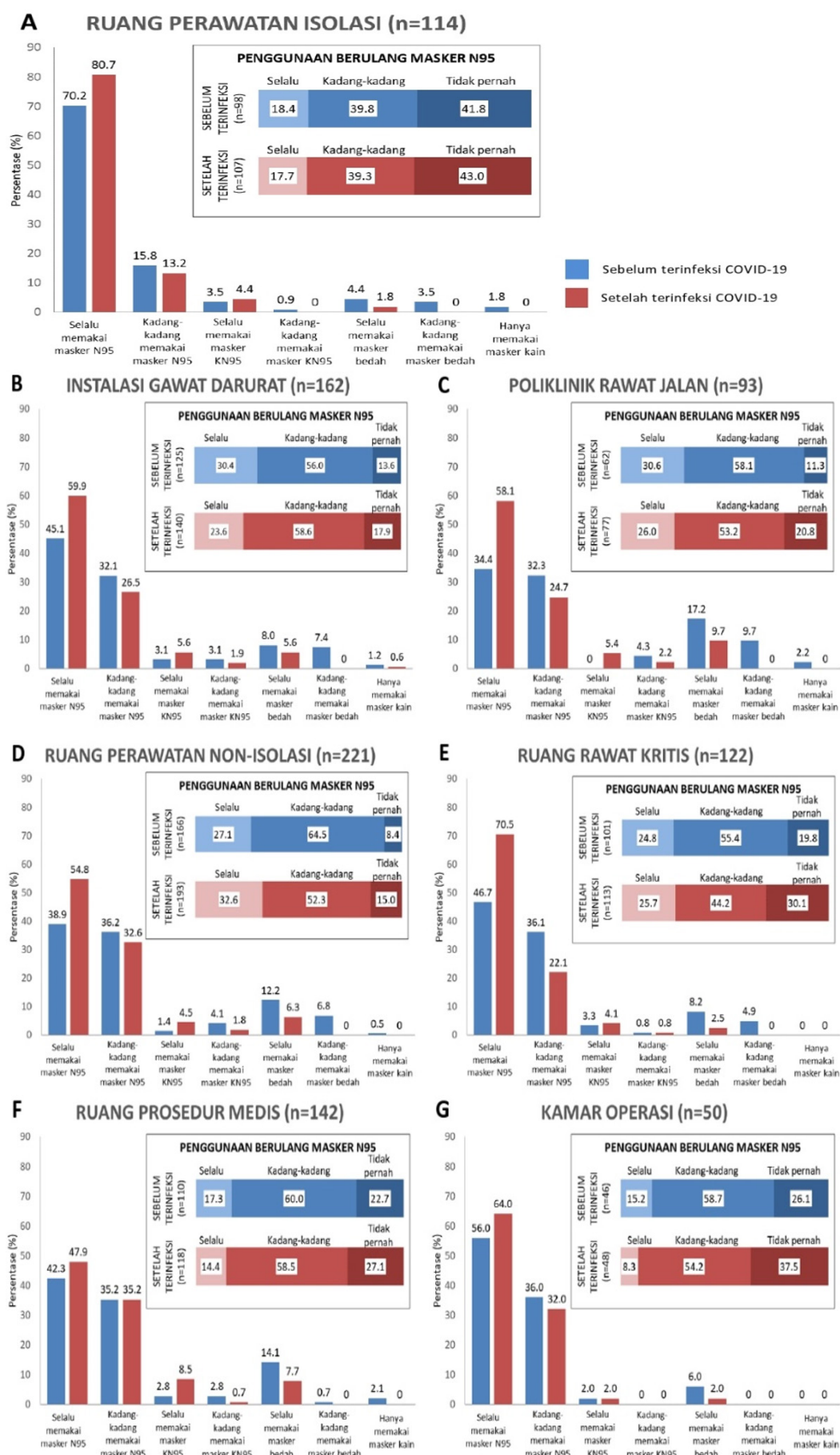
Tabel 1. Karakteristik sosiodemografis dan klinis dokter penyintas COVID-19 (n=389)

Karakteristik	n (%)
Usia, median (rentang)	40 (22-68)
Jenis kelamin, n (%)	
Perempuan	222 (57,0)
Laki-laki	167 (43,0)
Status pernikahan, n (%)	
Menikah	291 (74,8)
Belum menikah	98 (25,2)
Profesi, n (%)	
Dokter umum dan residen	269 (69,2)
Dokter spesialis dan konsultan	120 (30,8)
Stratifikasi risiko okupasi, n (%)	
Rendah	19 (4,9)
Sedang	163 (41,9)
Tinggi	160 (41,1)
Sangat tinggi	47 (12,1)
Komorbiditas, n (%)	
Obesitas	227 (58,4)
Hipertensi	39 (10,0)
Diabetes melitus	17 (4,4)
Kardiovaskular (PJK, gagal jantung)	5 (1,3)
Autoimun	11 (2,8)
Kanker	1 (0,3)
Derajat keparahan COVID-19, n (%)	
Asimtomatik	96 (24,7)
Ringan	181 (46,5)
Sedang	100 (25,7)
Berat	12 (3,1)

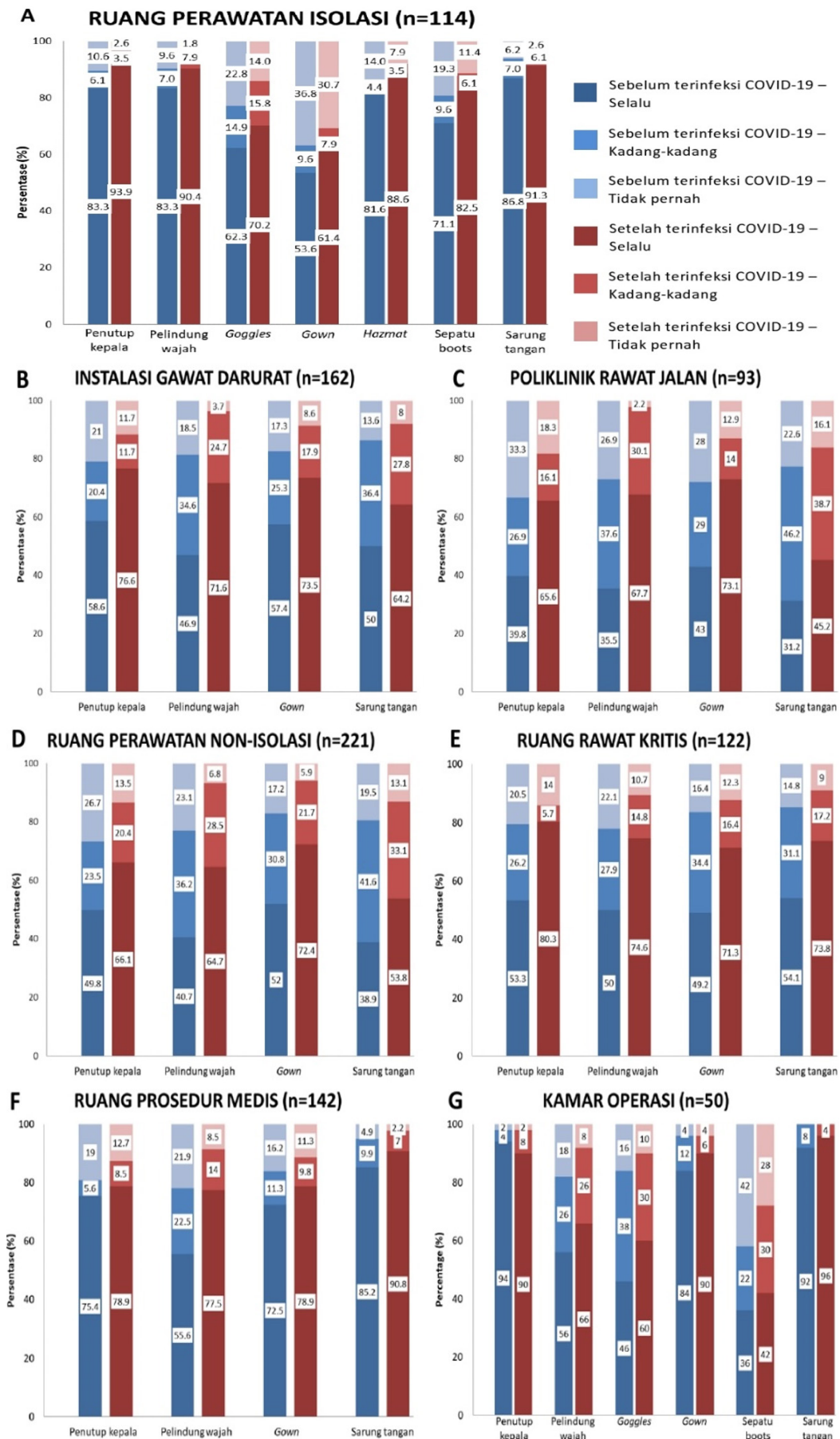
PJK = penyakit jantung koroner

DISKUSI

Survei ini dilakukan pada masa awal pandemi ketika alat diagnostik dan tersedianya APD yang memadai sangat terbatas. Pada awal pandemi, Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 mengeluarkan panduan standar APD untuk penanganan COVID-19 di Indonesia yang terdiri dari tiga tingkatan. Tingkat 1 (masker bedah, sarung tangan, dan baju kerja) ditujukan bagi tenaga kesehatan yang bertugas di tempat praktik umum dan melakukan kegiatan yang tidak menimbulkan aerosol. Tingkat 2 (penutup kepala, *goggles*, masker bedah, sarung tangan, dan *gown*) bagi tenaga kesehatan yang melakukan pemeriksaan pasien dengan gejala infeksi pernapasan, melakukan pengambilan sampel non-pernapasan yang tidak menimbulkan aerosol, dan bertugas di ruang perawatan pasien COVID-19. Tingkat 3 (penutup kepala, *goggles* dan pelindung wajah, *coverall/gown* dan apron, masker respirator N95, sarung tangan, dan sepatu *boots*) bagi tenaga kesehatan yang bertugas di ruang prosedur yang menimbulkan aerosol.¹⁵ Namun, dalam masa krisis APD, berbagai kebijakan terkait penggunaan APD pun telah dikeluarkan oleh pemerintah. Kebijakan tersebut meliputi alternatif penggunaan APD dan penggunaan berulang APD yang sebaiknya digunakan sekali pakai. Alternatif



Gambar 2. Penggunaan masker respirator N95 dan masker lainnya di ruang isolasi (A) dan ruang non-isolasi (B-G) sebelum dan sesudah terinfeksi COVID-19



Gambar 3. Penggunaan APD lainnya di ruang isolasi (A) dan ruang non-isolasi (B-G) sebelum dan sesudah terinfeksi COVID-19

penggunaan APD dikeluarkan sebagai pertimbangan untuk memenuhi kebutuhan penggunaan APD dalam melakukan perawatan pasien COVID-19 dengan tetap memerhatikan prinsip dalam penanganan dan pencegahan infeksi (PPI). Sebagai contoh, bila tidak terdapat *gown* maka dapat menggunakan jas hujan sekali pakai sebagai alternatifnya. Selain itu, penggunaan berulang APD dapat dibenarkan dengan catatan setelah dilakukan pembersihan, pencucian, desinfeksi, dan penyimpanan yang benar. Akan tetapi, penggunaan alternatif APD dan penggunaan berulang APD yang seharusnya sekali pakai tidak dibenarkan di luar masa krisis.¹⁶

Pada penelitian ini didapatkan adanya perbaikan penggunaan masker respirator N95 pada dokter sebelum dan sesudah terinfeksi COVID-19 (selalu: 70,2% dan 80,7%, kadang: 15,8% dan 13,2%), termasuk penggunaan kembali masker respirator N95 (selalu: 18,4% dan 17,7%, kadang: 39,8% dan 39,3%). Namun, masih banyak juga dokter yang menggunakan kembali APD yang seharusnya bersifat sekali pakai, khususnya masker respirator N95, baik di ruang isolasi maupun non-isolasi. Hal tersebut serupa dengan studi yang dilaporkan oleh Kea, dkk.¹⁷ bahwa karena kurang tersedianya APD di masa awal pandemi, tenaga kesehatan di seluruh dunia terpaksa menggunakan APD dengan cara yang tidak biasa sehingga mengubah praktik kinerja terbaik yang telah lama diterapkan untuk keselamatan kerja. Sebagai contoh: (1) penggunaan kembali APD yang dirancang untuk sekali pakai, khususnya masker respirator N95; (2) penggunaan kembali masker tanpa dilakukan dekontaminasi karena terbatasnya sarana dekontaminasi; (3) melakukan dekontaminasi dengan menggunakan tisu; dan (4) membawa APD secara pribadi untuk digunakan saat bertugas. Praktik medis yang tidak aman tersebut akan meningkatkan risiko paparan tenaga kesehatan, khususnya dokter terhadap infeksi COVID-19. Selain itu, penggunaan berulang APD yang seharusnya sekali pakai akan menurunkan efektivitasnya sehingga meningkatkan risiko kontaminasi penggunaannya. Kea, dkk.¹⁷ juga melaporkan bahwa penggunaan berulang masker respirator N95 setelah 4 hari akan meningkatkan risiko terjadinya kegagalan pemakaian (*fit-failure*) sebesar 46%, sementara studi lainnya menunjukkan kegagalan pemakaian setelah dilakukan 2 siklus sterilisasi.

Masker kain tidak seharusnya dipakai oleh tenaga kesehatan dalam menjalankan praktik medisnya karena memiliki tingkat keamanan yang tidak baik dibandingkan masker terstandar lainnya. Namun, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa masih ada dokter yang menggunakan masker jenis ini sebelum terinfeksi COVID-19 selama bertugas, bahkan di ruang isolasi. Studi

sebelumnya menunjukkan bahwa masker kain hanya memiliki perlindungan minimal dalam mencegah infeksi droplet dibandingkan masker respirator N95. Kesulitan untuk mengakses masker yang sesuai standar karena jumlah yang terbatas merupakan alasan terkuat dari praktik medis yang tidak aman ini. Selain itu, tidak semua fasilitas pelayanan kesehatan menyediakan jenis dan jumlah masker yang sesuai untuk petugasnya, terutama pada awal masa pandemi. Oleh karena itu, sebagian besar dokter perlu menyediakan sendiri masker dan APD lainnya sesuai kebutuhan dalam melakukan praktik medis di masa pandemi ini.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa penggunaan *gown* juga mengalami peningkatan di semua ruangan, baik isolasi maupun non-isolasi setelah dokter terinfeksi COVID-19. Peningkatan penggunaan *gown* sebelum dan sesudah terinfeksi COVID-19 terbesar berada di poliklinik rawat jalan (30,1%), ICU (22,1%), bangsal non-isolasi (20,4%), dan IGD (16,1%). Hal tersebut menunjukkan bahwa setelah terinfeksi COVID-19, dokter-dokter tersebut meningkatkan kewaspadaannya agar dapat tetap terlindung dari penularan infeksi COVID-19 dengan menggunakan APD yang dianjurkan. Selain itu, ketika bertugas di poliklinik rawat jalan, ICU, bangsal non-isolasi, dan IGD, dokter akan kerap kali berkontak dengan pasien suspek COVID-19, ditambah dengan minimnya alat uji tes diagnostik yang dapat membuktikan adanya infeksi COVID-19 pada awal pandemi, terlebih bila gejala yang dialami oleh pasien tersebut atipikal. Studi Verbeek, dkk.¹⁸ menunjukkan bahwa penggunaan *gown* memiliki tingkat perlindungan yang lebih efektif dibandingkan apron (MD -1,36, IK95%: -1,78-0,94). Selain itu, dua studi di Hong Kong juga menunjukkan bahwa tenaga kesehatan yang tidak terinfeksi COVID-19 menggunakan *gown* sebagai salah satu APD yang digunakan selama bertugas dibandingkan tenaga kesehatan yang terinfeksi COVID-19. Selain itu, keduanya juga melaporkan bahwa tenaga kesehatan yang tidak terinfeksi COVID-19 menggunakan semua APD yang direkomendasikan oleh pemerintah setempat.¹⁹⁻²¹ Hal yang sama juga ditunjukkan pada penggunaan sarung tangan selama bertugas, baik di ruang isolasi maupun non-isolasi. Virus SARS-CoV-2 memiliki median waktu paruh 5,6 jam bertahan di permukaan besi atau logam, dan 6,8 jam di permukaan plastik, yang mana dapat ditemukan di ruang perawatan pasien.^{19,22,23} Penggunaan *gown* dan sarung tangan dinilai dapat mencegah transmisi melalui permukaan yang terkontaminasi (fomites) virus SARS-CoV-2.²⁴ Hal serupa ditunjukkan pada penggunaan sarung tangan selama bertugas, baik di ruang isolasi maupun non-isolasi yang keduanya menunjukkan adanya

perbaikan. Bahkan sebuah studi menunjukkan bahwa penggunaan sarung tangan ganda dapat menurunkan tingkat kontaminasi dibandingkan sarung tangan tunggal (RR 0,36, IK95%: 0,16-0,78).^{18,25} Oleh karena itu, CDC merekomendasikan penggunaan *gown* dan sarung tangan ketika menangani pasien, baik yang sudah terkonfirmasi maupun suspek COVID-19.²⁴

Studi ini memiliki beberapa keterbatasan, antara lain yaitu survei berbasis *online*, sehingga sangat mungkin terjadi kesalahan dalam pelaporan yang dilakukan oleh responden. Selain itu, undangan untuk mengisi survei ini disebarkan melalui media sosial dan kontak pribadi yang dimiliki tim penulis sehingga risiko terjadinya bias seleksi pun tidak dapat dihindari. Selain itu, studi ini bergantung pada kemauan responden dan mungkin terbatas hanya untuk responden yang memiliki akses internet yang baik. Akibatnya, penelitian kami tidak dapat mewakili seluruh dokter Indonesia yang selamat dari infeksi COVID-19, terutama dari wilayah Indonesia Timur. Studi ini dilakukan pada awal pandemi dengan sistem kesehatan yang masih belum siap dalam menghadapi situasi krisis yang dapat berubah setiap hari. Namun, studi ini merupakan studi pertama yang menilai perubahan penggunaan APD pada populasi dokter di Indonesia pada awal masa pandemi.

SIMPULAN

Meskipun tersedianya APD yang memadai masih menjadi sebuah tantangan pada awal pandemi, terdapat peningkatan pemakaian APD yang memadai pada dokter-dokter setelah sembuh dari infeksi COVID-19, baik saat bertugas di ruang isolasi maupun non-isolasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ruan S. Likelihood of survival of Coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:630–1.
- WHO Europe. International health regulations - 2019-nCoV outbreak is an emergency of international concern. Copenhagen, Denmark: WHO Europe; 2020.
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta sebaran COVID-19 [Internet]. Jakarta: Satgas COVID-19; 2021 [cited 2021 Jun 17]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
- Roy D, Tripathy S, Kar SK, Sharma N, Verma SK, Kaushal V. Study of knowledge, attitude, anxiety & perceived mental healthcare need in Indian population during COVID-19 pandemic. *Asian J Psychiatr*. 2020;51:102083.
- Robert R, Kentish-Barnes N, Boyer A, Laurent A, Azoulay E, Reignier J. Ethical dilemmas due to the COVID-19 pandemic. *Ann Intensive Care*. 2020;10:84.
- Wong LY, Tan AL, Leo YS, Lee VJM, Toh MP. Healthcare workers in Singapore infected with COVID-19: 23 January–17 April 2020. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15:218–26.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2021.
- Kambhampati AK, O AC, Whitaker M, Magill SS, Chea N, Chai SJ, et al. COVID-19-associated hospitalizations among health care personnel — COVID-NET, 13 states, March 1–May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(43):1576–83.
- Ali S, Noreen S, Farooq I, Bugshan A, Vohra F. Risk assessment of healthcare workers at the frontline against COVID-19. *Pak J Med Sci*. 2020;36:S99–103.
- Wang J, Zhou M, Liu F. Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *J Hosp Infect*. 2020;105:100–1.
- Xiang YT, Jin Y, Wang Y, Zhang Q, Zhang L, Cheung T. Tribute to health workers in China: A group of respectable population during the outbreak of the COVID-19. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1739–40.
- Ikatan Dokter Indonesia (IDI). Pandemi COVID-19 update: data kematian dokter Indonesia. Jakarta: IDI; 2021.
- Lapor COVID-19. Statistik kematian tenaga kesehatan Indonesia [Internet]. Jakarta: Yayasan Warga Berdaya untuk Kemanusiaan; 2023 [cited 2023 Jun 29]. Available from: <https://nakes.laporcovid19.org/statistik>
- PB Ikatan Dokter Indonesia. Pedoman standar perlindungan dokter di era COVID-19. 1st ed. Jakarta: PB Ikatan Dokter Indonesia (PB IDI); 2020.
- Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. Standar alat pelindung diri (APD) untuk penanganan COVID-19 di Indonesia. 3rd ed. Jakarta: Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19; 2020.
- Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk teknis alat pelindung diri (APD): dalam menghadapi wabah COVID-19. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020.
- Kea B, Johnson A, Lin A, Lapidus J, Cook JN, Choi C, et al. An international survey of healthcare workers use of personal protective equipment during the early stages of the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021;2:e12392.
- Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Sauni R, Toomey E, Blackwood B, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7:CD011621.
- Stewart CL, Thornblade LW, Diamond DJ, Fong Y, Melstrom LG. Personal protective equipment and COVID-19: a review for surgeons. *Ann Surg*. 2020;272:e132–8.
- Seto W, Tsang D, Yung R, Ching T, Ng T, Ho M, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet*. 2003;361:1519–20.
- Lau JT, Fung KS, Wong TW, Kim JH, Wong E, Chung S, et al. SARS transmission among hospital workers in Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:280–6.
- Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, Yip CCY, Chuang VWM, Tsang OTY, et al. Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41:493–8.
- van Doremalen N, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177–9.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interim infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in healthcare settings. Atlanta, Georgia: CDC; 2020.
- Ha JF. The COVID-19 pandemic, personal protective equipment and respirator: a narrative review. *Int J Clin Pract*. 2020;74(10):e13578.

6-30-2023

Rasio Neutrofil Limfosit dan Kadar D-Dimer berdasarkan Derajat Keparahan Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang : Studi Kasus Kontrol

Hanifa Zahra Besri

Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia, hanifazahrabesri@yahoo.co.id

Efrida Efrida

Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia, efrida@med.unand.ac.id

Yusri Dianne Jurnal

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

Andani Eka Putra

Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

Dewi Wahyu Fitriana

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#), [Laboratory Medicine Commons](#), and the [Medical Sciences Commons](#)
See next page for additional authors

Recommended Citation

Besri, Hanifa Zahra; Efrida, Efrida; Jurnal, Yusri Dianne; Putra, Andani Eka; Fitriana, Dewi Wahyu; and Husni, Husni (2023) "Rasio Neutrofil Limfosit dan Kadar D-Dimer berdasarkan Derajat Keparahan Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang : Studi Kasus Kontrol," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 2, Article 4.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i2.1451

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss2/4>

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

Rasio Neutrofil Limfosit dan Kadar D-Dimer berdasarkan Derajat Keparahan Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang : Studi Kasus Kontrol

Authors

Hanifa Zahra Besri, Efrida Efrida, Yusri Dianne Jurnalis, Andani Eka Putra, Dewi Wahyu Fitriana, and Husni Husni

Rasio Neutrofil Limfosit dan Kadar D-Dimer berdasarkan Derajat Keparahan Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang: Studi Kasus Kontrol

Neutrophil-Lymphocyte Ratio and D-Dimer Based on The Severity of Covid-19 Patients at Semen Padang Hospital: Case Control Study

Hanifa Zahra Besri¹, Efrida², Yusri Dianne Jurnal³, Andani Eka Putra⁴, Dewi Wahyu Fitriana⁵, Husni²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

²Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

³Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

⁴Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

⁵Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

Korespondensi:

Efrida, Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Email: efrida@med.unand.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* yang pada tahun 2020 ditetapkan sebagai pandemi global. Dalam penatalaksanaan COVID-19, pasien dikelompokkan sesuai derajat keparahan. Mengidentifikasi faktor prognostik di awal sangat membantu untuk menilai risiko derajat keparahan. Beberapa parameter hematologi abnormal ditemukan pada pasien COVID-19 seperti peningkatan rasio neutrofil limfosit (RNL) dan kadar D-dimer. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai RNL dan kadar D-dimer berdasarkan derajat keparahan pasien COVID-19.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan kasus kontrol menggunakan 100 data rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Semen Padang pada tahun 2021. Teknik pengambilan sampel adalah *consecutive sampling*. Analisis bivariat menggunakan uji *One-Way ANOVA* dan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil dianggap bermakna jika nilai $p < 0,05$.

Hasil. Karakteristik pasien rawatan COVID-19 yaitu terdiri dari laki-laki sebanyak 51% dan perempuan 49% dengan rata-rata usia 57,79 [simpang baku (SB) 13,5] tahun. Nilai RNL berdasarkan derajat keparahan (ringan, sedang, berat, dan kritis) masing-masing adalah 3,12 (SB 2,04), 3,51 (SB 2,87), 6,89 (SB 3,6), 12,57 (SB 10,34); $p < 0,05$. Sedangkan, median kadar D-dimer (ng/mL) pada masing-masing derajat keparahan tersebut adalah 444, 791, 1.610, 2.135 ($p < 0,05$). Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna nilai RNL dan kadar D-dimer berdasarkan derajat keparahan.

Kesimpulan. Nilai RNL dan kadar D-dimer paling meningkat pada kelompok derajat kritis dan menunjukkan hubungan yang bermakna pada pasien COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, D-dimer, RNL

ABSTRACT

Introduction. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* is caused by *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)* which in 2020 was declared a global pandemic. In the management of COVID-19, patients are classified according to the severity. Identifying prognostic factors at an early stage helps assess severity risks. Abnormal hematological parameters were present in COVID-19 patients such as the elevation of neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and D-dimer patients. This study aimed to determine the NLR and D-dimer levels based on the severity of COVID-19 patients.

Methods. This study was an observational analytical study that used a case-control approach using 100 medical records of COVID-19 patients who were treated at Semen Padang Hospital in 2021. Consecutive sampling was used in this study. ANOVA test and the Kruskal-Wallis test were used for bivariate analysis. The results were considered significant if the p -value < 0.05 .

Results. Characteristics of patients treated for COVID-19 were: 51% male and 49% female, mean age 57.79 (SD 13.5) years. NLR values based on the severity (mild, moderate, severe, and critical) were 3.12 (SD 2.04), 3.51 (SD 2.87), 6.89 (SD 3.6), 12.57 (SD 10.34) respectively; $p < 0.05$. The median value of D-dimer (ng/mL) based on the severity (mild, moderate, severe, and critical) were 444, 791, 1,610, 2,135; $p < 0.05$. The results of this study showed that there were significant differences in the NLR values and D-dimer levels based on severity.

Conclusion. RNL value and D-dimer levels increase the most in the critical degree group and shows a significant relationship in COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19, D-dimer levels, NLR

PENDAHULUAN

Coronavirus Disese 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang terutama menyerang saluran pernapasan. Penyakit ini disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang merupakan varian coronavirus. Kasus COVID-19 telah menyebar ke seluruh dunia dan ditetapkan sebagai pandemi global oleh *World Health Organization* (WHO) pada Maret 2020. Jumlah kasus COVID-19 meningkat pesat pada tahun 2021 di Indonesia yang disebabkan 2 puncak gelombang kasus COVID-19 pada bulan Januari dan Juli di tahun tersebut.¹⁻³

Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan gejala klinis yang bervariasi, mulai dari yang ringan sampai berkembang menjadi berat.^{4,5} Pasien COVID-19 diklasifikasikan berdasarkan derajat gejala yaitu asimtomatis, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan kritis yang dalam penetapan klasifikasi tersebut memiliki penatalaksanaan yang berbeda-beda.⁶ Beberapa parameter hematologi abnormal ditemukan pada pasien COVID-19 yaitu limfositopenia, neutrofilia, peningkatan kadar D-dimer dan fibrinogen. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa rasio neutrofil limfosit (RNL) dan D-dimer memiliki nilai prognostik dalam berbagai kondisi penyakit, termasuk sepsis, penyakit kardiovaskular, dan keganasan.⁵ Peningkatan kadar D-dimer juga digunakan sebagai indikator independen dalam menentukan risiko kematian.^{4,5}

Dibutuhkan penanda inflamasi yang dapat menilai prognosis dan faktor risiko pasien COVID-19. Penggunaan nilai RNL dibandingkan parameter laboratorium lainnya lebih mudah diperiksa dari tes hematologi rutin dengan membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut sehingga dapat menunjukkan status inflamasi pada pasien. Penggunaan nilai RNL membuat klinisi dapat mengidentifikasi pasien COVID-19 yang berisiko tinggi pada tahap awal sehingga perawatan yang diberikan menjadi lebih optimal.^{1,4,5}

D-dimer merupakan penanda terjadinya trombusis dan kadarnya meningkat pada trombusis vena dalam, emboli paru, dan penyakit infeksi seperti SARS. Pada pasien COVID-19, peningkatan kadar D-dimer berhubungan dengan keparahan penyakit dan kematian. D-dimer adalah hasil dari pemecahan fibrin oleh plasmin untuk memecah gumpalan darah. Setiap proses yang meningkatkan pemecahan fibrin akan meningkatkan kadar D-dimer. Kadar D-dimer yang meningkat menunjukkan adanya keadaan hiperkoagulasi yang berkontribusi dalam keparahan penyakit dan peningkatan mortalitas.^{5,7}

Penelitian yang dilakukan di Suzhou, China

membandingkan RNL dan D-dimer antara dua kelompok pasien ringan sedang dan berat. Nilai RNL pada kelompok ringan sedang memiliki perbedaan signifikan pada hari pertama, keempat, dan keempat belas dengan kelompok berat ($p < 0,01$), demikian juga dengan D-dimer pada hari pertama, ketujuh, dan keempat belas ($p < 0,05$).⁵ Rumah Sakit Semen Padang merupakan rumah sakit rujukan COVID-19 di Sumatera Barat.⁸ Pada studi pendahuluan yang telah dilakukan, terdapat peningkatan RNL dan kadar D-dimer yang bervariasi berdasarkan derajat keparahan di Rumah Sakit Semen Padang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui rasio neutrofil limfosit dan kadar D-dimer berdasarkan derajat keparahan pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang tahun 2021.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain kasus kontrol yang berasal dari data rekam medis pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang pada bulan Januari hingga Desember tahun 2021. Pasien COVID-19 dikelompokkan menjadi empat kelompok berdasarkan derajat keparahan COVID-19, yaitu ringan, sedang, berat, dan kritis dengan masing-masing kelompok berjumlah 25 sampel. Derajat keparahan penyakit dikelompokkan menurut pedoman tata laksana COVID-19 Kementerian Kesehatan RI. Pemilihan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling* yaitu mencari penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi sampai terpenuhi jumlah sampel yang diperlukan dalam empat kelompok. Kriteria inklusi yaitu pasien yang terkonfirmasi COVID-19 yang menjalani rawat inap di Rumah Sakit Semen Padang, berumur ≥ 18 tahun, telah melakukan pemeriksaan hematologi lengkap dan pemeriksaan kadar D-dimer, serta terdapat hasil pemeriksaan saturasi oksigen perifer dan pemeriksaan foto toraks di rekam medis. Pasien yang memiliki riwayat keganasan darah, HIV, trombusis vena dalam, emboli paru, dan stroke menjadi kriteria eksklusi dalam penelitian ini.

Analisis bivariat yang digunakan menggunakan uji *one-way ANOVA* dan uji *Kruskal-Wallis*. Hasil uji dengan nilai $p < 0,05$ maka dinilai terdapat perbedaan yang signifikan antarvariabel yang diteliti. Penelitian ini dilakukan setelah memperoleh surat persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor 1043/UN.16.2/KEPFK/2022.

HASIL

Sebanyak 709 data rekam medis pasien COVID-19 yang telah diambil untuk dijadikan sampel. Setelah melewati kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 25 data

rekam medis pada setiap derajat keparahan COVID-19. Karakteristik pasien COVID-19 berupa jenis kelamin, umur, komorbid, jumlah leukosit, jumlah neutrofil, dan jumlah limfosit dapat dilihat pada Tabel 1. Pada penelitian ini didapatkan perbandingan jumlah laki-laki dan perempuan hampir seimbang yaitu sebanyak 51% laki-laki dan 49% perempuan. Terdapat peningkatan rerata jumlah neutrofil relatif, penurunan rerata jumlah limfosit relatif dan absolut, peningkatan nilai rerata, dan peningkatan kadar D-dimer dari rentang nilai normal. Pada hasil penelitian didapatkan 65% pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang memiliki komorbid dan 35% pasien tidak memiliki komorbid. Hipertensi menjadi komorbid terbanyak pada pasien COVID-19 (37,7%).

Hasil analisis bivariat nilai RNL berdasarkan derajat keparahan dapat dilihat pada Tabel 2, terdapat peningkatan rerata RNL seiring dengan peningkatan derajat keparahan pasien COVID-19. Pada Tabel 3, terlihat bahwa terdapat peningkatan median D-dimer seiring dengan peningkatan derajat keparahan pasien COVID-19.

DISKUSI

Sampel penelitian ini adalah pasien rawat inap COVID-19 yang tercatat dalam rekam medis di Rumah Sakit Semen Padang pada tahun 2021. Pasien COVID-19 lebih banyak ditemukan pada laki-laki (51%) dibandingkan dengan perempuan (49%). Penelitian ini sejalan dengan kasus yang terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia pada tahun 2021, laki-laki (51%) lebih banyak daripada perempuan (49%).⁹ Reseptor ACE2 pada sel pejamu sebagai tempat

masuknya SARS-CoV-2, berkorelasi dengan peningkatan kejadian infeksi COVID-19. Perbedaan ekspresi ACE2 berdasarkan jenis kelamin dikarenakan laki-laki memiliki sel alveolar tipe II yang lebih banyak, dikarenakan sel tersebut dapat mengekspresikan reseptor ACE2.^{10,11}

Rerata umur pasien COVID-19 didapatkan sebesar 57,79 (SB 13,5) tahun. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Tabanan, Bali bahwa rerata umur pasien COVID-19 adalah 51,96 (SB 14,69) tahun.¹² Kelompok usia muda cenderung lebih rentan terkena infeksi karena memiliki tingkat mobilitas yang tinggi.^{13,14} Pada hasil penelitian didapatkan 65% pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang memiliki komorbid dengan hipertensi menjadi komorbid terbanyak pada pasien COVID-19. Pasien yang memiliki komorbid seperti hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit jantung lebih rentan memiliki derajat keparahan penyakit yang berat pada COVID-19.^{15,16}

Hasil penelitian menggunakan uji *One-Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna rerata nilai RNL berdasarkan derajat keparahan pasien COVID-19 (Tabel 2). Sejalan dengan penelitian pada 548 pasien di China, terdapat perbedaan bermakna RNL antara kelompok ringan, berat, dan kritis. Penelitian tersebut mendapati median tertinggi pada kelompok kritis sebesar 16,06 diikuti dengan berat sebesar 8,96 dan ringan sebesar 3,37.¹⁷ Penelitian yang dilakukan di Lampung dengan desain penelitian *cross-sectional* mendapatkan hasil yang serupa yaitu terdapat perbedaan nilai RNL yang bermakna antardarajat keparahan penyakit.¹⁸ Nilai RNL yang meningkat dapat dikaitkan dengan risiko keparahan dan kematian yang tinggi pada pasien COVID-19. Hal tersebut dapat menunjukkan bahwa nilai RNL dapat menjadi penanda untuk memprediksi prognosis pasien COVID-19. Tingkat keparahan COVID-19 dipengaruhi oleh respons inflamasi pada tubuh, dikarenakan kasus yang parah dikaitkan dengan terjadinya badai sitokin akibat respons imun yang berlebihan. Nilai RNL yang tinggi menunjukkan terjadinya disregulasi sistem imun akibat dari peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit.^{17,19,20}

Neutrofil yang merupakan komponen utama dari leukosit menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat menginduksi kerusakan DNA pada sel pejamu. Peningkatan neutrofil dapat dipicu oleh faktor inflamasi seperti IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ .¹ Proses inflamasi yang berhubungan dengan peningkatan interleukin dan sel proinflamasi dapat merangsang produksi neutrofil, sebaliknya peradangan sistemik dan infeksi akibat COVID-19 dapat menyebabkan terjadinya peningkatan apoptosis limfosit. Hal tersebut dikarenakan limfosit

Tabel 1. Karakteristik sampel pasien COVID-19

Variabel	N=100
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	51 (51)
Perempuan	49 (49)
Umur (tahun), rerata [simpang baku (SB)]	57,79 (13,50)
Komorbid, n (%)	65 (65)
Penyakit jantung	11 (12)
Hipertensi	34 (37,7)
Diabetes melitus	32 (35,5)
Asma	10 (11)
Penyakit paru obstruktif kronis	1 (1)
Penyakit ginjal kronik	2 (2)
Jumlah leukosit ($10^9/L$), rerata (SB)	7,77 (5,21)
Jumlah neutrofil (%), rerata (SB)	73,3 (12,41)
Absolut ($10^9/L$), rerata (SB)	6,03 (4,95)
Jumlah limfosit (%), rerata (SB)	18,61 (10,17)
Absolut ($10^9/L$), rerata (SB)	1,16 (0,56)
Rasio neutrofil limfosit, rerata (SB)	6,52 (6,82)
D-dimer (ng/mL), rerata (SB)	2.168,14 (4.325)

Tabel 2. Rasio neutrofil limfosit pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan

Rasio neutrofil limfosit	Derajat keparahan COVID-19				Nilai p*
	Ringan (N=25)	Sedang (N=25)	Berat (N=25)	Kritis (N=25)	
Rerata (simpang baku)	3,12 (2,04)	3,51 (2,87)	6,89 (3,6)	12,57 (10,34)	<0,001

*p<0,05 signifikan menggunakan uji one-way ANOVA

Tabel 3. Kadar D-dimer pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan

Kadar D-dimer (ng/mL)	Derajat keparahan COVID-19				Nilai p*
	Ringan (N=25)	Sedang (N=25)	Berat (N=25)	Kritis (N=25)	
Median (Q1-Q3)	444 (266-650)	791 (518-1.074)	1.610 (1.192-2.600)	2.135 (1.286,5-3.546)	<0,001

*p<0,05 signifikan menggunakan uji Kruskal-Wallis

memiliki reseptor ACE-2 yang merupakan tempat masuknya *Coronavirus*. Mekanisme penurunan jumlah limfosit juga dikaitkan dengan migrasi limfosit ke sel paru pada saat proses infeksi dan terjadinya keadaan hiperinflamasi.¹⁹⁻²¹

Hasil penelitian menggunakan uji *Kruskal-Wallis* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar D-dimer berdasarkan derajat keparahan pasien COVID-19 (Tabel 3). Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Wuhan, China yang membagi kelompok derajat keparahan menjadi sangat parah, parah, dan ringan. Penelitian tersebut mendapatkan kadar D-dimer yang bermakna pada setiap kelompok dengan rerata paling tinggi pada kelompok sangat parah 6,9 µg/mL, lalu kelompok parah 4,7 µg/mL, dan kelompok ringan 1,6 µg/mL.²² Penelitian lainnya menggunakan desain retrospektif menemukan kadar D-dimer pada pasien yang meninggal (4,6 µg/mL) secara signifikan lebih tinggi dari pasien yang sembuh (0,6 µg/mL).²³

D-dimer merupakan penanda terjadinya degradasi fibrin oleh adanya proses koagulasi yang dapat diakibatkan oleh infeksi. Pasien COVID-19 derajat berat mengalami kondisi hiperinflamasi dan keadaan koagulopati yang menyebabkan kerusakan alveolar, deskuamasi pneumosit, dan pembentukan membran hialin. Peningkatan kadar D-dimer pada pasien COVID-19 menunjukkan adanya keadaan hiperkoagulasi yang disebabkan oleh respons inflamasi yang berlebihan. Respons tersebut juga dapat memicu terjadinya disfungsi endotel yang dapat menyebabkan pembentukan makrotrombosis dan mikrotrombosis. Peningkatan kadar D-dimer menunjukkan adanya keadaan hiperkoagulasi yang berkontribusi terhadap keparahan penyakit dan peningkatan mortalitas pasien COVID-19.^{7,24-26}

Hipoksia pada COVID-19 akibat adanya pneumonia berat dapat mengarah pada keadaan hiperkoagulasi. Hal tersebut dikarenakan keadaan hipoksia menyebabkan vasokonstriksi yang berkontribusi terhadap disfungsi

endotel. Selain itu, pasien COVID-19 yang memiliki derajat parah lebih cenderung berusia lebih tua dapat menjadi faktor risiko hiperkoagulasi. Pada pasien rawat inap, pasien cenderung berusia lanjut, memiliki komorbid, berada di tempat tidur lebih lama, dan menerima perawatan invasif yang mana dapat meningkatkan risiko hiperkoagulasi.²⁵⁻²⁷

Penelitian ini menggunakan desain kasus kontrol yang menganalisis nilai RNL dan kadar D-dimer pada berbagai tingkat derajat keparahan penyakit menurut Kementerian Kesehatan RI. Keterbatasan penelitian ini adalah peneliti tidak melakukan uji lanjutan mengenai faktor lainnya, seperti komorbid yang dapat memengaruhi derajat keparahan COVID-19.

SIMPULAN

Nilai RNL dan kadar D-dimer paling meningkat pada kelompok derajat kritis dan menunjukkan hubungan yang bermakna pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Semen Padang. Diperlukan penelitian yang lebih lanjut berupa uji lanjutan, yaitu analisis multivariat untuk meneliti faktor lainnya yang dapat memengaruhi derajat keparahan pada pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106504.
2. Prasetyoputri A, Dharmayanthi AB, Iryanto SB, Andriani A, Nuryana I, Wardiana A, et al. The dynamics of circulating SARS-CoV-2 lineages in Bogor and surrounding areas reflect variant shifting during the first and second waves of COVID-19 in Indonesia. *PeerJ*. 2022;10:1-12.
3. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta sebaran COVID-19 Indonesia [Internet]. Jakarta: Satuan Tugas Penanganan COVID-19; 2022 [Cited Oct 2022]. Available from: <https://covid19.go.id/id/peta-sebaran>
4. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):e6-12.
5. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res*. 2020;192:3-8.
6. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Manajemen klinis

tata laksana COVID-19 di fasilitas pelayanan kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2021. hal.11-21.

7. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;41:110–9.
8. Kurniati R, Abdullah F, Kam A. The profile of COVID-19 patients in Semen Padang Hospital Indonesia. *J Kesehat Andalas.* 2021;10:45–8.
9. Alwani M, Yassin A, Al-Zoubi RM, Aboumarzouk OM, Nettleship J, Kelly D, et al. Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19. *Rev Med Virol.* 2021;31(6):e2223.
10. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(1):38–47.
11. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(10):2189–203.
12. Pramana IGAASP, Masyuni PUS, Surawan IDP. Nilai rasio neutrofil-limfosit sebagai prediktor kasus COVID-19 serangan berat pada pasien dewasa. *Intisari Sains Medis.* 2021;12(2):530.
13. Baihaqi FA, Rumaropen H. Faktor-faktor yang berhubungan dengan lama rawat inap pasien COVID-19 di RSUD Serui Provinsi Papua: studi potong lintang. *J penyakit dalam Indones.* 2021;8(4):187–94.
14. Kraemer MUG, Yang CH, Gutierrez B, Wu CH, Klein B, Pigott DM, et al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. *Science.* 2020;368(6490):493–7.
15. Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, Offringa AK, Mulder DJ, Bos EM, et al. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *J Pathol.* 2021;254(4):307–31.
16. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;318:735–41.
17. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):89–100.
18. T Sinurat TR, Dinutanayo W, Aditya AP. Perbandingan derajat keparahan terhadap jumlah neutrofil, limfosit dan neutrophile to lymphocyte ratio (NLR) pada pasien COVID-19. *J Vokasi Kes.* 2022;8(2):134–9.
19. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Arkan N, Ibrahim A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients : A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;42:60–9.
20. Bastuga A, Erdoganb HB, Gokcinarc S, Kazancioglu D, Kosovalie S, Ozbayd BD, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19 : predictors of severe prognosis Aliye Bastug. *J Intimp.* 2020;88:1–7.
21. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Act.* 2020;507:174–80.
22. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight.* 2020;5(10):1–11.
23. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1295.
24. Hilda F, Liana P, Nurtjahyo A, Hudari H, Sari NP, Umar TP, et al. D-Dimer as a sensitive biomarker of survival rate in patients with COVID-19. *Eurasian J Med.* 2022;54(3):219–24.
25. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Med.* 2021;26(3):107–8.
26. Du WN, Zhang Y, Yu Y, Zhang RM. D-dimer levels is associated with severe COVID-19 infections: A meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(8):1–5.
27. Willim HA, Hardigaloeh AT, Supit AI. Koagulopati pada Coronavirus disease -2019 (COVID-19): tinjauan pustaka. *Intisari Sains Medis.* 2020;11(3):749–56.

6-30-2023

Hubungan Status Vitamin D dengan Risiko Jatuh pada Pasien Lansia dengan Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis Reguler

Muhammad Iqbal

Universitas Sumatera Utara, benzene.abe@gmail.com

Dina Aprillia Ariestine

Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Sumi Ramadhani

Divisi Nefrologi dan Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

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



Part of the [Geriatrics Commons](#), [Internal Medicine Commons](#), and the [Nephrology Commons](#)

Recommended Citation

Iqbal, Muhammad; Ariestine, Dina Aprillia; and Ramadhani, Sumi (2023) "Hubungan Status Vitamin D dengan Risiko Jatuh pada Pasien Lansia dengan Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis Reguler," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 2, Article 5.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i2.1423

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss2/5>

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

Hubungan Status Vitamin D dengan Risiko Jatuh pada Pasien Lansia dengan Penyakit Ginjal Kronik yang Menjalani Hemodialisis Reguler

The Relationship Between Vitamin D Status and Fall Risk in Elderly with Chronic Kidney Disease on Regular Hemodialysis

Muhammad Iqbal¹, Dina Aprillia Ariestine², Sumi Ramadhani³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

²Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

³Divisi Nefrologi dan Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Korespondensi:

Muhammad Iqbal. Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Email: benzene.abe@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Jatuh merupakan salah satu penyebab utama terjadinya angka rawatan pada lanjut usia (lansia) yang diakibatkan oleh beberapa faktor mencakup gangguan gaya berjalan, gangguan keseimbangan, gangguan penglihatan, penyakit ginjal kronik (PGK), defisiensi vitamin D, dan sebagainya. Penyakit ginjal kronik dapat menyebabkan terganggunya metabolisme vitamin D khususnya pada populasi lansia. Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara status vitamin D dengan risiko jatuh pada pasien lansia dengan PGK yang mendapatkan program hemodialisis reguler.

Metode. Penelitian ini merupakan studi *cross-sectional* yang menilai hubungan status vitamin D dengan risiko jatuh pada pasien lansia yang menjalani hemodialisis reguler di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik dan Rumah Sakit Khusus Ginjal Rasyida Medan. Penilaian risiko jatuh dilakukan dengan *Morse fall scale (MFS)* dan status vitamin D dilakukan pemeriksaan di laboratorium Patologi Klinik RSUP H. Adam Malik Medan. Data diuji secara statistik dengan metode *chi square*.

Hasil. Penelitian ini mendapatkan 92 subjek dengan median kadar vitamin D 20,15 (3,9-52,1) mg/dL dan median nilai MFS adalah 65 (25-95). Sebanyak 87% dari subjek memiliki kadar vitamin D yang kurang, 11% subjek tidak memadai, dan 1% subjek dengan kadar vitamin D memadai. Risiko jatuh tinggi didapatkan pada 56% subjek, 43% memiliki risiko jatuh sedang, dan 1% memiliki risiko jatuh rendah. Uji *chi square* mendapatkan hubungan signifikan antara status vitamin D dengan risiko jatuh dengan nilai $p = 0,001$ dan *odds ratio* 0,056 (IK95% 0,007-0,454).

Kesimpulan. Penurunan kadar Vitamin D di dalam tubuh memiliki hubungan signifikan terhadap risiko jatuh pada pasien lansia dengan PGK yang menjalani hemodialisis reguler.

Kata Kunci: Lansia, penyakit ginjal kronis, risiko jatuh, vitamin D

ABSTRACT

Introduction. Fall is one of the main causes of hospitalization in the elderly, which is caused by several factors including gait disturbances, balance disorders, visual disturbances, chronic kidney disease (CKD), vitamin D deficiency, and so on. Chronic kidney disease can cause disruption of vitamin D metabolism, especially in the elderly population. This study aimed to assess the relationship between vitamin D status and the risk of falling in elderly patients with CKD who receive regular hemodialysis programs.

Methods. We conducted a cross-sectional study by assessing the relationship between vitamin D status and the risk of fall in elderly patients undergoing regular hemodialysis at H. Adam Malik General Hospital and Rasyida Kidney Special Hospital Medan. Fall risk assessment was carried out using the *Morse fall scale (MFS)* and vitamin D status was examined in the Clinical Pathology Laboratory of H. Adam Malik General Hospital, Medan. The data was analyzed statistically with the *chi square* test.

Results. This study involved 92 subjects with a median vitamin D level of 20.15 (3.9-52.1) mg/dL and a median MFS value of 65 (25-95). As many as 87% of subjects had insufficient vitamin D levels, 11% of subjects had inadequate levels, and 1% of subjects had adequate levels of vitamin D. High fall risk was found in 56% of subjects, 43% had moderate fall risk, and 1% had low fall risk. The *chi square* test found a significant relationship between vitamin D status and risk of falling with p value = 0.001 and an *odds ratio* 0.056 (95%CI 0.007-0.454).

Conclusion. Reduction of vitamin D level has a significant relationship with the risk of falling in elderly patients with CKD undergoing regular hemodialysis.

Keywords: Chronic kidney disease, elderly, fall risk, vitamin D

PENDAHULUAN

Penuaan adalah proses biologis yang menghasilkan perubahan yang kompleks dan fisiologis pada tubuh, termasuk pada semua sel, jaringan, organ, dan sistem tubuh. Selama 50 tahun terakhir, angka harapan hidup telah meningkat menjadi 71,6 tahun dengan 600 juta orang (8,5% dari populasi dunia) berusia 65 tahun ke atas (lanjut usia – lansia). Pada tahun 2030, populasi dunia yang berusia >65 tahun diprediksi meningkat menjadi hampir 1 miliar, dan pada tahun 2050 diprediksi terdapat 434 juta orang di dunia yang berusia >80 tahun.^{1,2}

Penyakit ginjal kronik (PGK) adalah adanya kerusakan ginjal atau laju filtrasi glomerulus (LFG) kurang dari 60 ml/menit/1,73m² selama tiga bulan atau lebih. Selain sangat sering ditemukan, PGK dikaitkan dengan risiko penyakit kardiovaskular, keparahan, dan kematian yang lebih tinggi. Bahkan, data global dari tahun 2013 menunjukkan bahwa penurunan LFG dikaitkan dengan 4% kematian di seluruh dunia, yaitu sebanyak 2,2 juta kematian. Lebih dari separuh kematian tersebut disebabkan oleh penyakit kardiovaskular, sementara 0,96 juta terkait dengan penyakit ginjal stadium akhir. Penyakit ginjal kronik juga dapat menyebabkan terganggunya metabolisme vitamin D, khususnya pada populasi lansia.³⁻⁵

Penyakit ginjal kronik telah diketahui sebagai salah satu faktor risiko jatuh pada lansia dibandingkan pada populasi umum. Morbiditas dan mortalitas lebih tinggi pada populasi hemodialisis dan dialisis peritoneal. Populasi PGK dengan hemodialisis telah terbukti mengalami peningkatan insiden jatuh 3 – 4 kali lebih tinggi karena dapat mengalami fraktur. Hal ini juga terbukti dapat disebabkan oleh defisiensi vitamin D, hipotensi postural pasca hemodialisis, neuropati, sarkopenia, dan polifarmasi. Beberapa studi menyimpulkan bahwa defisiensi vitamin D yang merupakan salah satu komplikasi dari PGK dan hiperparatiroidisme sekunder dapat menyebabkan kelemahan otot dan pada akhirnya menyebabkan jatuh.⁶

Jatuh telah menjadi salah satu penyebab utama admisi ke unit gawat darurat, unit perawatan geriatri akut, dan institusi untuk lansia yang bergantung. Selain itu, sekitar 8% kejadian jatuh bertanggung jawab atas terjadinya patah tulang. Berlawanan dengan patah tulang pinggul dimana jatuh hampir selalu menjadi peristiwa pencetus, pada wanita berusia 85 tahun hanya sebesar 25% dari kasus patah tulang belakang yang diakibatkan oleh jatuh. Sebaliknya, setengah dari kasus patah tulang terjadi akibat jatuh sebelum usia 85 tahun. Penyebab jatuh bersifat multifaktorial dan berdasarkan kombinasi kompleks terdapat lebih dari 400 faktor risiko, termasuk gangguan gaya berjalan dan keseimbangan, kelemahan

otot, gangguan penglihatan, obat penenang dan/atau hipotensi, gangguan kognitif, dan defisiensi vitamin D.^{7,8}

Vitamin D dikaitkan dengan PGK karena dalam pengamatan terbaru menunjukkan bahwa kadar 25-OH D dalam serum pasien dengan penurunan fungsi ginjal secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan fungsi ginjal yang baik. Secara umum, pasien PGK memiliki kadar 25(OH)D <30 ng/ml. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa prevalensi defisiensi vitamin D lebih besar pada individu dengan PGK dibandingkan populasi pada umumnya. Pada pasien PGK stadium 3 dilaporkan sebanyak 20% pasien memiliki status vitamin D yang rendah (dibawah 15 ng/ml) sedangkan pada pasien stadium 4 dan 5 dilaporkan sebanyak lebih dari 30% mengalami defisiensi.^{22,25-27}

Vitamin D dalam beberapa studi telah diketahui memiliki reseptor pada sebagian besar jaringan tubuh seperti jaringan otot dan tulang yang menjelaskan penyebab terjadinya miopati, kelemahan otot dan nyeri otot terkait defisiensi vitamin D. Hipovitaminosis D telah dianggap sebagai faktor risiko penting terjadinya jatuh dengan cara menurunkan densitas mineral tulang dan kekuatan tulang yang akhirnya meningkatkan ketidakstabilan dalam bergerak. Namun, serum vitamin D dan risiko jatuh mungkin memiliki hubungan berbentuk U, karena konsentrasi tinggi (100-112 nmol/L) juga telah dikaitkan dengan peningkatan jumlah kejadian jatuh. Semua faktor yang telah disebutkan tidak hanya memengaruhi risiko jatuh, tetapi juga kemampuan melindungi diri sendiri jika terjatuh.^{7,8}

Meskipun faktor defisiensi vitamin D telah dikaitkan dengan kejadian jatuh pada lansia, namun masih sangat sedikit penelitian di Indonesia yang berfokus pada defisiensi vitamin D dan risiko jatuh pada pasien lansia dengan PGK yang menjalani hemodialisis. Sedangkan, terdapat studi yang menunjukkan bahwa pasien lansia dengan hemodialisis lebih berisiko untuk jatuh.^{9,10} Berdasarkan hal tersebut, penelitian dilakukan untuk mengidentifikasi mengenai hubungan antara status vitamin D dengan risiko jatuh pada pasien lansia dengan PGK yang mendapatkan program hemodialisis reguler. Melalui penelitian ini, diharapkan dapat memberikan hasil yang menggambarkan keperluan pemberian suplementasi vitamin D pada pasien dengan risiko tinggi jatuh yang sedang dalam terapi hemodialisis untuk mengurangi risiko jatuh.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *cross-sectional*

yang bertujuan untuk melihat hubungan antara status vitamin D dengan risiko jatuh pada pasien lansia dengan PGK yang mendapatkan program hemodialisis reguler. Penelitian ini sudah mendapat izin etik penelitian dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Universitas Sumatera Utara dengan nomor 112/KEPK/USU/2022 yang dikeluarkan pada tanggal 25 Februari 2022. Sampel penelitian diperoleh dari Instalasi Hemodialisis di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) H. Adam Malik dan Rumah Sakit Khusus Ginjal Rasyida, Medan. Pemeriksaan laboratorium status vitamin D pada sampel penelitian dilaksanakan di Laboratorium Patologi Klinik RSUP H. Adam Malik, Medan. Sampel dipilih menggunakan teknik *consecutive sampling* dengan kriteria inklusi, yaitu: (1) merupakan lansia yang berusia ≥ 60 tahun dengan PGK; (2) mendapatkan program hemodialisis reguler di RSUP H. Adam Malik dan Rumah Sakit Khusus Ginjal Rasyida; (3) mampu berkomunikasi; serta (4) bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*. Sedangkan, kriteria yang digunakan untuk mengeksklusi subjek adalah: (1) subjek yang pernah atau sedang mendapat terapi kortikosteroid jangka panjang; (2) menderita kelainan neuromuskuler pada ekstremitas bawah; (3) menderita penyakit kronik seperti diabetes melitus, gagal ginjal, dan penyakit hati kronik; (4) pasien dengan gangguan pada kelenjar tiroid dan paratiroid; dan (5) memiliki gangguan visual atau auditorik yang tidak terkoreksi.

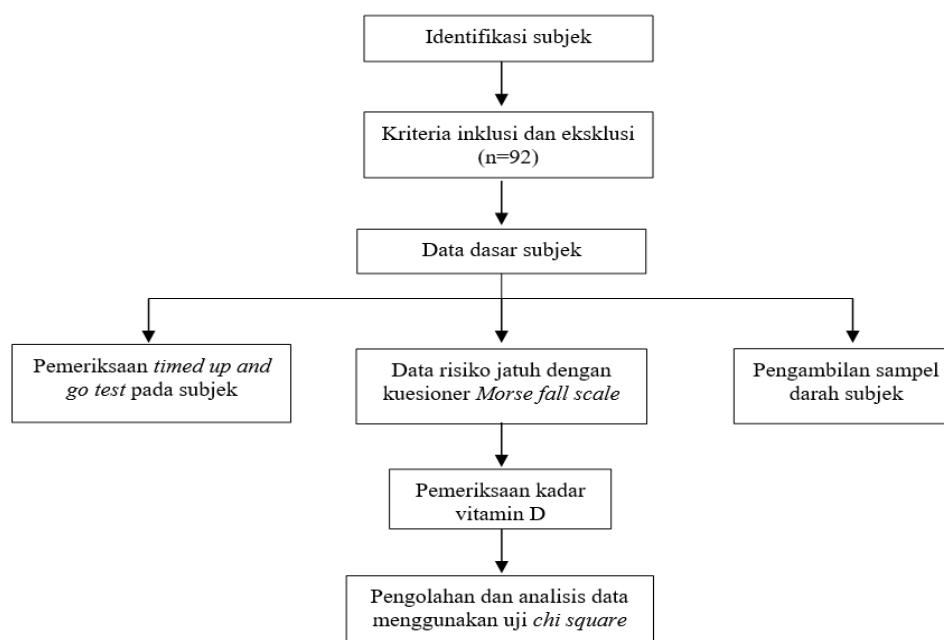
Pengukuran risiko jatuh didapatkan dari anamnesis

pada lembar penilaian *Morse fall scale* (MFS) yang ditanyakan kepada subjek dan keluarga/wali pasien mengenai riwayat kejadian jatuh pada subjek, diagnosis penyerta, penggunaan alat bantu berjalan, penggunaan obat-obatan intravena, gaya berjalan, dan keadaan status mental subjek. Pemeriksaan status vitamin D dilakukan dengan mengukur kadar vitamin D di laboratorium Patologi Klinik RSUP H. Adam Malik dengan menggunakan ELISA (*enzyme-linked immunoassay*) kit (MyBioSource MBS580159) dengan prinsip pengikatan kompetitif.

Data yang sudah terkumpul diperiksa kelengkapannya, selanjutnya diberi kode, ditabulasi, dan dimasukkan ke dalam program komputer SPSS 23.00. Data kemudian dianalisis secara statistik yang meliputi analisis deskriptif untuk menampilkan nilai rerata dan simpang baku rasio karakteristik dasar sampel penelitian, serta uji *chi square* untuk melihat adanya hubungan antara status vitamin D dengan risiko jatuh. Data dianggap memiliki kemaknaan statistik apabila nilai p yang diperoleh $< 0,05$.

HASIL

Pada penelitian ini, dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D serum, penilaian derajat risiko jatuh menggunakan kuesioner MFS, dan pemeriksaan *timed up and go test* pada subjek yang menjalani hemodialisis dimulai bulan Januari 2022 sampai jumlah sampel terpenuhi. Diperoleh subjek penelitian berjumlah 92 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.



Gambar 1. Alur proses perekrutan subjek hingga analisis data

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	N = 92
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	53 (57,6)
Perempuan	39 (42,4)
Usia (tahun), median (rentang)	66 (60 – 83)
60 – 69 tahun, n (%)	60 (65,2)
70 – 79 tahun, n (%)	28 (30,4)
≥80 tahun, n (%)	4 (4,3)
Kadar vitamin D (mg/dL), median (rentang)	20,15 (3,9 – 52,1)
Ureum (mg/dL), rerata (simpang baku)	163 (39)
Kreatinin (mg/dL), median (rentang)	9,1 (4,9 – 85)
eGFR, median (rentang)	5 (2 – 9)
Memiliki riwayat jatuh, n (%)	10 (10,9)
Memiliki komorbid penyerta, n (%)	92 (100)
Penggunaan alat bantu, n (%)	
Berpegangan pada perabotan	63 (68,5)
Walker, kruk, dan tongkat	19 (20,7)
Tidak ada, bed, kursi roda	10 (10,9)
Tidak menggunakan obat intravena, n (%)	92 (100)
Gaya berjalan, n (%)	
Gangguan, tidak normal (pincang atau diseret)	31 (33,7)
Lemah atau tidak bertenaga	51 (55,4)
Normal/ <i>bed rest/immobile</i> (tidak dapat bergerak sendiri)	10 (10,9)
Keadaan status mental, n (%)	
Mengalami keterbatasan daya ingat/mudah lupa	16 (17,4)
Menyadari kondisi dirinya/ orientasi baik	76 (82,6)
Status vitamin D, n (%)	
Kurang (<30 nmol/L)	80 (87)
Tidak memadai (30 – 50 nmol/L)	11 (12)
Memadai (>50 nmol/L)	1 (1)
Skor MFS, median (rentang)	65 (25 – 95)
Risiko jatuh, n (%)	
Tinggi	52 (56,5)
Sedang	40 (43,5)
Gangguan keseimbangan (tes TUG), n (%)	
Terganggu (<30 detik)	54 (58,7)
Mobilitas baik (<20 detik)	37 (40,2)
Normal (<10 detik)	1 (1,1)
Pasien hemodialisis	
G5 (eGFR: <15 ml/min/1,73m ²), n (%)	92 (100)

eGFR = estimated glomerular filtration rate; mg = milligram; dL = desiliter; MFS = Morse fall scale; TUG = time up and go; G5 = grade 5

Jumlah subjek penelitian dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan dengan persentase 57,6%, sedangkan menurut usia subjek penelitian nilai median berkisar 66 (60 – 83) tahun. Nilai median kadar vitamin D, kreatinin, dan eGFR pada seluruh subjek penelitian ini masing-masing sebesar 20,15 (3,9 – 52,1) mg/dL, 9,1 (4,9 – 85) mg/dL, dan 5 (2 – 9) ml/min/1,73m². Sedangkan, rerata kadar ureum yang

diperiksa pada penelitian ini didapatkan sebesar 163 (SB 39) mg/dL.

Pengkajian nilai MFS dinilai dari aspek riwayat jatuh, penyakit penyerta, penggunaan alat bantu berjalan, penggunaan obat IV atau heparin, gaya berjalan atau berpindah, dan keadaan status mental. Jumlah subjek yang pernah jatuh sebanyak 10 orang (10,9%). Seluruh subjek berjumlah 92 orang (100%) memiliki penyakit penyerta dan tidak menggunakan obat intravena/heparin. Dari aspek gaya berjalan atau berpindah, didapatkan sebanyak 51 subjek (55,4%) dalam kelompok lemah atau tidak bertenaga, 31 subjek (33,7%) dengan gangguan atau tidak normal (pincang atau diseret), dan 10 subjek (10,9%) dalam kondisi normal/*bed rest/immobile* (tidak dapat bergerak sendiri). Sedangkan, pada aspek keadaan status mental didapatkan sebanyak 76 subjek (82,6%) menyadari kondisi dirinya/orientasi baik dan 16 subjek (17,4%) mengalami keterbatasan daya ingat/mudah lupa.

Hasil penilaian status vitamin D mendapati sebanyak 80 subjek (87%) memiliki status kekurangan vitamin D (<30 nmol/L). Sedangkan, sebanyak 11 subjek (12%) memiliki status tidak memadai (30 – 50 nmol/L) dan 1 subjek (1%) memiliki status memadai (>50 nmol/L). Penilaian derajat risiko jatuh dengan skor MFS pada penelitian ini menunjukkan hasil risiko jatuh tinggi dijumpai pada 52 subjek (56,5%) dan risiko jatuh sedang dijumpai pada 40 subjek (43,5%). Berkaitan dengan penilaian gangguan keseimbangan menggunakan tes TUG, pada penelitian ini ditemukan hasil sebanyak 54 subjek (58,7%) terganggu, 37 subjek (40,2%) mobilitas baik, dan 1 subjek (1,1%) normal. Pada penelitian ini juga menemukan bahwa seluruh subjek penelitian memiliki stadium penyakit gagal ginjal kronik G5 (eGFR: <15 ml/min/1,73m²).

Uji *chi-square* menunjukkan hubungan yang signifikan antara status vitamin D dengan derajat risiko jatuh dengan nilai $p=0,001$ dan rasio odds sebesar 0,056 (IK95% 0,007–0,454). Hal ini menunjukkan bahwa status vitamin D merupakan faktor pelindung terhadap derajat risiko jatuh. Hasil uji hubungan status vitamin D dengan risiko jatuh selengkapnya disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hubungan status vitamin D dengan risiko jatuh

Status Vitamin D	Risiko jatuh, n (%)		Total, n (%)	Nilai p	OR (IK95%)
	Sedang	Tinggi			
Kurang	29 (31,5)	51 (55,4)	80 (87)		
Tidak Memadai	10 (10,9)	1 (1,1)	11 (12)	0,001*	0,056 (0,007–0,454)
Memadai	1 (1,1)	0 (0)	1 (1,1)		
Total	40 (43,5)	52 (56,5)	92 (100)		

OR = odds ratio; *uji *chi square*

DISKUSI

Studi ini mendapati prevalensi kekurangan vitamin D ($25\text{-OH D} < 30 \text{ nmol/L}$) pada lansia dengan usia ≥ 60 tahun berjumlah 80 orang (87%). Temuan ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Mesir yang menemukan prevalensi hipovitaminosis D adalah 70% (35 dari 50) pada lansia normal.¹¹ Temuan lain juga menunjukkan prevalensi hipovitaminosis D di antara pasien usia lanjut berkisar antara 68,4 – 94%.¹² Hasil yang berbeda dilaporkan oleh yang mendapati prevalensi defisiensi vitamin D hanya 11% dari populasi lansia di Unit Rehabilitasi Rumah Sakit. Kesenjangan ini dapat terjadi dikarenakan perbedaan definisi dari defisiensi vitamin D yang digunakan dalam penelitian tersebut. Dalam penelitian Kiebzak, dkk.¹³ tersebut definisi defisiensi dan insufisiensi vitamin D yang digunakan yaitu apabila kadar serum 25-OH D dibawah 20 nmol/L.

Prevalensi hipovitaminosis D pada temuan kami dapat disebabkan beberapa faktor, seperti rendahnya paparan terhadap sinar matahari akibat imobilisasi, menurunnya asupan vitamin D yang terbatas, menurunnya fungsi fisiologis terkait usia, serta penyakit ginjal kronik dalam jangka waktu yang lama. Menurut beberapa penelitian, tanda-tanda klinis dari defisiensi vitamin sebenarnya merupakan hasil akhir dari rangkaian kejadian yang dimulai dengan berkurangnya sel dan jaringan bentuk aktif metabolik dari vitamin. Kondisi tersebut berlanjut melalui gangguan metabolisme yang menyebabkan disfungsi sel dan akhirnya disfungsi organ.¹⁴ Temuan lain juga menyebutkan bahwa lansia berisiko mengalami kekurangan vitamin D karena menghindari sinar matahari, penggunaan tabir surya, penurunan sintesis vitamin D dermal terkait usia, gangguan hidroksilasi vitamin D hati dan ginjal, dan berkurangnya respons usus terhadap $1,25\text{-dihidroksivitamin D}$.¹⁵⁻¹⁷ Temuan lain turut menunjukkan bahwa kadar serum 25-OH D yang sangat rendah terdapat pada penduduk Arab Saudi, yang cenderung menghindari sinar matahari dan tetap tertutup sepenuhnya di luar ruangan, yang menandakan peran paparan sinar matahari pada kadar vitamin D.¹⁶ Bahkan, sebagian besar defisiensi vitamin D pada lansia diakibatkan oleh berkurangnya paparan sinar matahari (satu sumber utama vitamin D) dan asupan vitamin D yang terbatas dari makanan.^{11,18,19} Untuk itu, beberapa studi menyarankan bahwa pencegahan defisiensi vitamin D membutuhkan paparan sinar matahari sedang, konsumsi ikan, fortifikasi makanan, dan penggunaan suplemen vitamin D.^{11,19}

Penurunan kadar vitamin D pada pasien hemodialisis dapat disebabkan oleh gangguan metabolisme vitamin D akibat PGK itu sendiri. Hal ini dijelaskan dalam beberapa

studi yang mengatakan bahwa penurunan LFG pada pasien PGK akan membatasi pengantaran $25(\text{OH})\text{D}$ ke tubulus ginjal yang ditandai dengan adanya defisiensi kalsidiol (25-OH D), defisiensi kalsitriol ($1,25\text{-OH D}$), serta resistensi kalsitriol ($1,25\text{-OH D}$). Defisiensi kalsidiol terjadi dikarenakan adanya penurunan paparan sinar matahari, penurunan sintesis kulit, penurunan jumlah asupan makanan yang kaya akan vitamin D, serta kehilangan protein pengikat vitamin D (DBP) saat proteinuria. Defisiensi kalsitriol terjadi karena penurunan ambilan $25(\text{OH})\text{D}$ di ginjal sehingga kalsitriol tidak terbentuk, penurunan availabilitas kalsidiol dan renal 1-a OH yang akan berkurang produksinya sejalan dengan kecilnya ukuran ginjal, menurunnya regulasi renal 1-a OH dari hiperfosfatemia dan FGF-23. Penurunan regulasi tersebut disebutkan karena pada keadaan penurunan LFG, sebuah hormon fosfatik *fibroblast growth factor* (FGF) 23 disintesis oleh osteosit. Hormon FGF23 ini akan menghambat aktivitas dari $1\text{-}\alpha$ -hidroksilase di tubulus ginjal untuk menurunkan produksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dan menstimulasi 24-hidroksilase untuk menghasilkan $24,25(\text{OH})_2\text{D}$. Selain itu, kurangnya pengambilan endositotik megalin sehingga penyimpanan kompleks kalsidiol-DBP dari glomerulus berkurang, serta peningkatan degradasi kalsitriol oleh PTH dan FGF-23 juga disebutkan sebagai penyebab defisiensi kalsitriol. Sedangkan, resistensi vitamin D terjadi akibat hilangnya reseptor vitamin D (VDR) pada kelenjar paratiroid. Berkurangnya jumlah vitamin D aktif akan mengganggu ikatan vitamin D aktif dengan VDR.²⁰⁻²⁴

Studi ini merupakan studi pertama di Indonesia yang membahas tentang hubungan status vitamin D dengan risiko jatuh yang berfokus pada lansia yang menjalani hemodialisis. Walaupun demikian, desain studi yang digunakan berupa *cross-sectional* dan masih terdapat kemungkinan bias dalam seleksi sampel. Maka dari itu, diperlukan penelitian lanjutan untuk dapat menilai lebih jauh hubungan antara status vitamin D dengan risiko jatuh pada lansia yang menjalani hemodialisis dibandingkan dengan kelompok kontrol.

SIMPULAN

Studi ini mendapati risiko jatuh tinggi ditemukan pada sebagian besar pasien PGK yang menjalani hemodialisis. Hasil studi ini menunjukkan adanya hubungan antara kadar vitamin D dan risiko jatuh pada pasien lansia dengan hemodialisa reguler [$p = 0,001$; OR 0,056 (IK95% 0,007-0,454)]; dengan rendahnya kadar vitamin D dalam serum, dapat menyebabkan perubahan fisiologis, seperti kelemahan otot, terganggunya kesehatan tulang, meningkatkan risiko gangguan kognitif, depresi

dan kecemasan yang secara tidak langsung meningkatkan risiko jatuh. Hasil penelitian ini juga menggambarkan pentingnya evaluasi kadar vitamin D pada pasien lansia yang menjalani hemodialisis dan memberikan tata laksana yang sesuai untuk menurunkan risiko jatuh pada pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Soto-Perez-De-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Series geriatric oncology 2 functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):e305-16.
2. Choi SH, Lee R, Nam SM, Kim DG, Cho IH, Kim HC, et al. Ginseng gintonin, aging societies, and geriatric brain diseases. *Integr Med Res*. 2020;10(1):100450.
3. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3(1):4477-83.
4. Sapmaz M, Mujdeci B. The effect of fear of falling on balance and dual task performance in the elderly. *Exp Gerontol*. 2021;147:111250.
5. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic renal failure. Bethesda, MD: StatPearls Publishing LLC; 2021.
6. Papakonstantinou K, Sofianos I. Risk of falls in chronic kidney disease. *J Frailty Sarcopenia Falls*. 2017;2(2):33-8.
7. de França NAG, Murthy LS, Phu S, Liberts E, Vogrin S, Araujo Martini L, et al. High parathyroid hormone levels are associated with poor balance in older persons: A cross-sectional study. *Maturitas*. 2019;121:57-62.
8. Bouvard B, Annweiler C and Legrand E. Osteoporosis in older adults. *Joint Bone Spine*. 2021;88(3):105135.
9. Boudville N, Inderjeeth C, Elder GJ, Glendenning P. Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(3):299-304.
10. Farragher J, Rajan T, Chiu E, Ulutas O, Tomlinson G, Cook WL. Equivalent fall risk in elderly patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2016;36(1):67-70.
11. Azzam E, Elsabbagh N, Elgayar N, Younan D. Relation between vitamin D and geriatric syndrome. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;35:123-7.
12. Shinchuk LM, Morse L, Huancahuari N, Arum S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D deficiency and osteoporosis in rehabilitation inpatients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(7):904-8.
13. Kiebzak GM, Moore NL, Margolis S, Hollis B, Kevorkian CG. Vitamin D status of patients admitted to a hospital rehabilitation unit: relationship to function and progress. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(6):435-45.
14. Combs GF, McClung JP. Vitamin D. In: Combs GF, McClung JP, editors. *The vitamins, 5th edition*. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2017. p.161-206.
15. Duncan WE. Osteomalacia, rickets, and vitamin D insufficiency. In: McDermott MT, editor. *Endocrine secrets 6th edition*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2013. p.110-5.
16. Dadra A, Aggarwal S, Kumar P, Kumar V, Diba DP, Bhadada SK. High prevalence of vitamin D deficiency and osteoporosis in patients with fragility fractures of hip: A pilot study. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(6):1097-1100.
17. Cano JR, Crespo PV, Cruz E, Rivas-Ruiz F, Sánchez-Quevedo MC, Guerado E, et al. Is the bone tissue of the femoral neck demineralised in patients with hip fracture? *Injury*. 2020;51(Suppl 1):S4-11.
18. Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Metabolic bone disease. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *William textbook of endocrinology* 12th edition. Philadelphia: Elsevier; 2011. p.1325-6.
19. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):671-80.
20. Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int*. 2011;79(7):708-14.
21. Zhang X, Eirin A, Lerman A and Lerman LO. Osteopontin: an emerging therapeutic target in uraemic vascular disease. *Cardiovasc Res*. 2013;98(3):332-3.
22. Montañez-Barragán A, Gómez-Barrera I, Sanchez-Niño MD, Utero AC, González-Espinoza L, Ortiz A. Osteoprotegerin and kidney disease. *J Nephrol*. 2014;27(6):607-17.
23. Nigwekar SU, Tamez, H and Thadhani RI. Vitamin D and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD). *Bonekey Rep*. 2014;3:498.
24. Wang J, Zhou JJ, Robertson GR, Lee VW. Vitamin D in vascular calcification: a double-edged sword? *Nutrients*. 2018;10(5):652.
25. Satirapoj B, Limwannata P, Chaiprasert A, Supasindh O, Choovichian P. Vitamin D insufficiency and deficiency with stages of chronic kidney disease in an Asian population. *BMC Nephrol*. 2013;14:206.
26. Melamed ML, Chonchol M, Gutiérrez OM, Kalantar-Zadeh K, Kendrick J, Norris K, et al. The role of vitamin D in CKD stages 3 to 4: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):834-45.
27. Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, Kasselman LJ, Voloshyna I, D'Avino Jr R, de Leon J. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: inter-relationships and controversies. *Atherosclerosis* 2018;278:49-59.

6-30-2023

Efektivitas dan Keamanan Beraprost untuk Pengobatan Klaudikasio Intermiten pada Critical Limb Threatening Ischemia (CLTI)

Andhika Pangestu

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Nur Asicha

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Rahmat Cahyanur

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

Resultanti Resultanti

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

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Pangestu, Andhika; Asicha, Nur; Cahyanur, Rahmat; and Resultanti, Resultanti (2023) "Efektivitas dan Keamanan Beraprost untuk Pengobatan Klaudikasio Intermiten pada Critical Limb Threatening Ischemia (CLTI)," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 2, Article 6.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i2.1415

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss2/6>

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

Efektivitas dan Keamanan Beraprost untuk Pengobatan Klaudikasio Intermiten pada *Critical Limb Threatening Ischemia (CLTI)*

Beraprost's Efficacy and Safety in the Treatment of Intermittent Claudicatio in Patients with Critical Limb Threatening Ischemia (CLTI)

Andhika Pangestu¹, Nur Asicha¹, Rahmat Cahyanur², Resultanti³

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

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

³Divisi Kardiologi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

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

ABSTRAK

Critical limb threatening ischemia (CLTI) merupakan tahapan paling lanjut dari penyakit arteri perifer. Pilihan pengobatan untuk klaudikasio pada pasien CLTI antara lain adalah beraprost. Laporan ini disusun untuk meninjau efektivitas dan keamanan beraprost untuk pengobatan klaudikasio intermiten pada CLTI. Kami melakukan pencarian literatur secara sistematis menggunakan pangkalan data PubMed/MEDLINE, Embase, ProQuest, dan Cochrane. Artikel yang terpilih diperiksa untuk duplikasi dan disaring berdasarkan abstrak dan judul. Selanjutnya, dilakukan telaah kritis pada artikel berdasarkan *critical appraisal sheet* dari Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Universitas Oxford. Didapatkan satu *systematic review-meta analysis (SR-MA)* yang melibatkan 4.477 peserta acak. Hasil studi tersebut adalah bukti tingkat sedang bahwa prostanoid mengurangi nyeri saat istirahat (RR 1,30; IK95% 1,06 – 1,59) dan meningkatkan penyembuhan ulkus (RR 1,24; IK95% 1,04 – 1,48). Pada pasien dewasa dengan CLTI disertai klaudikasio intermiten sebagai keluhan utama, agen vasodilator seperti beraprost memiliki efek menguntungkan dan respons terapeutik yang baik. Efek menguntungkan yang diberikan dapat dilihat dari manfaat kardiovaskular, kejadian efek samping, berkurangnya nyeri saat istirahat, penyembuhan pada ulkus, *maximum walking distance (MWD)*, dan *pain-free walking distance (PFWD)*. Manfaat beraprost berbeda tergantung pada mekanisme kerja dan farmakokinetik obat.

Kata Kunci: Beraprost, CLTI, klaudikasio intermiten

ABSTRACT

Critical limb threatening ischemia (CLTI) is the most advanced stage of peripheral arterial diseases. Alternative treatment for claudication in CLTI patients is beraprost. We aim to review effectiveness and safety beraprost for relieve symptoms in CLTI. We conducted systematic literature searching using PubMed/MEDLINE, Embase, ProQuest, and Cochrane databases. Selected articles were examined for duplication and screened by abstract and title. Then, we appraised the articles based on the *critical appraisal sheet* from Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) University of Oxford. We found one *systematic review-meta analysis (SR-MA)* which involved 4,477 randomized participants. The results from this study are moderate quality evidence that prostanoids reduced rest pain (RR 1.30; 95%CI 1.06 – 1.59) and promoted ulcer healing (RR 1.24; 95%CI 1.04 – 1.48). In adult patients with CLTI and intermittent claudication as the primary complaint, vasodilator agents such as beraprost have a beneficial effect and a favorable therapeutic response. Numerous effects, including cardiovascular benefit, adverse events, resting pain relief, ulcer healing, outcome maximum walking distance (MWD), and pain-free walking distance, demonstrate the benefit (PFWD). The benefits of beraprost differ depending on the mechanism of action and pharmacokinetics of the drugs.

Keywords: Beraprost, CLTI, intermittent claudicatio

PENDAHULUAN

Critical limb threatening ischemia (CLTI) merupakan tahapan lanjut dari penyakit arteri perifer (*peripheral artery disease*; PAD). Secara klinis, nyeri iskemik (terutama saat istirahat), kerusakan jaringan, dan terkadang gangren dapat ditemukan sebagai akibat dari PAD. Penyakit arteri perifer dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko, di antaranya merokok, dislipidemia, dan diabetes. Secara umum, 20% pasien usia >70 tahun menderita PAD, dengan prevalensi pada laki-laki sebesar dua kali lipat dibanding perempuan. Sekitar 18% pasien berusia 55–74 tahun mengalami PAD asimtomatik atau simtomatik. Sekitar 1-3% pasien PAD juga mengalami CLTI disertai berbagai komorbid lain seperti diabetes melitus tipe 2, obesitas, dan hiperkolesterolemia.¹⁻³

Critical limb threatening ischemia berkaitan dengan risiko morbiditas dan mortalitas pasien. Oleh karena itu, diperlukan penatalaksanaan holistik yang mencakup penatalaksanaan medis dan non-medis. Tata laksana medis mencakup pemberian obat secara oral ataupun intravena, serta prosedur seperti revaskularisasi dan amputasi.⁴ Tata laksana non-medis adalah penghentian kebiasaan merokok serta latihan fisik. Sementara itu terapi medikamentosa yang direkomendasikan berdasarkan pedoman adalah antiplatelet (aspirin, clopidogrel), dan statin. Analog prostaglandin seperti beraprost dianggap memiliki efek vasodilatasi yang membantu mengatasi keluhan, namun pemberiannya belum didukung dengan rekomendasi yang kuat.⁴⁻⁶

Hingga saat ini belum ada bukti yang kuat dalam pemberian analog prostaglandin (beraprost), namun seringkali digunakan sebagai terapi CLTI simtomatik. Dengan demikian, laporan ini disusun untuk melihat efektivitas dan keamanan obat oral beraprost dalam penatalaksanaan klaudikasio intermiten pada pasien CLTI.

ILUSTRASI KASUS

Pasien laki-laki berusia 62 tahun datang ke instalasi gawat darurat dengan keluhan nyeri kaki kanan yang memberat sejak satu hari sebelum masuk rumah sakit. Awalnya nyeri dirasakan hilang timbul sejak empat bulan sebelum masuk rumah sakit. Nyeri dirasa semakin berat jika berjalan dan mereda saat istirahat. Pasien mengeluhkan kaki kanan tampak kemerahan dan bengkak. Selain itu pada jari kelingking kulit kehitaman dan mengeluarkan nanah.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda hemodinamik stabil. Dari pemeriksaan status lokalis didapatkan digit V pedis dekstra tampak menghitam disertai pus. Arteri tibialis posterior dan arteri dorsalis

pedis dekstra teraba lemah pada palpasi. Terdapat osteopenia dan tidak tampak fraktur pada tulang pedis dekstra.

Berdasarkan hasil *percutaneous transluminal angioplasty* (PTA), pasien mengalami oklusi total pada arteri femoralis dekstra. Pasien disarankan untuk mengontrol faktor risiko kardiovaskular secara ketat, pemberian heparin, dan pemberian *dual antiplatelet therapy* (DAPT) selama tiga bulan. Regimen terapi yang diberikan berupa simvastatin 1 x 20 mg, aspirin 1 x 80 mg, dan cilostazol 2 x 100 mg. Oleh dokter, pasien direncanakan untuk mendapatkan terapi tambahan berupa analog prostaglandin (beraprost) dengan dosis 3 x 40 mg.

METODE

Berdasarkan ilustrasi kasus tersebut, laporan ini disusun untuk menjawab pertanyaan klinis “apakah pada pasien dewasa dengan CLTI, pemberian beraprost dapat memberikan manfaat dan aman dalam mengurangi gejala klaudikasio?”. Selanjutnya, pertanyaan klinis tersebut dijabarkan lebih lanjut dengan komponen *patient/problem* (P) adalah pasien dewasa, komponen *intervention* (I) adalah beraprost, komponen *comparison* (C) adalah *placebo* atau terapi farmakologi standar, dan komponen *outcome* (O) adalah CLTI.

Pencarian literatur dilakukan melalui lima mesin pencarian, yaitu PubMed, Cochrane library, ProQuest, Scopus, dan EBSCO dengan kata kunci pencarian dijelaskan pada Tabel 1. Kriteria inklusi artikel meliputi: (1) studi dilakukan pada manusia dengan usia ≥ 18 tahun; (2) populasi adalah pasien dengan CLTI; (3) desain studi meta-analisis, tinjauan sistematis, uji klinis, dan penelitian kohort; serta (4) menggunakan Bahasa Indonesia atau Bahasa Inggris. Sementara kriteria eksklusi meliputi: (1) artikel berupa abstrak konferensi, buku, ulasan, poster ilmiah, laporan kasus, laporan, atau protokol penelitian; (2) publikasi >5 tahun; dan (3) artikel lengkap tidak dapat diakses. Selanjutnya, artikel yang memenuhi kriteria ditelaah berdasarkan pedoman dari *Centre of Evidence Based Medicine* Universitas Oxford (www.cebm.net). Penilaian dilakukan oleh satu peneliti untuk menganalisis validitas, kepentingan, dan penerapannya.

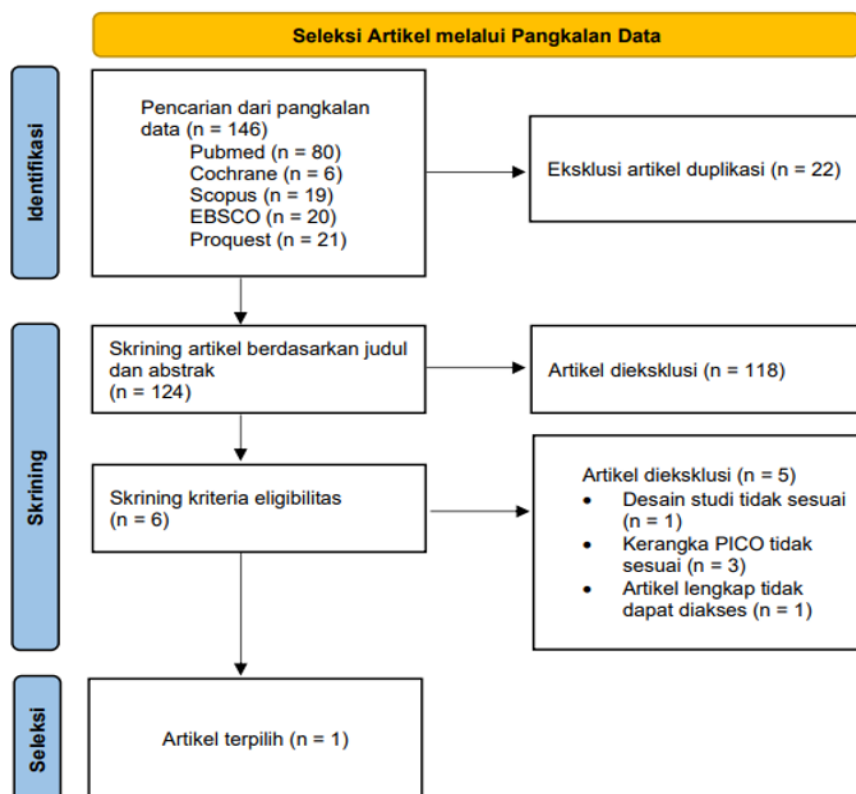
HASIL

Dari hasil pencarian literatur, didapatkan 146 artikel. Sebanyak 22 artikel dieksklusi karena duplikasi, 118 artikel dieksklusi berdasarkan judul dan abstrak, 1 artikel dieksklusi karena desain studi tidak sesuai (ulasan/*review*), 3 artikel dieksklusi karena tidak sesuai dengan kerangka PICO, dan 1 artikel dieksklusi karena artikel lengkap tidak dapat diakses. Setelah membaca artikel secara keseluruhan,

didapatkan satu artikel yang memenuhi kriteria untuk dilakukan telaah kritis. Satu artikel tersebut merupakan *systematic reviews-meta analysis* (SR-MA). Setelah proses seleksi tersebut, telaah kritis dilakukan dengan menggunakan beberapa kriteria yang dikembangkan oleh *Centre of evidence Based Medicine* di Universitas Oxford untuk studi terapi. Hasil telaah kritis tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 1. Kata kunci pencarian

Pangkalan data	Kata kunci	Hasil
PubMed	("critical limb ischemia"[Title/Abstract] OR "chronic limb ischemia"[Title/Abstract] OR "peripheral arterial disease"[MeSH Terms] OR ("intermittent"[All Fields] AND "intermittent claudication"[MeSH Terms])) AND ("prostaglandins, synthetic"[MeSH Terms] OR "beraprost"[Title/Abstract])	80
Cochrane	"critical limb ischemia" in Title Abstract Keyword AND prostaglandin in All Text	6
Proquest	ab(Critical Limb Ischemia) AND (prostaglandin analogs)	21
Scopus	TITLE-ABS-KEY(critical AND limb AND ischemia AND analog AND prostaglandin)	19
Ebsco host	((AB critical limb ischemia OR claudicatio intermittens)) AND (prostaglandin analog AND (beraprost))	20



Gambar 1. Pencarian literatur berdasarkan alur PRISMA

Tabel 2. Telaah kritis pada artikel terpilih

Artikel, tahun	Vietto, dkk. ⁵ (2018)
Desain Penelitian	systematic reviews – meta-analysis (SR-MA)
Validitas	
Jumlah pasien	4.447
Randomisasi	+
Kesamaan perlakuan & kontrol	+
Blinding	+
Pengobatan yang sebanding	+
Similarity	+
Intention to treat	+
Relevansi	
Domain	+
Determinan	+
Pengukuran luaran	+
Level of evidence	1

+ dinyatakan secara jelas pada artikel; - tidak dilakukan; ? tidak dinyatakan secara jelas. *Levels of evidence berdasarkan The Oxford Centre of Evidence-based Medicine

DISKUSI

Penelitian yang dilakukan oleh Vietto, dkk.⁵ mengikutsertakan studi uji coba terkontrol secara acak (*randomized control trial*/RCT) dengan pasien CLTI yang belum menerima tata laksana berupa tindakan rekonstruksi yang termasuk didalamnya. Pada studi ini, dibandingkan antara kelompok pasien yang mendapatkan terapi prostaglandin E1 (PGE1) maupun prostasiklin (PGI2) dengan kelompok yang mendapatkan terapi farmakologi standar seperti prostanoid lainnya, naphtidrofuril, cilostazol, atau pentoksifilin. Terdapat dua jenis luaran yang diamati pada studi ini yakni luaran primer (kualitas hidup, mortalitas kardiovaskular, efek samping pengobatan, dan jumlah tindakan amputasi total) serta luaran sekunder (mortalitas *all-cause*, hasil pemeriksaan *ankle-brachial index* (ABI), evaluasi nyeri dengan skala nyeri *verbal rating scale* (VAS) ketika istirahat dan/atau setelah pasien mengonsumsi pereda nyeri, kemungkinan amputasi (mayor/minor), dan evolusi lesi.⁵

Critical limb threatening ischemia merupakan penyakit arteri perifer yang secara umum ditandai dengan nyeri iskemik kronik pada tungkai, terutama saat istirahat, dan dapat berkaitan dengan ulkus danggangren. Faktor risiko CLTI di antaranya adalah disfungsi endotel, dislipidemia, faktor inflamasi dan imunologis, aterosklerosis, serta merokok berlebihan dan berkepanjangan.⁴ Pengendalian terhadap faktor risiko CLTI diketahui berperan terhadap penurunan angka morbiditas dan mortalitas akibat progresivitas penyakit CLTI. Dalam hal ini, apabila faktor risiko tidak dikendalikan, maka dapat terjadi peningkatan risiko terjadinya amputasi di masa mendatang. Studi meta-analisis melaporkan bahwa sekitar 22% pasien CLTI

meninggal [interval kepercayaan (IK) 95%: 12 – 32%], dengan risiko amputasi sekitar 30% (IK95%: 19-42%) selama minggu ke-12 sampai 18 periode tindak lanjut.^{4,5} Menurut penelitian yang dilakukan Melian, dkk.⁷ sekitar 15% pasien CLTI memiliki tingkat mortalitas 15% setelah satu tahun *follow-up* dan tingkat mortalitas 24% setelah dua tahun pemantauan.

Beraprost adalah obat analog prostasiklin dengan dua efek utama, yaitu pencegahan dan pengobatan penyakit arterial sistemik. Obat ini berperan sebagai vasodilator pembuluh darah perifer dan agen antiplatelet, meningkatkan fungsi endotel, menghambat pertumbuhan otot polos pembuluh darah, dan memiliki efek antiinflamasi lainnya. Sehingga, pada akhirnya obat ini dapat menghambat perkembangan proses arteriosklerosis dan mencegah progresivitas gangguan pembuluh darah pada pasien. Beraprost juga dikenal memiliki sifat sitoprotektif. Beraprost menghambat pelepasan ion kalsium dari penyimpanan intraseluler, menghasilkan relaksasi sel otot polos, dan vasodilatasi pembuluh darah.⁵⁻⁷

Pada kasus CLTI, pemberian obat golongan prostasiklin (termasuk analognya prostanoid) dibandingkan dengan pemberian terapi farmakologis standar (plasebo) diketahui dapat menurunkan keluhan nyeri saat istirahat (RR 1,3; IK95% 1,06 – 1,59) dan mempercepat penyembuhan luka (RR 1,24; IK95% 1,04 – 1,48). Namun, pemberian terapi golongan prostasiklin ini menunjukkan hasil yang tidak signifikan dalam menurunkan angka mortalitas akibat kardiovaskular (RR 0,81; IK95% 0,41 – 1,58) dan angka kejadian amputasi total (RR 0,97; IK95% 0,86 – 1,09). Kendati demikian, ditemukan efek samping pengobatan yang bermakna pada kelompok yang diberikan prostanoid jika dibandingkan plasebo berupa hipotensi, nyeri kepala, mual & muntah, serta *flushing* (RR 2,11; IK95% 1,79 – 2,50).⁵ Pada kasus ini, pemberian beraprost dapat memberikan manfaat untuk mengurangi nyeri, mengingat pasien mengeluhkan klaudikasio.

SIMPULAN

Pada pasien dewasa dengan CLTI yang mengalami klaudikasio intermiten sebagai keluhan utama, agen vasodilator seperti beraprost memiliki efek menguntungkan dalam mengurangi nyeri istirahat dan penyembuhan luka. Akan tetapi, hal tersebut juga diikuti oleh efek samping yang lebih sering seperti mual, muntah, *flushing*, hipotensi, serta sakit kepala. Hingga saat ini penggunaan analog prostasiklin belum menjadi panduan rutin dalam penatalaksanaan CLTI, sehingga pemberiannya diindikasikan pada kondisi tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mohler ER. Peripheral arterial disease identification and implication. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2306-14.
2. Waldstein SR, Tankard CF, Maier KJ, Pelletier JR, Snow J, Gardner AW, et al. Peripheral arterial disease and cognitive function. *Psychosom Med*. 2003;65(5):757-63.
3. Al Majeed Abd, Mohammed Najeeb, Al Saffar H. Relation of the ankle brachial index (ABI) to left ventricular function in patients with coronary artery disease. *J Fac Med Baghdad*. 2015;57(1):45-9.
4. Shishehbor MH, White CJ, Gray BH, Menard MT, Lookstein R, Rosenfield K, et al. Critical limb ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(18):2002-15.
5. Vietto V, JVA Franco JVA, Saenz V, Cytryn D, Chas J, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD006544.
6. Hashiguchi M, Ohno K, Saito R. Studies on the effectiveness and safety of cilostazol, beraprost sodium, prostaglandin E1 for the treatment of intermittent claudication *Yakugaku Zasshi*. 2004;124(6):321-32.
7. Melian EB, Goa KL. Beraprost : a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of peripheral arterial disease and pulmonary arterial hypertension. *Drugs*. 2002;62(1):107-33.

Tabel 3. Ringkasan artikel

Penulis (tahun)	Desain studi (sampel)	Luaran	Hasil	Ringkasan
Vietto, dkk. ⁵ (2018)	SR-MA (33 percobaan, 4.477 peserta acak)	Luaran primer 1. Kualitas hidup 2. Mortalitas kardiovaskular 3. Efek samping pengobatan yang fatal 4. Jumlah amputasi total Luaran sekunder 1. Mortalitas <i>all-cause</i> 2. Hasil pemeriksaan <i>ankle-brachial index</i> (ABI) 3. Evaluasi nyeri saat istirahat 4. Menurunnya kebiasaan konsumsi analgesik 5. Amputasi mayor yang dilihat dari amputasi di atas/di bawah lutut 6. Amputasi minor yang dinilai dari amputasi sebagian jari atau kaki 7. Evolusi lesi yang dilihat dari penyembuhan ulkus, luas area ulkus, dan jaringan granulasi)	Prostanoid vs. plasebo Kualitas hidup Tidak ada studi yang menilai luaran ini Mortalitas kardiovaskular Satu studi pada ciprostone dan dua pada PGE1 (RR 0,81; IK95% 0,41 – 1,58; I ² = 0%) Efek samping berat Terdapat 245 dari 345 partisipan pada kelompok prostanoids dan 99 dari 310 pada kelompok plasebo (RR 2,11; IK95% 1,79 – 2,50; I ² = 0%) Amputasi total Ditemukan 421 dari 1.572 amputasi total pada kelompok prostanoids dan sebanyak 337 dari 1.253 pada kelompok plasebo (RR 0,97; IK95% 0,86 – 1,09; I ² = 9%) Mortalitas <i>all-cause</i> Insiden mortalitas sebesar 142 dari 1.548 pada kelompok prostanoid dan 95 dari 1.249 pada kelompok plasebo (RR 1,04; IK95% 0,81 – 1,33; I ² = 3%) Hasil evaluasi <i>ankle-brachial index</i> (ABI) Ditemukan 2 studi yang melihat luaran ABI namun data yang ditampilkan tidak dapat dilakukan meta-analisis. Satu studi melaporkan tidak ada perbaikan signifikan pada ABI untuk kedua kelompok (PGE1 vs. plasebo) dan satu studi lainnya melaporkan tidak ada perbedaan hasil ABI pada kelompok yang diberikan plasebo dan ciprostone. Evaluasi nyeri saat istirahat Sebanyak 204 dari 665 partisipan pada kelompok prostanoids dan 117 dari 514 pada kelompok plasebo yang merasakan nyeri mereda saat istirahat (RR 1,30; IK95% 1,06 – 1,59; I ² = 18%) Kebiasaan konsumsi analgesik Ditemukan 47 dari 64 pada kelompok prostanoids dan 38 dari 71 pada kelompok plasebo yang melaporkan adanya penurunan konsumsi analgesik (RR 1,40; IK95% 1,08 – 1,82; total 135 partisipan; I ² = 0%) Amputasi mayor Dilaporkan terdapat 294 dari 1.373 pada kelompok prostanoids dan 247 dari 1.057 pada kelompok plasebo yang mengalami amputasi mayor (RR 0,84; IK95% 0,73 – 0,98; I ² = 0%) Amputasi minor Pada 81 dari 485 partisipan kelompok prostanoid dan 46 dari 413 partisipan kelompok plasebo mengalami amputasi minor (RR 1,55; IK95% 1,11 – 2,16; I ² = 0%; Evolusi lesi Terdapat 381 dari 946 pada kelompok prostanoids dan sebanyak 277 dari 773 pada kelompok plasebo (RR 1,24; IK95% 1,04 – 1,48; total 11 studi; I ² = 39%)	Jika dibandingkan dengan plasebo, bukti tingkat sedang menunjukkan pemberian prostanoid dapat memberi efek menguntungkan yang kecil dalam mengurangi nyeri saat istirahat serta penyembuhan ulkus. Selain itu, bukti tingkat sedang menunjukkan insiden efek samping yang lebih besar pada penggunaan prostanoid, dan bukti tingkat rendah menunjukkan bahwa prostanoid tidak berpengaruh pada mortalitas kardiovaskular bila dibandingkan dengan plasebo. Tidak ada penelitian yang disertakan pada studi yang menilai luaran kualitas hidup. Manfaat dan bahaya terkait penggunaan prostanoid pada pasien CLI yang tidak bisa dilakukan intervensi rekonstruktif masih belum dapat dipastikan. Oleh karena itu, penilaian terhadap alternatif terapi harus dipertimbangkan.

6-30-2023

Pica sebagai Manifestasi Anemia Defisiensi Besi: Suatu Laporan Kasus

artati murwaningrum
BRIN, amurwaningrum@gmail.com

Ikhwan Rinaldi
Divisi Hematologi Onkologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, ikhwanrinaldi@gmail.com

Inna Intani Mustopa
Klinik Kedokteran Nuklir Serpong, Badan Riset dan Inovasi Nasional

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

murwaningrum, artati; Rinaldi, Ikhwan; and Mustopa, Inna Intani (2023) "Pica sebagai Manifestasi Anemia Defisiensi Besi: Suatu Laporan Kasus," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 2, Article 7.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i2.1101

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss2/7>

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

Pica sebagai Manifestasi Anemia Defisiensi Besi: Suatu Laporan Kasus

Pica as Manifestation of Iron Deficiency Anemia: A Case Report

Artati Murwaningrum¹, Ikhwan Rinaldi², Inna Intani Mustopa¹

¹Klinik Kedokteran Nuklir Serpong, Badan Riset dan Inovasi Nasional

²Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Ikhwan Rinaldi. Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Email: ikhwanrinaldi@gmail.com

ABSTRAK

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi anemia di Indonesia adalah 23,7%. Gejala anemia defisiensi besi pada umumnya adalah pucat, lemas, berdebar, nafas terasa pendek, sakit kepala, dan rasa nyeri di lidah, namun dapat juga ditemui kebiasaan yang abnormal dalam bentuk pica. Artikel ini melaporkan pria berusia 52 tahun yang berobat pada Oktober 2021 dan didiagnosis anemia defisiensi besi dengan manifestasi pica berupa keinginan konsumsi beras mentah secara berulang sejak 2006 yang dicetuskan oleh perdarahan akibat hemoroid. Pasien mendapatkan terapi zat besi oral berisi besi 100 mg (III) *hydroxide polymaltose complex* dan asam folat 0,35 mg yang diberikan secara berselang seling dengan vitamin C 500 mg. Total dosis harian besi oral adalah 200 mg dengan dosis terbagi dua kali. Pasien mendapatkan edukasi pola makan dan disarankan untuk berkonsultasi ke Subspesialis Gastroenterohepatologi untuk tata laksana hemoroid, namun belum dilakukan. Keinginan mengonsumsi beras mentah menghilang dan kadar hemoglobin meningkat menjadi 12,4 g/dL setelah enam minggu terapi. Pasien masih mengonsumsi suplemen besi sampai Januari 2023 namun tidak kontrol ke klinik. Pada Januari 2023, pasien menjalani operasi hemoroid oleh karena terjadi perdarahan akibat hemoroid disertai benjolan yang tidak dapat dimasukkan kembali selama tiga hari. Suplemen besi dilanjutkan sampai satu bulan pasca operasi lalu dihentikan. Kadar hemoglobin terakhir adalah 15,3 g/dL tanpa suplemen besi. Gejala pica pada pasien ini menghilang seiring dengan kadar hemoglobin yang meningkat dan tata laksana anemia gravis pada pasien ini menunjukkan respons yang adekuat. Perdarahan tidak pernah terjadi lagi setelah operasi. Tindakan kuratif pada perdarahan akibat hemoroid merupakan hal yang penting, sedangkan suplemen zat besi hanya merupakan terapi suportif.

Kata Kunci: Anemia defisiensi besi, beras mentah, pica

ABSTRACT

Prevalence of anemia in Indonesia based on Basic Health Research (2018) was 23.7%. Symptoms of iron deficiency anemia were pallor, malaise, palpitation, shortness of breath, headache, sore tongue. But sometimes can be found abnormal behavior in the form of PICA. This article reports on a 52-year-old man who sought medical treatment and was diagnosed with iron deficiency anemia with pica manifestation. The pica manifestation was characterized by a repeated desire to consume raw rice due to bleeding from hemorrhoids. Patient was given oral iron replacement therapy contain 100 mg of Fe (III) *hydroxide polymaltose complex* and folic acid 0.35 mg alternating with vitamin C 500 mg daily. Total iron daily dose given were 200 mg, divided in two doses. The patient received dietary education and was advised to consult a Gastroenterohepatology Subspecialist for the management of hemorrhoids, but it has not been done yet. The desire for raw rice consumption disappeared and the hemoglobin level increased to 12.4 g/dL after six weeks of therapy. The patient continued to take iron supplements until January 2023 but did not have follow-up visits to the clinic. In January 2023, the patient underwent hemorrhoid surgery due to bleeding accompanied by and a non-reducible lump that had been present for three days. Iron supplements continued for one month post-operation and then discontinued. The latest hemoglobin level was 15.3 g/dL without iron supplements. The symptoms of pica in this patient disappeared along with an increased hemoglobin level, and the management of severe anemia in this patient showed an adequate response. Bleeding has never occurred again after the surgery. Curative measures for hemorrhoidal bleeding are crucial, while iron supplementation is only a supportive therapy.

Keywords: Iron deficiency anemia, PICA, raw rice

PENDAHULUAN

Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018, prevalensi anemia di Indonesia adalah 23,7%. Prevalensi pada perempuan dilaporkan lebih ditinggi dibanding pada laki-laki yaitu 27,2% dan 20,3%. Kelompok usia yang paling banyak mengalami anemia adalah usia >75 tahun.¹

Defisiensi besi merupakan penyebab anemia yang paling sering di dunia.² Gejala anemia defisiensi besi pada umumnya adalah pucat, lemas, berdebar, nafas terasa pendek, sakit kepala, rasa nyeri di lidah, namun dapat juga ditemui kebiasaan yang abnormal dalam bentuk pica.³ Pica adalah suatu perilaku yang persisten disertai konsumsi zat yang tidak mengandung nutrisi dan berlangsung lebih dari sebulan. Pica dapat disebabkan oleh beberapa faktor internal dan eksternal, seperti gangguan hormonal, ketidakseimbangan emosi, serta budaya atau kepercayaan.⁴

Pica ditemukan pada defisiensi mineral seperti kalsium, besi, fosfor, *zinc* atau kekurangan nutrisi seperti tiamin, niasin, vitamin C dan vitamin D.⁴ Pica juga ditemukan pada gangguan obsesif kompulsif.⁵ Walaupun hubungan sebab akibat pica dan defisiensi zat besi sudah diketahui, namun masih belum dapat dipastikan mana yang berperan menjadi sebab dan akibat.⁶ Beberapa kepustakaan melaporkan pica menghilang dengan terapi, namun ada juga yang melaporkan bahwa keluhan bersifat menetap.^{3,7}

Bahan yang pernah dilaporkan dikonsumsi oleh pasien dengan anemia defisiensi besi antara lain beras mentah, bedak bayi, es, batu, tanah, dan kaolin.^{3,8,9} Pica yang paling sering ditemukan adalah mengonsumsi es.⁸ Beberapa kepustakaan lainnya melaporkan kasus pica terhadap beras mentah.⁸⁻¹⁰

Kasus pica pada umumnya dilaporkan terjadi pada anak-anak, wanita, atau ibu hamil.⁷ Sedangkan, kasus pada pria jarang dilaporkan. Untuk itu, pada laporan ini akan membahas mengenai pica pada pria dengan anemia defisiensi besi yang jarang ditemukan.

ILUSTRASI KASUS

Pria berusia 52 tahun datang ke klinik untuk pemeriksaan kadar gula darah karena sudah satu tahun tidak pernah kontrol ke dokter. Pasien terdiagnosis diabetes melitus tipe 2 sejak tahun 2017 dan saat ini terkontrol diet. Saat dilakukan anamnesis tidak ada keluhan lain, namun pasien mengatakan tentang keinginan yang berlebih dan kebiasaan mengonsumsi beras mentah dua cangkir setiap hari sejak satu bulan sebelum ke klinik. Keinginan tersebut muncul setelah perdarahan akibat hemoroid

selama dua minggu. Saat datang ke klinik, perdarahan hemoroid sudah berhenti. Keinginan kuat dan kebiasaan mengonsumsi beras mentah sebenarnya sudah berulang kali dirasakan hilang timbul sejak tahun 2006 dan selalu muncul setelah keluar perdarahan hemoroid. Pasien tidak pernah berkonsultasi ke dokter untuk kebiasaan konsumsi beras mentah tersebut. Pasien mengatakan beras mentah yang masih memiliki kulit ari terasa lebih enak.

Pasien didiagnosis hemoroid sejak tahun 2006, telah berulang kali mengalami Hb rendah dan pernah mendapatkan transfusi darah merah saat Hb pasien 4,3 g/dL. Jika perdarahan hemoroid muncul, pasien melakukan pemeriksaan darah rutin dan mendapatkan suplemen zat besi oral. Pasien telah disarankan untuk operasi oleh dokter spesialis bedah namun belum dilakukan sampai saat ini. Belum pernah dilakukan kolonoskopi terhadap pasien. Semakin banyak dan lama perdarahan yang keluar, maka keinginan mengonsumsi beras semakin kuat. Terdapat kebiasaan minum teh saat makan. Pasien menyangkal adanya riwayat konsumsi alkohol maupun riwayat konsumsi anti nyeri/obat lambung secara lama. Pasien juga mengaku tidak memiliki riwayat penurunan berat badan, keganasan, konstipasi, maupun keluhan nyeri perut.

Dari pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva pucat. Tidak ditemukan rambut rontok, stomatitis, atau glositis. Ketika datang ke klinik didapatkan Hb 7,4 gr/dL. Pasien kemudian dirujuk ke laboratorium lain untuk pemeriksaan lanjutan. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan Hb 7,3 g/dL, MCV 67,1 fL, MCH 17 fL, MCHC 27 g/dL. Pemeriksaan *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), *serum glutamic pyruvic transaminase* (SGPT), ureum, dan kreatinin menunjukkan dalam batas normal. Hasil ultrasonografi (USG) abdomen juga menunjukkan tidak adanya kelainan. Gambaran darah tepi memberikan kesan anemia mikrositik hipokrom dengan trombositosis dan didapatkan sel target serta sel pensil. Tidak ditemukan darah pada analisis feses rutin, sedangkan hasil urinalisis menunjukkan lekosit positif dan sedimen lekosit 4-6/lapang pandang besar. Parameter urinalisis lainnya dalam batas normal. Pemeriksaan USG dan rontgen toraks menunjukkan hasil dalam batas normal.

Pasien didiagnosis anemia defisiensi besi dengan manifestasi pica yang dicetuskan oleh perdarahan akibat hemoroid. Pasien mendapatkan terapi zat besi oral berisi besi 100 mg (III) *hydroxide polymaltose complex* dan asam folat 0,35 mg. Suplemen besi diberikan secara berselang-seling dengan vitamin C 500 mg. Total dosis harian besi oral adalah 200 mg dengan dosis terbagi dua kali. Pasien mengatakan keinginan untuk mengonsumsi beras mentah

Tabel 1. Hematologi dan profil besi

	Awal kunjungan (Oktober 2021)	Satu hari pasca konsultasi (laboratorium luar kantor)	Setelah terapi 6 minggu (November 2021)	Kisaran normal
Hemoglobin (g/dL)	7,4	7,3	12,4	13,2-17,3
Hematokrit (%)	28	28,8	40,3	40-52
Eritrosit (juta/uL)	4,16	4,29	5,15	4,4-5,9
Trombosit (/uL)	537.000	538.000	294.000	150.000 - 440.000
Leukosit (/uL)	11.300	10.900	9.300	3.800- 10.600
MCV (fL)	66	67,1	78,3	80-100
MCH (pg)	18	17	24,1	26-34
MCHC (g/dL)	27	25,3	30,8	32-36
RDW-CV (%)	-	17	-	11,5-14,5
Besi (ug/dL)	-	8	-	65-175
TIBC (ug/dL)	-	435	-	228-428
Feritin (ng/mL)	-	8,93	-	21,81-274,66

MCV = mean corpuscular volume; MCH = mean corpuscular hemoglobin; MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration; RDW = random distribution of red cell width; TIBC = total iron-binding capacity.

telah hilang setelah 3 minggu terapi zat besi oral. Saat ini, pasien sudah tidak pernah lagi mengonsumsi beras mentah. Setelah enam minggu terapi suplemen tablet besi, Hb pasien naik menjadi 12,4 g/dL. Pemeriksaan kadar besi serum dan feritin belum dilakukan lagi. Selama terapi, pasien tidak mengalami perdarahan. Pasien mendapatkan edukasi pola makan dan disarankan untuk berkonsultasi ke Subspesialis Gastroenterohepatologi untuk tata laksana hemoroid namun belum dilakukan. Pasien masih mengonsumsi suplemen besi sampai Januari 2023 namun tidak pernah kontrol kembali ke klinik. Pada Januari 2023 terjadi perdarahan disertai benjolan yang tidak dapat dimasukkan kembali setelah 3 hari. Pasien kemudian berkonsultasi ke Spesialis Bedah atas keinginan sendiri dan menjalani operasi hemoroid pada Januari 2023. Sampai saat ini, pasien tidak mengalami perdarahan kembali. Suplemen besi dilanjutkan sampai satu bulan pasca operasi lalu dihentikan. Kadar hemoglobin terakhir adalah 15,3 g/dL tanpa suplemen besi.

DISKUSI

Pica termasuk dalam kategori gangguan makan dalam *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* edisi kelima (DSM-V). Pasien mengalami keinginan persisten yang sangat kuat untuk mengonsumsi makanan yang tidak mengandung nutrisi selama minimal satu bulan.^{4,11,12} Pica berdampak terhadap arasite dan rentan terjadi gangguan elektrolit, keracunan timbal, merkuri, hipokalemia, infeksi arasite, obstruksi usus, dan masalah pencernaan lainnya. Komplikasi saluran cerna bervariasi mulai dari ringan sampai sedang, bahkan dapat menyebabkan obstruksi usus. Dapat pula dijumpai komplikasi yang lebih serius seperti perdarahan, ulserasi,

atau infeksi.^{10,13} Penyebab pica belum diketahui pasti, namun dinilai secara bermakna berhubungan dengan defisiensi besi. Pica diduga menyebabkan defisiensi besi dengan berkurangnya asupan makanan sumber besi dan juga berkurangnya serapan besi.⁵ Pasien pica dilaporkan berisiko 2,34 kali lebih besar mengalami anemia, namun dalam kepustakaan lain disebutkan bahwa pica adalah dampak dari defisiensi besi, bukan penyebab.

Terdapat kasus yang melaporkan bahwa kebiasaan konsumsi bahan yang tidak bernutrisi akan hilang setelah suplementasi besi, namun kondisi tersebut tidak berlaku pada semua pasien. Beberapa laporan kasus menyebutkan bahwa keinginan untuk konsumsi makanan tidak bernutrisi mulai berkurang setelah terapi 5-8 hari dan hilang setelah 10-14 hari terapi.^{5,6,14} Pica itu sendiri lebih banyak dilaporkan pada wanita (terutama wanita hamil) dan anak-anak, namun terdapat penelitian yang mengatakan bahwa proporsi wanita dan laki-laki tidak jauh berbeda.^{3,8-10,13}

Pasien dalam kasus ini telah mengalami pica hilang timbul selama bertahun-tahun. Namun, pasien belum pernah sekalipun berkonsultasi ke dokter untuk masalah tersebut. Pasien mengatakan bahwa keinginan mengonsumsi beras memang selalu muncul setelah perdarahan dari hemoroid dan menghilang setelah Hb terkoreksi.

Banyak pasien dengan pica merasa bahwa kebiasaan mereka adalah hal normal dan bukan sesuatu yang perlu dikonsultasikan. Kejelian dokter ketika menemukan kasus pica sangatlah penting. Hal tersebut agar dapat ditentukan pemeriksaan diagnostik yang tepat.

Anemia menyebabkan hipoksia jaringan dan mencetuskan mekanisme kompensasi yang menghasilkan

tanda dan gejala sindrom anemia. Pasien mungkin mengeluh lelah, pusing, dan sesak. Tanda anemia dapat berupa konjungtiva pucat, wajah, kuku dan telapak tangan berbelah. Walaupun demikian, tidak munculnya gejala pucat tidak menyingkirkan diagnosis anemia.¹⁵ Pasien pada kasus ini tidak merasakan gejala khas anemia, namun pada pemeriksaan fisik ditemukan konjungtiva pucat.

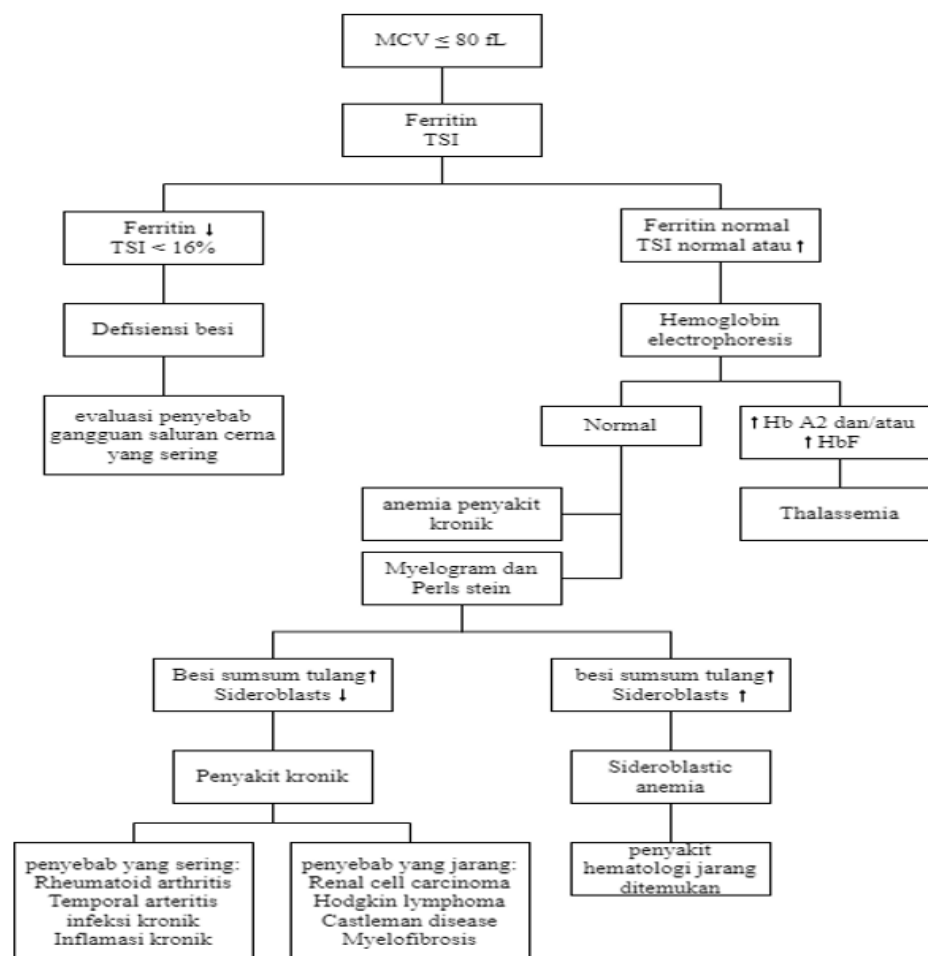
Berdasarkan pemeriksaan laboratorium awal, didapatkan kesan anemia mikrositik hipokrom. Karena anemia yang sudah dialami berulang kali sejak tahun 2006, maka anemia pada pasien ini termasuk anemia kronik yang diperberat dengan kondisi akut perdarahan akibat hemoroid. Jika ditemukan anemia pada pria dan wanita paska menopause, harus selalu disingkirkan perdarahan saluran cerna terlebih dahulu.¹⁶

Penyebab paling sering pada kejadian anemia kronik adalah kelainan saluran cerna. Anemia defisiensi besi merupakan penyebab tersering pasien dirujuk ke gastroenterologi (4-13%).^{17,18} Penyebab anemia harus dipastikan dan terapi harus disesuaikan dengan penyebab, tidak hanya bertujuan mengembalikan kadar hemoglobin menjadi normal.¹⁵ Pasien dalam kasus ini telah disarankan

untuk menjalani tindakan bedah sejak tahun 2006, namun belum dilakukan. Tidak ditemukan darah samar dari analisis feses rutin, namun pasien sudah disarankan untuk segera berkonsultasi ke subspesialis gastroenterologi untuk diagnosis dan tata laksana hemoroid.

Untuk mencari kemungkinan penyebab anemia, terdapat beberapa pendekatan, seperti dapat dilihat pada Gambar 1 dan 2. Berdasarkan mekanisme patogenesis, anemia dibedakan menjadi hiporegenerasi dan regenerasi. Hiporegenerasi adalah ketika produksi sumsum tulang menurun sebagai akibat dari gangguan fungsi, menurunnya sel prekursor, berkurangnya infiltrasi sumsum tulang atau kekurangan nutrisi. Dikatakan regeneratif ketika sumsum tulang merespons terhadap massa eritrosit yang rendah dengan meningkatkan produksi eritrosit. Anemia defisiensi besi termasuk dalam anemia hiporegeneratif akibat defisiensi faktor eritropoetik.¹⁵

Parameter *mean corpuscular volume* (MCV) digunakan untuk pendekatan diagnostik yang lebih praktis. Berdasarkan MCV, anemia diklasifikasikan menjadi mikrositik, normostik, atau makrositik. Dikatakan mikrositik jika $MCV < 80$ fL (lihat Gambar1). Anemia



TSI: transferrin saturation index

Gambar 1. Evaluasi anemia mikrositik¹⁵

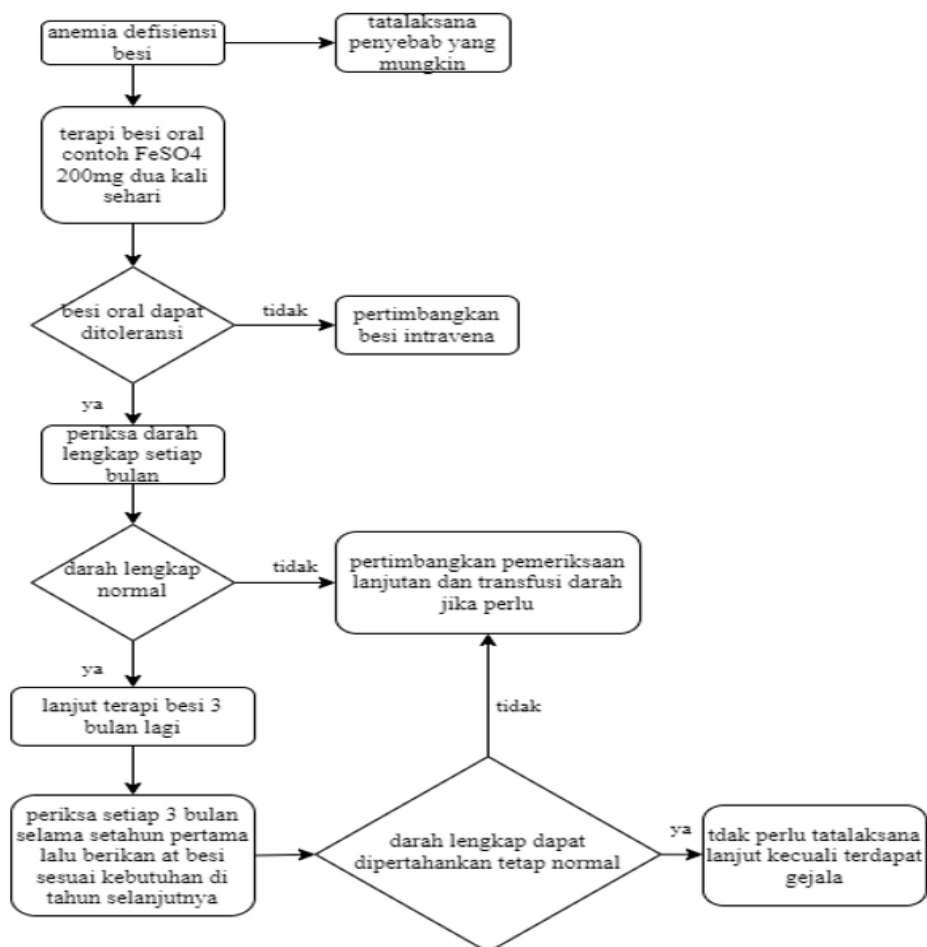
mikrositik dapat diakibatkan oleh anemia defisiensi besi, talasemia atau penyakit lain seperti rematoid arthritis, limfoma Hodgkin's, infeksi kronik, keganasan, atau anemia sideroblastik (contoh keracunan timbal). Harus diingat bahwa MCV tidak menggambarkan homogenitas populasi eritrosit sehingga alat yang digunakan untuk pemeriksaan hematologi memiliki RDW (*red blood cell distribution width*). Pada defisiensi besi nilai MCV yang rendah disertai peningkatan RDW. Sedangkan pada talasemia, nilai MCV turun namun nilai RDW dalam batas normal.¹⁵ Nilai RDW pada kasus ini meningkat. Selain melihat dari nilai RDW, untuk membedakan defisiensi besi dan talasemia dapat dihitung indeks Mentzer (MCV/jumlah eritrosit), dengan nilai <13 memiliki sensitivitas 60% dan spesifisitas 98% untuk talasemia.¹⁹ Nilai serum ferritin < 15 ug/L juga menegaskan diagnosis defisiensi besi.¹² Pada kasus ini, kadar ferritin pasien adalah 8,93 ug/L sehingga memenuhi kriteria defisiensi besi.

Anemia kronik karena defisiensi besi sering disertai dengan peningkatan trombosit yang akan kembali normal setelah terapi. Jika dilihat pada Tabel 1, tampak peningkatan trombosit yang lebih dominan dibandingkan

peningkatan leukosit. Setelah terapi enam minggu, kadar trombosit pasien kembali normal. Walaupun tidak diketahui penyebabnya, namun peningkatan eritropoietin (EPO) diduga merangsang produksi trombosit. Pada anemia defisiensi besi yang berat mungkin ditemukan trombositopenia yang akan membaik setelah terapi zat besi.^{20,21}

Koreksi defisiensi besi dilakukan dengan target memperbaiki kadar hemoglobin, serum ferritin, dan saturasi transferin untuk menghindari atau mengurangi transfusi eritrosit. Secara umum, transfusi eritrosit diberikan jika Hb <7 g/dL, Hb antara 7-8 g/dL namun memiliki komorbid dan setelah menjalani operasi, Hb antara 8-10 g/dL namun memiliki gejala, perdarahan aktif atau penyakit jantung.¹⁷ Pasien tidak direncanakan transfusi eritrosit karena saat konsultasi ke klinik perdarahan saluran cerna bawah sudah berhenti.

Indikasi absolut untuk memulai terapi besi intravena meliputi Hb <10 g/dL, tidak toleran terhadap sediaan oral, gangguan saluran cerna berat, penggunaan obat eritropetik lain atau keinginan pasien.¹⁷ Awalnya pasien dalam kasus ini telah direncanakan untuk mendapatkan



Gambar 2. Alur tata laksana anemia defisiensi besi¹⁸

terapi zat besi intravena, namun terkendala dalam pengadaan obat sehingga mulai diberikan terapi oral. Target tata laksana tergantung sebab, lama dan volume darah yang hilang. Pada pasien dengan kadar Hb <7 g/dL dan tidak ada komorbid, dapat dipertimbangkan target terapi 7-9 g/dL. Jika terdapat komorbid seperti Penyakit jantung, maka target Hb adalah >10 g/dL.¹⁷ Pada pasien ini, hasil terapi zat besi oral dalam enam minggu menunjukkan adanya kenaikan Hb.

Pasien pada kasus ini mendapatkan terapi besi oral. Terdapat beberapa sediaan besi oral, yaitu *ferric hydroxide polymaltose complex*, *sodium ferric gluconate*, *ferrous gluconate*, *ferrous sulfate*, dan *ferrous fumarate*.¹⁷ Pasien mendapatkan terapi zat besi oral berisi 100 mg (III) *hydroxide polymaltose complex* dan asam folat 0,35 mg yang diberikan secara berselang-seling dengan vitamin C 500 mg dengan total dosis harian besi oral adalah 200 mg yang dosisnya terbagi dua. Dosis harian besi oral yang umum diberikan bagi dewasa adalah 150-200 mg besi elemental.²² Jika akan menggunakan *ferrous sulfate* (FeSO₄), dosis yang disarankan antara 60-200 mg terbagi dalam 2-3 dosis sehari. Dalam kepustakaan lain disebutkan target terapi dapat dicapai dengan memberikan *ferrous sulfate* 200 mg dua kali sehari. Pada pasien yang tidak dapat mentoleransi, maka dapat diberikan dosis yang lebih rendah.¹⁸ Semakin tinggi dosis sesuai dengan proporsi dosis yang diserap, akan menyebabkan fraksi absorpsi besi menurun sehingga banyak besi yang tidak dapat diserap dan menyebabkan inflamasi, serta meningkatkan radikal bebas dan peroksidase di usus. Hal ini akan menimbulkan efek samping saluran cerna yang tergantung dosis.

Absorpsi besi oral hanya berkisar 10%. Terdapat beberapa kondisi yang memengaruhi serapan besi oral, antara lain antasid atau meningkatnya pH lambung, *celiac disease*, *inflammatory bowel disease*, atau paska gastrektomi. Perbedaan serapan tersebut dipengaruhi keasaman duodenum dan jejunum. Tablet besi direkomendasikan dikonsumsi antara saat makan atau saat akan tidur untuk menghindari efek makanan dan mengambil manfaat dari peningkatan asam lambung saat malam hari.²²

Dalam sebuah penelitian terhadap wanita dengan defisiensi besi tanpa anemia menemukan bahwa serapan besi lebih tinggi jika diberikan secara berselang-seling. Jika dibutuhkan dosis harian yang sama, maka dapat diberikan dua kali sehari sesuai target dosis dengan tetap diberikan secara berselang-seling.² Untuk mengurangi efek samping saluran cerna, maka suplemen besi oral dapat dikonsumsi disaat makan, namun mengurangi serapan sampai 40%.¹⁶

Terapi oral dilanjutkan sampai tiga bulan setelah

defisiensi terkoreksi. Selain suplemen besi oral, pasien juga diberikan vitamin C 500 mg secara berselang-seling. *Ascorbic acid* 250-500 mg dua kali sehari dilaporkan dapat meningkatkan absorpsi besi.^{18,22} Berbeda dengan vitamin C, teh dinilai menghambat penyerapan besi sehingga pasien dianjurkan untuk menunggu 1-2 jam setelah makan sebelum konsumsi teh atau tidak mengonsumsi teh lagi.²² Pasien dalam kasus ini memiliki kebiasaan minum teh saat makan, sehingga pasien diberikan edukasi dan saat ini hanya mengonsumsi air putih saat makan.

Peningkatan Hb awal lebih cepat pada pasien yang mendapat terapi intravena, namun kenaikan Hb dalam 12 minggu terapi sama pada terapi oral. Setelah normal, Hb dan sel darah merah harus dievaluasi berkala setiap 3 bulan dalam 1 tahun pertama, lalu setahun sekali jika keluhan anemia muncul kembali.¹⁸ Evaluasi pengobatan dilakukan setelah total dosis besi elemental 5.000 mg.²² Pasien dalam kasus ini dapat mentoleransi tablet besi oral 100 mg yang diberikan dua kali sehari dan menunjukkan kenaikan Hb 5 g/dL dalam 6 minggu terapi. Peningkatan Hb 1 g/dL setelah terapi 1 bulan menunjukkan respons yang adekuat dan menegaskan diagnosis.¹⁶ Pada kepustakaan lain, dikatakan kenaikan Hb 2-3 g/dL dapat dicapai dalam 4 minggu pada defisiensi besi sedang tanpa komplikasi.²² Respons peningkatan Hb di minggu kedua terapi dapat digunakan sebagai prediktor respons terapi pada minggu ke-6 sampai ke-8. Jika terjadi peningkatan Hb <1 g/dL setelah 2 minggu terapi, perlu dipertimbangkan untuk mengubah terapi besi oral ke intravena.²³

SIMPULAN

Pasien dengan defisiensi besi terkadang datang ke fasilitas kesehatan dengan gejala tidak khas seperti pica. Dokter perlu melakukan anamnesis yang lebih mendalam pada pasien pica dengan kecurigaan defisiensi besi. Diagnosis yang tepat dan terapi segera sangat penting agar pasien dapat ditata laksana dengan baik. Pada kasus ini, peningkatan Hb 1 g/dL setelah terapi satu bulan menunjukkan respons yang adekuat dan menegaskan diagnosis. Tindakan kuratif pada perdarahan akibat hemoroid merupakan hal yang penting, sedangkan suplemen zat besi hanya merupakan terapi suportif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Laporan nasional riskesdas 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018.
2. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, Moretti D, Zimmermann MB. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020;105(5):1232–9.
3. Camli AA, Karatoprak C, Cetin G, Zorlu M, Alay M. An iron deficiency anemia case that came with raw rice consumption. *Bezmialem Science*. 2015;2(4):101–2.

4. Munir S, Qadir MI. Pathophysiology and management of pica. *Pharmacology*. 2010;3:677-81.
5. Borgna-Pignatti C, Zanella S. Pica as a manifestation of iron deficiency. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(11):1075-80.
6. Miao D, Young SL, Golden CD. A meta-analysis of pica and micronutrient status. *Am J Hum Biol*. 2015;27(1):84-93.
7. Gerrits EG SJ. An unusual craving! *Neth J Med*. 2015;73(2):96.
8. Barton JC, Barton JC, Bertoli LF. Pica for uncooked basmati rice in two women with iron deficiency and a review of ryzophagia. *Case Rep Med*. 2016;2016:8159302.
9. von Garnier C, Stünitz H, Decker M, Battegay E, Zeller A. Pica and refractory iron deficiency anaemia: A case report. *J Med Case Rep*. 2008;2:324.
10. Ibrahim OR, Lugga AS, Ibrahim N, Ibrahim LM, Suleiman BM. Iron-deficiency anemia with lithobezoar (Pica): A rare cause of intestinal obstruction in a 5-year-old nigerian child. *Int Med Case Rep J*. 2018;11:225-8.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed [Internet]. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013 [cited Jan 24, 2023]. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>.
12. Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(7):a011866.
13. Singh AP. Pica- a case report on eating disorder of rural adolescent girl. *Int J Sci Res Publ*. 2013;3(9):1-5.
14. Khan Y, Tisman G. Pica in iron deficiency: a case series. *J Med Case Rep*. 2010;4:86.
15. Chulilla JAM, Colás MSR, Martín MG. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4627-37.
16. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2013;87(2):98-104.
17. Cotter J, Baldaia C, Ferreira M, Macedo G, Pedroto I. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia in gastrointestinal bleeding: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020;26:7242-57.
18. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309-16.
19. Sabatine MS. Pocket medicine: the Massachusetts General Hospital handbook of internal medicine. Alphen aan den Rijn, Netherlands: Wolters Kluwer; 2019.
20. Koury MJ, Rhodes M. How to approach chronic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:183-90.
21. Morris VK, Spraker HL, Howard SC, Ware RE, Reiss UM. Severe thrombocytopenia with iron deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27:413-9.
22. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med*. 2008;121:943-8.
23. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron supplementation, response in iron-deficiency anemia: analysis of five trials. *Am J Med*. 2017;130(8):991.

6-30-2023

Peran Penting Inflamasom NLRP3 pada Aterosklerosis

Dewi Sukmawati

Department of Histology Faculty of Medicine Universitas Indonesia, ds_histoui@outlook.com

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



Part of the [Diseases Commons](#), [Internal Medicine Commons](#), [Medical Molecular Biology Commons](#), and the [Medical Physiology Commons](#)

Recommended Citation

Sukmawati, Dewi (2023) "Peran Penting Inflamasom NLRP3 pada Aterosklerosis," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 2, Article 8.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i2.1417

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss2/8>

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

Peran Penting Inflamasom NLRP3 pada Aterosklerosis

The Essential Role of NLRP3 Inflammasome in Atherosclerosis

Dewi Sukmawati^{1,2}

¹Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Program Doktorat Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Korespondensi:

Dewi Sukmawati. Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jln Salemba Raya No.6 Jakarta 10430, Indonesia. Email: ds_histoui@outlook.com; dewi.sukmawati@ui.ac.id.

ABSTRAK

Penyakit jantung dan pembuluh darah masih merupakan penyebab kematian utama dan kematian dini di seluruh dunia. Di Indonesia, penyakit ini merupakan penyebab 35% kematian dalam kelompok penyakit tidak menular, diikuti oleh diabetes sebanyak 6%. Penyakit jantung iskemik dan *stroke* merupakan penyebab kematian utama di Indonesia karena aterosklerosis. Aterosklerosis merupakan penyakit dengan multifaktor serta inflamasi kronis yang dapat menyebabkan infark miokard dan *stroke* iskemik akut. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa salah satu mekanisme utama yang mendasari terjadinya aterosklerosis adalah inflamasi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa adanya inflamasi dapat mengaktifasi protein kompleks pada sitosol yang dikenal sebagai inflammasom *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3* (NLRP3). Inflammasom NLRP3 ini dikenal sebagai protein sensor terhadap sinyal bahaya yang dikenal sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) atau *damage/danger-associated molecular patterns* (DAMPs). Inflammasom NLRP3 dapat mengkonversi pro-IL-1 β dan pro-IL-18 menjadi bentuk matur yang dapat menginisiasi kematian sel (*pyroptosis*) melalui pembelahan Caspase-1. Inflammasom NLRP3 mempunyai peran sentral pada proses terjadinya dan progresivitas aterosklerosis, dengan memengaruhi sekuens target seluler dan molekulernya. Hingga saat ini, sejumlah molekul kecil dan obat telah diketahui dapat menghambat jalur inflammasom NLRP3 dan berpotensi untuk terapi aterosklerosis. Dalam artikel ini akan dibahas tentang struktur inflammasom NLRP3 dan perannya pada aterosklerosis, serta potensi sejumlah molekul dan obat-obatan dengan target jalur inflammasom.

Kata Kunci: Aterosklerosis, IL-1 β , inflamasi, inflammasom NLRP3

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVDs) still contribute as the main cause of mortality and premature mortality worldwide. In Indonesia, CVDs contribute to 35% of the main cause of death in non-communicable diseases followed by diabetes at 6%. The ischemic heart disease and acute ischemic stroke is the main cause of death in Indonesia due to atherosclerosis. Atherosclerosis is a multifactorial cause, with chronic inflammation which causes myocardial infarction and acute ischemic stroke. Research demonstrated that one of the underlying mechanisms of atherosclerosis is inflammation. The current research suggested that inflammation could activate a complex of cytosol proteins, namely nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome. The NLRP3 inflammasome is known as a protein sensor as a response to danger signals known as pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) or damage/danger-associated molecular patterns (DAMPs). The NLRP3 inflammasome will convert the pro-IL1 β and pro-IL-18 into their mature forms which initiates the cell death (*pyroptosis*) through the cleavage of Caspase-1. This NLRP3 inflammasome has a central role in the initiation and progression of atherosclerosis by affecting the sequences of its cellular and molecular targets. To date, several small molecules and drugs have been identified as NLRP3 inflammasome inhibitory pathways and potential therapeutic agents for atherosclerosis. In this review, we will discuss further the structure of NLRP3 inflammasome and its roles in atherosclerosis, and the potential candidates of the small molecules and drugs targeted in the inflammasome pathway.

Keywords: Atherosclerosis, IL-1 β , inflammation, NLRP3 inflammasome.

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular masih menjadi penyebab kematian utama dan kematian dini (*premature mortality*) di seluruh dunia. Adanya transisi demografi, epidemiologi, dan nutrisi ikut berperan pada terjadinya pergeseran beban penyakit kardiovaskular dari negara maju ke negara sedang berkembang. Data *World Health Organization* (WHO) tentang profil penyakit tidak menular di Indonesia menyebutkan bahwa penyakit kardiovaskular memberi kontribusi 35% sebagai salah satu penyebab kematian terbanyak dalam kelompok penyakit tidak menular, diikuti oleh diabetes sebanyak 6%. Dari penyakit kardiovaskular tersebut, penyakit jantung iskemik dan *stroke* merupakan penyebab utama kematian dan disabilitas di negara-negara berpendapatan rendah dan menengah, termasuk Indonesia.¹ Hal ini juga didukung oleh data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang menunjukkan tren peningkatan untuk penyakit jantung, hipertensi, *stroke*, dan diabetes sejak tahun 2007, 2013, dan 2018.^{2,3} Sekitar 39% kematian akibat penyakit kardiovaskular adalah kematian dini, yaitu pada usia <70 tahun. Tahun-tahun kehidupan yang produktif hilang karena kematian dini akibat penyakit jantung koroner (PJK) dan penyakit serebrovaskular (*stroke*), yang diperkirakan mencapai 7,94% dan 10,87% *years of life lost*/100.000 populasi pada tahun 2019.⁴

Sebagian besar kasus penyakit kardio-serebrovaskular termasuk miokard infark, gagal jantung, *stroke*, dan penyakit arteri perifer dapat dikaitkan dengan aterosklerosis yang ditandai dengan disfungsi endothel, akumulasi lipid, infiltrasi sel-sel inflamasi, dan proliferasi sel-sel otot polos vaskular. Meskipun dislipidemia merupakan penyebab utama aterosklerosis, sejumlah bukti dan penelitian menunjukkan bahwa inflamasi juga merupakan faktor penentu aterosklerosis, sehingga dapat dikatakan bahwa aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronis pada dinding arteri.⁵ Inflamasi pada aterosklerosis umumnya terjadi meskipun tanpa adanya infeksi mikroba, hal ini dikenal sebagai inflamasi steril. Hasil penelitian menunjukkan bahwa inflamasom *nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3* (NLRP3) adalah kunci penentu inflamasi steril pada sejumlah Penyakit, termasuk penyakit autoinflamasi, penyakit jantung dan pembuluh darah, metabolik dan ginjal, serta sejumlah kelainan neurologis dan kanker.⁶⁻⁹

Inflamasom NLRP3 merupakan molekul kompleks pada sitosol yang terbentuk sebagai respons terhadap sejumlah sinyal bahaya yang dikenal sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) atau *damage/danger-associated molecular patterns* (DAMPs). Sekali

inflamasom NLRP3 terbentuk dan teraktivasi, ia akan mengaktivasi *cysteine protease caspase-1*, yang akan mengubah pro-interleukin (IL)-1 β menjadi bentuk aktifnya. IL-1 β adalah sitokin proinflamasi poten, sehingga dengan dilepaskannya IL-1 β maka akan menstimulasi terjadinya inflamasi di sekitar jaringan.¹⁰ Inflamasi merupakan salah satu mekanisme pertahanan diri pada tubuh untuk menghilangkan faktor utama penyebab kerusakan sel. Namun bila proses tersebut berlangsung terus-menerus dan atau berlebihan, maka justru dapat menyebabkan kondisi patologis. Sejumlah studi menunjukkan adanya keterkaitan erat antara inflamasom NLRP3 dan sitokin IL-1 β dengan patogenesis penyakit kardiovaskular termasuk aterosklerosis.

Dengan diketahuinya peran jalur inflamasom NLRP3 pada sejumlah pathogenesis penyakit terkait inflamasi, termasuk aterosklerosis, maka sekaligus juga terbuka kesempatan dan potensi terapi dengan target inflamasom NLRP3. Berdasarkan hasil penelitian, saat ini telah diketahui bahwa sejumlah obat lama (yang sudah beredar dipasaran) ternyata mempunyai efek terhadap jalur inflamasom NLRP3. Obat-obat ini diketahui dapat bekerja baik secara langsung terhadap NLRP3 (*translat*, *canakinumab*, *anakinra*), maupun tidak secara langsung (*cochicine*, *statin*, *inhibitor DPP4*), selain target utama terapinya (*off label*). Sebagai tambahan, saat ini juga sedang dikembangkan terapi bertarget NLRP3 langsung, yaitu berbagai molekul kecil sebagai penghambat NLRP3 seperti MCC950, VX-740, dan Bay 11-7082.¹¹ Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membuka wawasan tentang apa itu inflamasom NLRP3, peran pentingnya pada patogenesis aterosklerosis, serta prospeknya sebagai target terapi pada aterosklerosis.

EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Dari 18,6 juta kematian global akibat penyakit kardiovaskular pada tahun 2019, sebanyak 58% di antaranya terjadi di Asia.^{4,12} Seperti telah disebutkan sebelumnya, sekitar 39% kematian akibat kardiovaskular merupakan kematian dini. Angka kematian dini di Asia diketahui lebih tinggi daripada di Amerika Serikat (23%), Eropa (22%), dan angka global (34%).¹³

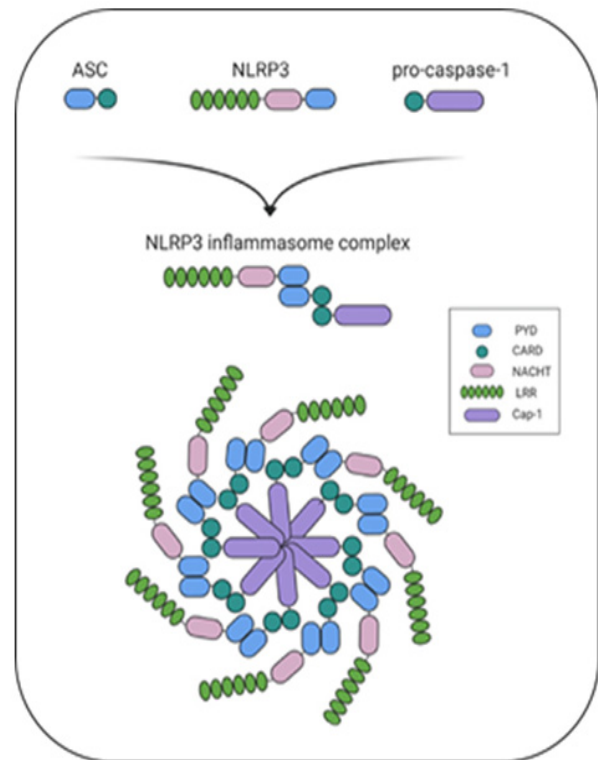
Seiring dengan tingginya angka kejadian dan kematian terkait penyakit kardiovaskular, sejumlah studi dan intervensi telah dilakukan sebagai upaya preventif dan kuratif. Kejadian penyakit kardiovaskular selalu dikaitkan dengan faktor risiko yang ada. Data dari WHO menunjukkan bahwa saat ini tren faktor risiko penyakit kardiovaskular antara lain adalah: konsumsi alkohol dalam batas yang membahayakan, kurangnya aktivitas

fisik, asupan garam (natrium) yang berlebih, merokok, hipertensi, diabetes, obesitas, dan polusi udara.¹ Di Indonesia, terdapat perbedaan faktor risiko yang signifikan antara pria dan wanita, serta faktor usia. Pada pria, faktor risiko utamanya merokok/konsumsi tembakau (64,9%), meningkatnya kadar kolesterol total, kelebihan berat badan (*overweight*), hipertensi, dan diabetes.¹² Sedangkan, pada actor actor risiko utama adalah peningkatan kadar kolesterol total (39,6%), *overweight*, hipertensi, diabetes, dan merokok (2,1%). Merokok dan *overweight* lebih banyak terjadi pada usia yang lebih muda (<55 tahun) dibanding usia tua (>55 tahun). Bila dibandingkan, prevalensi hipertensi, diabetes, dan kadar kolesterol yang tinggi lebih sering didapatkan pada usia yang lebih muda.¹² Hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh adanya transisi demografi, epidemiologi, dan nutrisi yang terjadi dari negara maju ke negara berkembang dan sedang berkembang, sehingga terjadi pula pergeseran tren penyakit kardiovaskular.

INFLAMASOM NLRP3

Inflammasom NLRP3 merupakan kompleks protein sitosol sebagai bagian dari sistem imun bawaan yang memerantarkan aktivasi caspase-1 dan sekresi sitokin proinflamasi IL-1 β , sebagai respons terhadap berbagai stimuli infeksi maupun kerusakan seluler.¹⁴ Inflammasom juga dikenal sebagai reseptor internal yang mampu mengenali berbagai derivat PAMPs dan DAMPs dari agen patogen yang menginvasi dan jaringan yang rusak. Aktivasi inflammasom berperan penting pada respons imun dari *host* terhadap infeksi patogen dan perbaikan jaringan sebagai respons terhadap kerusakan seluler. Pada saat teraktivasi, inflammasom akan membentuk suatu kompleks yang tersusun atas: 1) suatu protein reseptor (*nucleotide-binding domain-like receptors* - NLRs), 2) adaptor *apoptosis-associated speck-like protein* yang mengandung suatu *caspase-recruitment domain* (ASC) dan procaspase-1, dan 3) suatu efektor untuk menginduksi pembelahan otomatis dan aktivasi dari pro-caspase-1 (Gambar 1) yang berperan dalam maturasi dan sekresi sitokin proinflamasi, yaitu IL-1 β dan IL-18.¹⁵ Selanjutnya, sitokin pro-inflamasi inilah yang akan menyebabkan berbagai proses kerusakan pada jaringan.

Mekanisme aktivasi inflammasom NLRP3 terdiri dari dua proses, yaitu *priming* dan aktivasi. Proses *priming* berfungsi untuk meningkatkan ekspresi komponen inflammasom, yaitu reseptor NLRP3, procaspase-1, dan pro-IL-1 β . Proses *priming* ini merupakan proses up-regulasi secara transkripsional dan dapat disebabkan oleh adanya stimuli pada jalur *toll-like receptors* (TLRs) dan



Gambar 1. Struktur inflammasom NLRP3¹⁵

ASC = adaptor apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain; PYD = pyrin domain pada ujung terminal amin; NACHT = domain nucleotide-binding and oligomerization; LRR = leucine-rich repeat domain pada ujung terminal karboksil; Cap-1 = caspase-1

nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein-2 (NOD2) pada situs infeksi. Selain itu, juga dapat disebabkan oleh sitokin inflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF)- α dan IL-1 β yang akan mengaktivasi NF- κ B dan proses transkripsi gen. Proses aktivasi inflammasom NLRP3 terjadi segera setelah proses inisiasi dan merupakan proses kaskade pembentukan kompleks inflammasom yang berujung pada maturasi sitokin proinflamasi IL-1 β dan IL-18.^{10,15,16}

Aktivasi inflammasom NLRP3 dapat dipicu oleh berbagai faktor, antara lain patogen, sinyal bahaya (*danger signal*) endogen, serta sejumlah kejadian intraseluler. Patogen yang diketahui dapat mengaktivasi inflammasom NLRP3 antara lain infeksi jamur, bakteri, dan virus. Sinyal bahaya endogen yang dapat mengaktivasi inflammasom NLRP3 antara lain ATP, kristal asam urat, *fibrillar amyloid- β* , dan lipid/fosfolipid teroksidasi yang merupakan produk dari kerusakan pada membran sel akibat stres oksidatif. Mekanisme intraseluler yang dapat mengaktivasi inflammasom NLRP3 antara lain influs (masuknya) ion kalsium (Ca²⁺), efluks (keluarnya) ion kalium (K⁺) dan klorida (Cl⁻), disrupsi lisosom, dan disfungsi mitokondria.^{14,15}

PERAN INFLAMASOM NLRP3 PADA ATEROSKLEROSIS

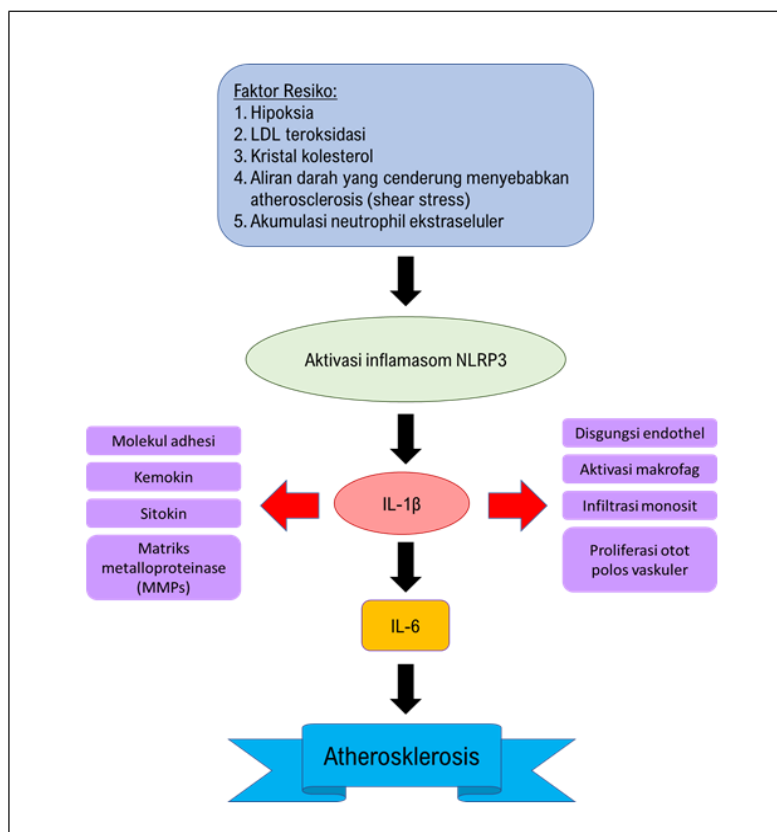
Dari faktor risiko aterosklerosis yang ada, seperti merokok, peningkatan kadar kolesterol, obesitas, dan diabetes, kesemuanya merupakan faktor risiko yang juga diketahui dapat menyebabkan inflamasi kronis secara sistemik.¹⁷⁻²⁰ Inflamasi ini dikenal juga sebagai *low grade inflammation* (LGI), yang ditandai dengan kadar *C-reactive protein* (CRP) yang meningkat ringan ($>3 - 10$ mg/L), dan merupakan kondisi subklinis patologi yang berkaitan dengan meningkatnya risiko untuk berbagai penyakit, salah satunya adalah penyakit jantung koroner.²¹ Adanya proses inflamasi sistemik ini diketahui dapat memicu aktivasi inflammasom NLRP3.^{10,22}

Sistem imun bawaan diketahui ikut berperan penting pada proses inisiasi, progresi dan terjadinya ruptur plak aterosklerosis. Sejumlah penelitian terbaru menunjukkan adanya kaitan erat antara ekspresi NLRP3 dan terjadinya atherosklerosis, hal ini berkaitan dengan peran IL-1 β sebagai mediator kunci proses inflamasi pada aterosklerosis.^{10,16} Aterosklerosis ditandai dengan adanya inflamasi kronis dengan derajat ringan (*low grade*) pada dinding arteri yang dipicu oleh adanya akumulasi bertahap lipoprotein plasma, pada ruang subendotel lapisan intima dinding arteri. Lipoprotein ini tertahan dan terikat pada matriks ekstraseluler dari lapisan intima arteri, dan rentan

terhadap modifikasi oleh sejumlah agen pengoksidasi, enzim protease, dan lipase pada intima.²³ Adanya modifikasi lipoprotein plasma ini merupakan kejadian awal pada proses aterosklerosis dan akan memicu respons sistem imun bawaan dan adaptif secara lokal pada lapisan intima.

Pada aterosklerosis kronis juga ditandai dengan adanya akumulasi sel-sel inflamasi pada lesi trombotik, seperti makrofag, limfosit T, limfosit B, sel mast, sel dendritik, serta neutrofil. Modifikasi lipoprotein yang terjadi, selanjutnya akan mengaktifasi sel-sel inflamasi yang terdapat pada lapisan intima dinding arteri. Kondisi tersebut menyebabkan disekresikannya kemokin dan sitokin proinflamasi yang selanjutnya akan mengaktifasi sel-sel leukosit dalam sirkulasi dan endotel lokal, sehingga memicu perekrutan lebih lanjut sel-sel inflamasi, terutama monosit yang bersirkulasi. Proses inflamasi pada lapisan intima juga diperkuat oleh adanya *uptake* lipoprotein termodifikasi yang kaya akan *cholesteryl ester* oleh makrofag secara terus-menerus dari ruang ekstraseluler lapisan intima.^{23,24} Akumulasi lemak derivat lipoprotein pada makrofag dan sel dendritik selanjutnya akan menginduksi aktivasi inflammasom NLRP3.²³

Hasil penelitian menunjukkan bahwa *low-density lipoprotein* teroksidasi (OxLDL) dapat berperan pada proses *priming* sekaligus aktivasi inflammasom NLRP3. Pada



Gambar 2. Peran inflammasom NLRP3 pada patogenesis aterosklerosis

proses *priming*, OxLDL akan berikatan dengan CD36–TLR4–TLR6 pada permukaan makrofag melalui sinyal kompleks, selanjutnya akan ditransfer ke lisosom, induksi kristalisasi kolesterol dan menyebabkan kerusakan lisosomal pada makrofag, dan selanjutnya akan mengaktifasi inflammasom NLRP3. Aktivasi inflammasom juga dapat terjadi melalui: 1) ambilan (*uptake*) kristal kolesterol ekstraseluler, yang dapat menyebabkan kerusakan lisosom dan akumulasi kolesterol pada membran sel; 2) melalui ambilan oxLDL oleh kompleks imun. Beberapa bentuk lain LDL (selain OxLDL) yang diisolasi dari lesi aterosklerotik pada manusia, seperti LDL terlipolisis, LDL elektronegatif, dan lipoprotein termodifikasi, diketahui juga dapat mengaktifasi inflammasom NLRP3. Hal ini menunjukkan bahwa akumulasi kolesterol, baik intra maupun ekstraseluler dapat menginduksi inflamasi pada lapisan intima.²³

PROSPEK PENGHAMBAT INFLAMASOM NLRP3 UNTUK TERAPI ATEROSKLEROSIS

Sejumlah penelitian menunjukkan bukti peran aktivasi inflammasom NLRP3 pada terjadinya dan progresivitas aterosklerosis melalui jalur inflamasi. Hal ini memberi peluang bahwa penghambatan jalur NLRP3 dapat bermanfaat sebagai target terapi untuk menghambat progresivitas lesi aterosklerosis. Pendekatan pada terapi bertarget inflammasom NLRP3 dapat meliputi penghambatan inflammasom NLRP3, IL-1 β , dan/atau Caspase-1.³⁰

Penelitian pada mencit yang dimodifikasi secara genetik *LDLr^{-/-}* yang mana pada sumsum tulangnya tidak mengekspresikan NLRP3, IL-1 α /IL-1 β , dan protein apoptosis yang berkaitan dengan domain protein *caspase*, menunjukkan berkurangnya perkembangan lesi aterosklerosis. Selain itu, penelitian lain pada mencit

ApoE^{-/-} dengan defisiensi IL-1 β juga menunjukkan hambatan dan pengurangan lesi aterosklerosis. Penelitian lain menggunakan antibodi *monoclonal* terhadap IL-1 β (menghambat IL-1 β) juga menunjukkan berkurangnya perkembangan lesi aterosklerosis.³¹

Selain menggunakan model hewan coba yang dimodifikasi secara genetik, saat ini sudah berkembang pula penelitian menggunakan sejumlah senyawa kimia yang dapat menghambat inflammasom NLRP3 dan perannya pada aterosklerosis (Tabel 2). Sejumlah molekul yang berpotensi sebagai obat tersebut juga sedang/ sudah menjalani uji klinis. Canakinumab merupakan molekul antibodi yang dapat menetralkan IL-1 β , dan dapat mencegah insiden penyakit kardiovaskular. Pada sebuah studi populasi uji coba terkontrol secara acak, *Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study* (CANTOS) tahun 2017, menunjukkan bahwa Canakinumab berpotensi menurunkan rekurensi kejadian pada pasien dengan penyakit kardiovaskular yang stabil. Selain itu, terdapat studi lain yang berskala besar dan merupakan percobaan klinis ditujukan untuk mengetahui efek Canakinumab sebagai terapi anti-inflamasi. Studi tersebut menunjukkan bahwa Canakinumab secara signifikan dapat menurunkan kadar *C-reactive protein* (CRP) yang tinggi, kadar lemak, dan juga menurunkan gejala klinis. Namun, yang perlu mendapat perhatian yaitu hambatan IL-1 β juga dapat meningkatkan insiden infeksi fatal pada pasien.³⁰

Sejumlah perusahaan besar farmasi seperti *Inflazome*, *IFM Therapeutics*, *NodThera*, *Novartis*, *Olatec therapeutics* dan *Zy Versa Therapeutics*, telah mengakuisisi sejumlah molekul kecil penghambat NLRP3, dan sedang melakukan sejumlah penelitian terkait, baik pra klinik maupun uji klinik.³² Novartis bekerjasama dengan *IFM Therapeutics* mempunyai molekul IFM2427, suatu molekul antagonis NLRP3 sistemik yang saat ini sedang dalam uji klinis fase-1 untuk terapi penyakit dengan inflamasi kronis termasuk gout, aterosklerosis, dan steatohepatitis non-alkoholik. Inflazome, suatu perusahaan biotech telah mengembangkan suatu molekul kecil sebagai modulator NLRP3 yang poten dan terbaik, untuk terapi berbagai penyakit inflamasi dengan spektrum luas, dan telah mendapatkan paten di Amerika dan Eropa terkait potensinya dan efek penghambatan selektif terhadap inflammasom NLRP3.³²

Tabel 1. Keterlibatan inflammasom NLRP3 pada aterosklerosis²⁵

Jenis studi	Subjek	Efek inflammasom NLRP3	Referensi
	Jaringan aorta <i>ascending</i> dari pasien dengan CABG	Eksresi NLRP3 lebih tinggi daripada pasien tanpa AS, yang mempunyai korelasi positif dengan derajat lesi dari AS	Zheng, dkk. ²⁶
Klinis	Plak aterosklerosis pada a. karotis manusia	NLRP3, ASC, caspase-1, IL-1 β , dan IL-18 terekspresi sangat tinggi pada plak <i>unstable</i> .	Shi, dkk. ²⁷
	Plak dari pasien dengan aterosklerosis simptomatik	Eksresi mRNA NLRP3 lebih tinggi daripada pasien dengan <i>asymptomatic</i> AS	Paramel, dkk. ²⁸
	Sampel darah pasien CHD dan ACS	Pasien dengan ACS mempunyai kadar inflammasom NLRP3 yang lebih tinggi	Afrasyab, dkk. ²⁹

CABG: coronary artery bypass grafting; AS: atherosclerosis; CHD: chronic heart disease; ACS: acute coronary syndrome.

Tabel 2. Obat-obat atau molekul kecil dengan target NLRP3 yang berpotensi untuk terapi aterosklerosis¹¹

Obat atau senyawa molekul kecil	Target	Pengaruh dan mekanisme potensial
MCC950	NLRP3 (langsung)	↑ stabilitas plak dan fungsi vaskular ↓ ekspresi NLRP3
Tranilast	NLRP3 (langsung)	↓ ekspresi Caspase-1 dan sekresi IL-1 β ↑ stabilitas plak ↓ oligomerisasi NLRP3 ↓ sekresi <i>Chymase</i> ↓ ukuran lesi aterosklerotik
VX-740	Caspase-1 (langsung)	↓ pemecahan Caspase-1 ↓ Pemecahan pro-IL-1 β /18 & <i>pyroptosis</i>
VX-765		↓ progresi ateroma dan perkembangan aterosklerosis
Bay 11-7082	NF- κ B dan NLRP3 (langsung)	↓ aktivitas IKK β ↓ aktivasi NLRP3 inflammasom ↓ ekspresi VCAM-1 dan ICAM-1 ↓ kadar Pro-IL-1 β
Canakinumab	IL-1 β (langsung)	↑ luaran jantung ↓ kadar IL-1 β
Anakinra	IL-1R (langsung)	↓ aktivitas IL-1 α dan IL-1 β ↓ kadar CRP ↓ pembentukan lesi aterosklerotik
<i>Colchicine</i>	NLRP3 (tidak langsung)	↓ aktivitas inflammasom NLRP3 ↓ produksi IL-1 β dan IL-18 ↓ aktivitas proliferasi & migrasi sel otot polos ↓ aktivitas protrombotik
Statin	NLRP3 (tidak langsung)	↑ stabilitas plak aterosklerotik <i>vulnerable</i> dan area lesi ↓ sintesis kolesterol ↓ area lesi aterosklerotik ↓ aktivasi inflammasom NLRP3 ↓ sekresi IL-1 β /18 & TNF- α
<i>Insulin secretagogues</i>	NLRP3 (tidak langsung)	↓ <i>ATP-sensitive potassium channel</i> ↓ aktivasi inflammasom NLRP3 ↓ ekspresi IL-6 dan CRP ↓ fosforilasi P65 dan ERK1/2 ↓ ketebalan tunika intima-media karotis
Inhibitor DPP-4	NLRP3 (tidak langsung)	↓ aktivasi inflammasom NLRP3 ↓ ekspresi TLR4 dan IL-1 β ↑ ekspresi GLP-1R
Agonis GLP-1R	NLRP3 (tidak langsung)	↓ aktivasi inflammasom NLRP3 ↓ ASC dan pemecahan Caspase-1 ↓ maturasi IL-1 β dan IL-18 ↓ pelepasan LDH dan ekspresi TXNIP

↓: menurunkan; ↑: meningkatkan; NLRP3: nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3; IL: interleukin; IKK β : Inhibitor kappa-B kinase β ; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule 1; ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1; CRP: C-reactive protein; TNF: tumor necrosis factor; ATP: adenosine triphosphate; ERK1/2: extracellular signal-regulated protein kinases 1 dan 2; TLR4: toll-like receptor 4; GLP-1R: glucagon-like peptide-1 receptor; ACS: acute coronary syndrome; LDH: lactate dehydrogenase; TXNIP: thioredoxin-interacting protein.

SIMPULAN

Inflamasi kronis derajat rendah merupakan salah satu mekanisme yang mendasari patogenesis aterosklerosis. Sejumlah penelitian terkini menunjukkan peran inflammasom NLRP3 pada patogenesis aterosklerosis. Berbagai faktor risiko dan kejadian penting pada patogenesis aterosklerosis seperti stres oksidatif, disfungsi mitokondria, stres pada endoplasmik retikulum, dan ruptur lisosom dapat mengaktifasi inflammasom NLRP3 yang akan menstimulus dilepaskannya berbagai sitokin proinflamasi, terutama IL-1 β . Proses tersebut selanjutnya memengaruhi progresivitas dan kerusakan akibat

aterosklerosis. Hingga saat ini, telah diteliti penggunaan sejumlah molekul kecil dan beberapa golongan obat yang menunjukkan bahwa penghambatan jalur NLRP3 dapat menurunkan proses inflamasi dan menghambat progresivitas aterosklerosis. Hal ini menunjukkan potensi penghambat inflammasom NLRP3 sebagai agen terapi untuk aterosklerosis. Namun demikian, masih diperlukan studi lebih lanjut untuk pengembangan molekul/senyawa bertarget atau penghambat inflammasom NLRP3 dengan farmakokinetik yang baik untuk digunakan sebagai terapi aterosklerosis.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization (WHO). Non-communicable diseases country profile. Geneva; WHO; 2018. p.1-224.
- Kementerian Kesehatan RI. Laporan hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2018. Jakarta: Kemenkes RI; 2018. hal.182-3.
- Kementrian Kesehatan RI. Profil kesehatan Indonesia 2020. Jakarta: Kemenkes RI; 2021.
- Institute of Health Metric Evaluation (IHME). Global burden of diseases compare: Indonesia 2016 [online]. IHME; 2019 [cited March 3, 2022]. Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
- Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: Transition from theory to practice. *Circ J*. 2010;74(2):213-20.
- Fusco R, Siracusa R, Genovese T, Cuzzocrea S, Paola R Di. Focus on the role of NLRP3 inflammasome in diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4223):1-26.
- Rai RC, Bagul PK, Banerjee SK. NLRP3 inflammasome drives inflammation in high fructose fed diabetic rat liver: Effect of resveratrol and metformin. *Life Sci*. 2020;253:1-9.
- Srikrishna G, Freeze HH. Endogenous damage-associated molecular pattern molecules at the crossroads of inflammation and cancer. *Neoplasia*. 2009;11(7):615-28.
- Missiroli S, Perrone M, Boncompagni C, Borghi C, Campagnaro A, Marchetti F, et al. Targeting the NLRP3 Inflammasome as a New Therapeutic Option for Overcoming Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(10):1-26.
- Takahashi M. NLRP3 Inflammasome as a common denominator of atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm. *Circ J*. 2021;85(12):2129-36.
- Jiang C, Xie S, Yang G, Wang N. Spotlight on NLRP3 Inflammasome: Role in pathogenesis and therapies of atherosclerosis. *J Inflamm Res*. 2021;14:7143-72.
- Hussain MA, Mamun A Al, Peters SAE, Woodward M, Huxley RR. The burden of cardiovascular disease attributable to major modifiable risk factors in Indonesia. *J Epidemiol*. 2016;26(10):515-21.
- Zhao D. Epidemiological features of cardiovascular disease in Asia. *JACC Asia*. 2021;1(1):1-13.
- Kelley N, Jeltema D, Duan Y, He Y. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3328):1-24.
- Seok JK, Han CK, Cho Y-Y, Lee HS, Joo LY. Therapeutic regulation of the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases. *Arch Pharm Res*. 2021;44:16-35.
- Jin Y, Fu J. Novel insights into the NLRP3 inflammasome in atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12):1-12.
- Wu X, Zhang H, Qi W, Zhang Y, Li J, Li Z, et al. Nicotine promotes atherosclerosis via ROS-NLRP3-mediated endothelial cell pyroptosis. *Cell Death Dis*. 2018;9(171):1-11.
- Castro AM, Macedo-de la Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Rev Médica del Hosp Gen México*. 2017;80(2):101-5.
- Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Low-grade inflammation, diet composition, and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7):999-1012.
- Sharif S, Van der Graaf Y, Cramer MJ, Kapelle LJ, de Borst GJ, Visseren FLJ, et al. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):1-8.
- Dinh KM, Kaspersen KA, Mikkelsen S, Petersen MS, Thørner LW, Hjalgrim H, et al. Low-grade inflammation is negatively associated with physical Health-Related Quality of Life in healthy individuals: results from the Danish blood donor study (DBDS). *PLoS One*. 2019;14(3):1-16.
- Jorquera G, Russell J, Monsalves-álvarez M, Cruz G, Valladares-Ide D, Basualto-Alarcón C, et al. NLRP3 inflammasome: potential role in obesity related low-grade inflammation and insulin resistance in skeletal muscle. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):1-19.
- Bäck M, Yurdagul A, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(7):389-406.
- Gibson MS, Domingues N, Vieira O V. Lipid and non-lipid factors affecting macrophage dysfunction and inflammation in atherosclerosis. *Front Physiol*. 2018;9:1-18.
- Liu Y, Li C, Yin H, Zhang X, Li Y. NLRP3 Inflammasome: a potential alternative therapy target for atherosclerosis. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2020;2020:1-15.
- Zheng F, Xing S, Gong Z, Xing Q. NLRP3 inflammasomes show high expression in Aorta of patients with atherosclerosis. *Hear Lung Circ*. 2013;22(9):746-50.
- Shi X, Xie WL, Kong WW, Chen D, Qu P. Expression of the NLRP3 Inflammasome in Carotid Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(11):2455-66.
- Paramel Varghese G, Folkersen L, Strawbridge RJ, Halvorsen B, Yndestad A, Ranheim T, et al. NLRP3 inflammasome expression and activation in human atherosclerosis. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2016;5(5):1-13.
- Afrasyab A, Qu P, Zhao Y, Peng K, Wang H, Lou D, et al. Correlation of NLRP3 with severity and prognosis of coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. *Heart Vessels*. 2016;31(8):1218-29.
- Wang Y, Liu X, Shi H, Yu Y, Li M, et al. NLRP3 inflammasome, an immune-inflammatory target in pathogenesis and treatment of cardiovascular diseases. *Clin Transl Med*. 2020;10(1):91-106.
- Van Der Heijden T, Kritikou E, Venema W, van Duijn J, van Santbrink PJ, Slütter B, et al. NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein e-deficient mice - brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(8):1457-61.
- El-Sharkawy LY, Brough D, Freeman S. Inhibiting the NLRP3 inflammasome. *Molecules*. 2020;25(23):1-14.

6-30-2023

Profil Klinis dan Kesintasan Pasien Karsinoma Sel Hati di Rumah Sakit Rujukan Tersier Indonesia Tahun 2015-2021

Irsan Hasan

Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, irsan_h@yahoo.com

Rino Alvani Gani

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

Andri Sanityoso Sulaiman

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

Juferdy Kurniawan

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

Cosmas Rinaldi A. Lesmana

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



Part of the Internal Medicine Commons

See next page for additional authors

Recommended Citation

Hasan, Irsan; Gani, Rino Alvani; Sulaiman, Andri Sanityoso; Kurniawan, Juferdy; Lesmana, Cosmas Rinaldi A.; Jasirwan, Chyntia Olivia M; Nababan, Saut Horas H.; Kalista, Kemal Fariz; Aprilicia, Gita; and Teresa, Maria (2023) "Profil Klinis dan Kesintasan Pasien Karsinoma Sel Hati di Rumah Sakit Rujukan Tersier Indonesia Tahun 2015-2021," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 2, Article 9.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i2.1455

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss2/9>

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

Profil Klinis dan Kesintasan Pasien Karsinoma Sel Hati di Rumah Sakit Rujukan Tersier Indonesia Tahun 2015-2021

Authors

Irsan Hasan, Rino Alvani Gani, Andri Sanityoso Sulaiman, Juferdy Kurniawan, Cosmas Rinaldi A. Lesmana, Chyntia Olivia M Jasirwan, Saut Horas H. Nababan, Kemal Fariz Kalista, Gita Aprilicia, and Maria Teresa

Profil Klinis dan Kesintasan Pasien Karsinoma Sel Hati di Rumah Sakit Rujukan Tersier Indonesia Tahun 2015-2021

Clinical Profile and Survival Rate of Hepatocellular Carcinoma Patients in Indonesian Tertiary Referral Hospital Year 2015-2021

Irsan Hasan, Andri Sanityoso Sulaiman, Juferdy Kurniawan, Cosmas Rinaldi A. Lesmana, Chyntia Olivia M. Jasirwan, Saut Horas H. Nababan, Kemal Fariz Kalista, Gita Aprilicia, Maria Teresa, Rino Alvani Gani

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

Korespondensi:

Irsan Hasan. Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia. Email: irsan_h@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Karsinoma sel hati (KSH) adalah kanker primer hati yang paling sering ditemukan di dunia maupun Indonesia. Tujuan studi ini adalah untuk mendeskripsikan profil klinis dan kesintasan pasien KSH yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) sebagai rumah sakit rujukan tersier Indonesia pada tahun 2015-2021.

Metode. Studi kohort dilakukan pada periode 2015-2021 di RSCM, Jakarta. Presentasi klinis pada saat diagnosis dicatat melalui rekam medis elektronik. Semua pasien KSH tersebut diikuti hingga pasien meninggal dalam periode pengamatan. Kesintasan satu tahun berdasarkan klasifikasi stadium dinilai menggunakan uji log-rank dan dipaparkan dalam grafik Kaplan Meier.

Hasil. Studi kohort ini terdiri dari 799 pasien KSH. Mayoritas pasien KSH adalah laki-laki yaitu 619 pasien (77,5%) dan memiliki usia rata-rata 55 (SB 11,9) tahun. Hepatitis B merupakan etiologi umum pada studi ini, yaitu ditemukan pada 500 (62,6%) pasien. Median alfa fetoprotein (AFP) adalah 1.109 (0,8-3.462,499) ng/ml. Pada saat diagnosis, stadium *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) C (37,7%) merupakan stadium yang paling banyak ditemukan. Dari gambaran radiologi, sebanyak 205 pasien (25,7%) ditemukan trombus vena porta. Hanya sebanyak 271 (33,9%) pasien KSH yang mendapatkan terapi kuratif dan paliatif, sedangkan lainnya hanya menerima perawatan suportif. Kesintasan pada pasien KSH selama satu tahun adalah 61,2%. Kesintasan dalam satu tahun, berdasarkan stadium BCLC A, BCLC B, BCLC C, dan BCLC D adalah 91,1%, 68,6%, 47,6%, dan 13,3% secara berturut-turut (uji log-rank: $p < 0,001$).

Kesimpulan. Mayoritas pasien terdiagnosis KSH di stadium lanjut sehingga kesintasan hidup satu tahun buruk.

Kata Kunci: Karsinoma sel hati, kesintasan, profil klinis

ABSTRACT

Introduction. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer in the world and Indonesia. This study aimed to describe the clinical presentation and survival rate of HCC patients in Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital (RSCM) as the Indonesian tertiary referral hospital in year 2015-2021

Methods. Cohort study was performed in year 2015-2021. Clinical presentations at the time of diagnosis were recorded from electronical health record. All HCC patients were followed up until death. One-year survival based on staging was assessed using log rank test and presented with Kaplan Meier curve.

Results. A total of 799 HCC patients were included. Majority of HCC patients were male, 619 patients (77.5%), and aged 55 (SD 11.9) years. Hepatitis B was the major etiology, found in 500 patients (62.6%). Median of alfa fetoprotein (AFP) was 1,109 (0.8-3,462,499) ng/ml. At the time of diagnosis, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage C (37.7%) was the most commonly found. Portal vein thrombosis was found in 205 patients (25.7%). There were 271 (33.9%) HCC patients received curative and palliative treatment, and others had supportive care. One year survival rate of HCC was 61.2%. One year survival rate of HCC based on staging for BCLC A, BCLC B, BCLC C, and BCLC D were 91.1%, 68.6%, 47.6%, and 13.3%, respectively (log-rank test: $p < 0.001$).

Conclusion. The majority of patients diagnosed with HCC were at an advanced stage so that the one-year survival is poor.

Keywords: Clinical profile, hepatocellular carcinoma, survival rate

PENDAHULUAN

Kanker hati merupakan penyebab kematian terkait kanker keempat terbanyak di dunia. Karsinoma sel hati (KSH) adalah jenis kanker hati primer yang paling sering ditemukan. Indonesia adalah salah satu negara dengan angka kematian yang tinggi akibat KSH.¹ Karena perjalanan penyakit KSH yang agresif dan berat, tidak sedikit pasien memiliki prognosis buruk seiring dengan progresivitas penyakitnya. Sebagian besar pasien pada stadium awal KSH adalah asimtomatik, sehingga terkadang pasien tidak menyadarinya hingga pasien mencapai stadium yang lebih berat.

Angka mortalitas yang tinggi pada KSH dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Sebuah tinjauan sistematis melaporkan bahwa prediktor kuat mortalitas pada KSH adalah adanya trombusis vena porta, ukuran tumor, nilai alfa fetoprotein (AFP), dan kelas *Child-Pugh* (CP).² Selain itu, faktor lainnya juga turut berperan, seperti surveilans KSH yang tidak sesuai, kurangnya tata laksana yang memadai di pusat kesehatan, serta keterlambatan diagnosis KSH sehingga pasien datang dengan keadaan fungsi hati yang sangat menurun dan beban tumor yang besar.

Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) merupakan rumah sakit rujukan tersier di Indonesia. Sejak tahun 2015, RSCM sudah mulai melakukan registri pasien KSH yang diinisiasi oleh Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI). Dengan adanya data registri KSH, diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai pasien KSH yang menjalani perawatan di RSCM dan dapat digunakan sebagai basis epidemiologi terkait langkah lanjutan yang dapat diambil dalam penanganan KSH. Oleh karena itu, studi ini bertujuan untuk mendeskripsikan profil klinis dan kesintasan pasien KSH yang dirawat di RSCM pada tahun 2015-2021.

METODE

Studi ini merupakan studi kohort retrospektif pada pasien KSH yang mendapatkan pengobatan di RSCM pada tahun 2015-2021. Studi ini telah lolos kaji etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Kriteria inklusi yang digunakan pada studi ini adalah pasien yang baru terdiagnosis KSH. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan catatan rekam medis yang tidak lengkap. Informasi mengenai karakteristik pasien, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan radiologi dikumpulkan dari rekam medis elektronik RSCM. Data hasil pemeriksaan laboratorium yang didapatkan adalah trombosit, albumin, bilirubin total, *international normalized ratio* (INR), dan AFP. Skor *Child-Pugh* dievaluasi

untuk menilai fungsi hati pasien, yaitu bila skor *Child-Pugh* 5-6 maka diklasifikasikan sebagai CP-A, skor *Child-Pugh* 7-9 sebagai CP-B, dan skor *Child-Pugh* 10-15 sebagai CP-C. Klasifikasi stadium KSH ditentukan berdasarkan sistem klasifikasi stadium *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC), yang terbagi menjadi BCLC A (stadium awal), BCLC B (stadium intermediet), BCLC C (stadium lanjut), dan BCLC D (stadium terminal).³ Diagnosis KSH ditetapkan berdasarkan nilai AFP ≥ 200 ng/mL dan gambaran radiologi dari pemeriksaan *computed tomography scan* (CT scan) atau *magnetic resonance imaging* (MRI) tiga fase yang memberikan gambaran khas KSH. Apabila didapatkan gambaran radiologi yang tidak khas, maka dilakukan pemeriksaan lanjutan berupa biopsi atau pemeriksaan MRI dengan kontras *gadolinium ethoxybenzyl dimeglumine* (Gd-EOB-DTPA)⁴

Modalitas terapi yang didapatkan pasien dibagi menjadi tiga klasifikasi, yaitu: 1) Terapi kuratif, yang terdiri dari reseksi, *radio frequency ablation* (RFA), dan transplantasi, 2) Terapi paliatif, yang terdiri dari *stereotactic body radiation therapy* (SBRT), *transarterial chemoembolization* (TACE), dan pemberian sorafenib (terapi sistemik), dan 3) Terapi suportif (*best supportive care*). Bila skor *Child-Pugh* ≤ 7 pasien dapat diberikan terapi kuratif maupun paliatif, dan bila skor *Child-Pugh* > 7 maka pasien diberikan terapi suportif. Terapi pada pasien KSH ditentukan dalam tim multidisiplin agar dapat memperoleh gambaran menyeluruh mengenai kondisi pasien dan pilihan terapi dapat disesuaikan berdasarkan kondisi pasien. Secara umum, untuk nodul tunggal ataupun jumlah nodul ≤ 3 dengan ukuran ≤ 3 cm, reseksi direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dan RFA sebagai terapi lini kedua. Bila ukuran nodul > 3 cm dan jumlah nodul > 3 , pasien dapat dipertimbangkan untuk dilakukan TACE. Terapi sistemik diberikan bila terdapat penyebaran ekstrahepatik, tumor yang menginvasi vaskular, maupun beban tumor $> 50\%$ massa hati. *Stereotactic body radiation therapy* dapat diberikan bila pasien tidak dapat dilakukan reseksi, RFA, atau TACE. Pasien yang memiliki tumor dengan karakteristik melampaui kriteria Milan (tumor tunggal < 5 cm atau ≤ 3 nodul dengan ukuran masing-masing ≤ 3 cm) dan skor *Child-Pugh* > 7 maka diberikan terapi suportif.³

Kesintasan pasien KSH ditentukan mulai dari pasien terdiagnosis KSH hingga pasien meninggal selama periode evaluasi. Informasi mengenai luaran pasien didapatkan melalui catatan rekam medis atau informasi dari anggota keluarga yang diperoleh melalui komunikasi telepon. Jika pasien masih hidup, tanggal akhir observasi ditentukan berdasarkan tanggal terakhir evaluasi melalui telepon

atau tanggal terakhir kunjungan pasien di poli rawat jalan.

Data dianalisis dengan program statistik SPSS versi 23 dan Stata versi 14. Karakteristik dasar pasien dinyatakan sebagai rerata [simpang baku (SB)] atau median (rentang) untuk data kontinu dan proporsi untuk data kategorik. Analisis kesintasan pasien KSH dalam rentang satu tahun dilakukan dengan metode Kaplan-Meier, dan nilai p diuji menggunakan uji *log-rank*. Nilai p kurang dari 0,05 dianggap signifikan secara statistik.

HASIL

Setelah meninjau data rekam medis pasien periode tahun 2015-2021, didapatkan sebanyak 799 pasien memenuhi kriteria inklusi. Jenis kelamin pasien didominasi oleh laki-laki yaitu sebanyak 619 pasien (77,5%), dan rerata usia pasien pada studi ini adalah 55 (SB 11,9) tahun. Berdasarkan etiologi, infeksi virus Hepatitis B adalah etiologi yang paling banyak ditemukan pada pasien KSH, yaitu ditemukan pada 500 pasien KSH (62,6%), diikuti dengan infeksi virus Hepatitis C pada 150 pasien (18,8%), dan bukan infeksi virus Hepatitis B dan Hepatitis C pada 93 pasien (11,6%). Sebanyak 449 pasien (56,2%) memiliki sirosis.

Dari hasil tes laboratorium yang didapatkan, median AFP pasien pada studi ini adalah 1.109 (0,8-3.462.499) ng/ml, dan median skor *Child-Pugh* adalah 6 (5-14). Sebanyak 468 pasien (58,6) pada studi ini memiliki status fungsi hati CP-A. Dari hasil pemeriksaan radiologi, median ukuran nodul KSH yang ditemukan adalah 96 (3-284) mm. Sebanyak 205 pasien (25,7%) ditemukan trombus vena porta dan terdapat 119 pasien (14,9%) yang mengalami metastasis. Saat terdiagnosis, mayoritas pasien KSH berada di stadium BCLC C, yaitu sebanyak 301 pasien (37,7%). Berdasarkan jenis modalitas terapi yang diberikan kepada pasien KSH, mayoritas pasien mendapatkan terapi suportif yaitu sebanyak 528 pasien (66,1%), hanya sejumlah 131 pasien (16,4%) yang mendapatkan terapi kuratif. Tabel 1 menunjukkan data karakteristik pasien pada studi ini.

Dalam evaluasi selama satu tahun, kesintasan pasien KSH pada studi ini sebesar 61,2% (Gambar 1). Kesintasan dalam satu tahun berdasarkan stadium BCLC A, BCLC B, BCLC C, dan BCLC D adalah 91,1%, 68,6%, 47,6%, dan 13,3% secara berturut-turut dengan uji *log-rank* menunjukkan nilai $p < 0,001$ (Gambar 2).

DISKUSI

Berdasarkan hasil studi ini, infeksi virus Hepatitis B masih menjadi penyebab utama KSH dan mayoritas pasien adalah laki-laki. Temuan ini selaras dengan beberapa studi mengenai Hepatitis B kronis di seluruh dunia. Wang, dkk.⁵

menemukan bahwa infeksi virus, terutama Hepatitis B dan Hepatitis C, menyebabkan 61% kejadian KSH. Sebuah studi epidemiologi melaporkan prevalensi hepatitis B kronis di seluruh dunia adalah 127 juta laki-laki dan 113 juta perempuan.⁶ Studi lainnya menunjukkan bahwa laki-laki, wilayah perkotaan, dan kelompok usia 25-44 tahun memiliki insiden hepatitis B kronis yang lebih tinggi.⁷

Risiko berkembangnya KSH pada kelompok yang terinfeksi virus Hepatitis B 100 kali lebih tinggi daripada mereka yang tidak terinfeksi. Hal ini disebabkan oleh karakteristik ganda dari virus HBV DNA yang dapat bersifat mutagenik pada sel-sel hati. Di sisi lain, infeksi virus Hepatitis C juga berkaitan dengan risiko 17 kali lebih tinggi untuk berkembang menjadi KSH. Sebagai virus RNA, virus Hepatitis C dapat menyebabkan KSH melalui mekanisme tidak langsung, misalnya, jalur apoptotik yang tidak normal dan proliferasi tumor.⁸

Dari studi ini didapatkan bahwa sebanyak 56,2% pasien memiliki sirosis. Sirosis diketahui adalah salah satu faktor penting yang memengaruhi berkembangnya KSH. Tarao, dkk.⁹ melakukan sebuah studi meta-analisis yang membandingkan insiden KSH pada pasien sirosis dari berbagai etiologi. Hasil yang didapatkan adalah rasio kejadian KSH pada pasien hepatitis B untuk keadaan sirosis/non-sirosis adalah 8,73 kali lipat, sedangkan rasio kejadian KSH pada pasien hepatitis C untuk keadaan sirosis/non-sirosis adalah 7,07 kali lipat. Hal ini menandakan bahwa infeksi virus Hepatitis masih menjadi penyokong utama kejadian KSH, dibandingkan dengan etiologi non-viral lainnya, dan adanya keadaan sirosis meningkatkan kemungkinan pasien untuk berkembang menjadi KSH.⁹

Mayoritas pasien di studi ini yang terdiagnosis KSH berada di stadium lanjut, yaitu BCLC C (37,7%). Adanya kombinasi invasi vena porta, fungsi hati yang buruk, dan karakteristik ukuran tumor yang besar menyebabkan sebagian besar pasien terdiagnosis KSH pada stadium lanjut. Hal ini yang mungkin dapat menjelaskan bahwa hanya sedikit pasien (16,4%) yang mendapatkan terapi kuratif. Mayoritas pasien di studi ini mendapatkan terapi suportif (66,1%). Hal tersebut juga tercermin pada kesintasan pasien yang didapatkan dalam satu tahun sebesar 61,2%. Walaupun demikian, dibandingkan dengan studi yang dilakukan Hasan, dkk.¹⁰ yang menilai kesintasan pasien KSH di RSCM pada tahun 2013-2014 yaitu hanya 29,4%, terjadi peningkatan kesintasan yang cukup baik. Adanya peningkatan kesintasan tersebut dapat disebabkan oleh adanya lebih banyak pasien yang dilakukan terapi kuratif pada studi ini (tahun 2015 – 2021) dibandingkan pada tahun 2013-2014.

Kurva Kaplan Meier menunjukkan adanya perbedaan

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien

Karakteristik	BCLC A (n = 109)	BCLC B (n = 265)	BCLC C (n = 301)	BCLC D (n = 124)	Seluruh kohort (n = 799)
Jenis kelamin, n (%)					
Wanita	36 (33)	67 (25,3)	53 (17,6)	24 (19,4)	180 (22,5)
Pria	73 (67)	198 (74,7)	248 (82,4)	100 (80,6)	619 (77,5)
Usia (tahun), rerata (SB)	58 (12,1)	57 (11,3)	53 (11,8)	53 (12,5)	55 (11,9)
Etiologi, n (%)					
Hepatitis B	58 (53,2)	162 (61,1)	198 (65,8)	82 (66,1)	500 (62,6)
Hepatitis C	34 (31,2)	50 (18,9)	51 (16,9)	15 (12,1)	150 (18,8)
Hepatitis B dan C	2 (1,8)	8 (3,0)	6 (2,0)	1 (0,8)	17 (2,1)
Non-B non-C	7 (6,4)	32 (12,1)	33 (11,0)	21 (16,9)	93 (11,6)
Tidak diketahui	8 (7,3)	13 (4,9)	13 (4,3)	5 (4,0)	39 (4,9)
Sirosis, n (%)					
Tidak	38 (34,9)	125 (47,2)	137 (45,5)	50 (40,3)	350 (43,8)
Ya	71 (65,1)	140 (52,8)	164 (54,5)	74 (59,7)	449 (56,2)
Trombosit (sel/mL), median (rentang)	159 (60 – 596)	239 (36-795)	250 (38 -998)	229 (14 – 1042)	233 (14-1042)
Albumin (g/dl), median (rentang)	3,9 (2,2 – 4,8)	3,7 (2,0 – 4,9)	3,4 (2,0 – 5,2)	3,1 (1,6 – 4,4)	3,5 (1,6-5,2)
Total bilirubin (mg/dl), median (rentang)	0,8 (0,3 – 5,9)	0,9 (0,2 – 4,7)	1,7 (0,3 – 24,5)	2,2 (0,3 – 22,9)	1,23 (0,22-47)
INR (detik), median (rentang)	1,1 (0,8-1,5)	1,1 (0,8-11,7)	1,1 (0,71 – 11,4)	1,14 (0,5-1,68)	1,1 (0,5-11,7)
SGOT (U/L), median (rentang)	36 (17-166)	60 (11-839)	101 (12-1445)	118 (23-1365)	76 (11-1445)
SGPT (U/L), median median (rentang)	30 (8-138)	39 (6-1331)	49 (3-837)	53 (4-489)	43(3-1331)
AFP (ng/ml), median (rentang)	19,1 (1,60 – 183.859)	92,18 (0,80 – 181.706)	756,1 (0,80 – 3.462.499)	3.248 (1,09 – 307.575)	1.109 (0,8-3.462.499)
Skor <i>Child-Pugh</i> , median (rentang)	5 (5-8)	5 (5-11)	7 (5-11)	9 (5-14)	6 (5 – 14)
<i>Child-Pugh</i> , n (%)					
A	96 (88,1)	189 (71,3)	150 (49,8)	33 (26,6)	468 (58,6)
B	13 (11,9)	65 (24,5)	118 (39,2)	37 (29,8)	233 (29,2)
C	0 (0)	11 (4,2)	33 (11,0)	54 (43,5)	98 (12,3)
Ukuran nodul (mm), median (rentang)	37 (7-167)	90 (3-255)	120 (10 -270)	107(14-284)	96 (3 -284)
Trombus vena porta, n (%)	0 (0)	0 (0)	157 (52,2)	48 (38,7)	205 (25,7)
Metastasis, n (%)	0 (0)	0 (0)	46 (15,3)	73 (58,9)	119 (14,9)
Modalitas Terapi, n (%)					
Kuratif	85 (78)	46 (17,4)	0 (0)	0 (0)	131 (16,4)
Paliatif	0 (0)	83 (31,3)	57 (18,9)	0 (0)	140 (17,5)
Suportif	24 (22,0)	136 (51,3)	244 (81,1)	124 (100)	528 (66,1)
Modalitas terapi, n (%)					
Transplantasi hati	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,1)
Reseksi	18 (16,5)	16 (6,0)	0 (0)	0 (0)	34 (4,3)
RFA	67 (61,5)	29 (10,9)	0 (0)	0 (0)	96 (12,6)
TACE	0 (0)	65 (24,5)	27 (8,9)	0 (0)	92 (11,5)
SBRT	0 (0)	17 (6,4)	22 (7,3)	0 (0)	39 (4,9)
Sorafenib	0 (0)	1 (0,4)	8 (2,7)	0 (0)	9 (1,1)
<i>Best supportive care</i>	24 (22,0)	136 (51,3)	244 (81,1)	124 (100)	528 (66,1)

INR: international normalized ratio; SGOT: serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT: serum glutamic pyruvic transaminase; AFP: alfa feto protein; RFA: radiofrequency ablation; TACE: transarterial chemoembolization; SBRT: Stereotactic body radiation therapy

bermakna kesintasan hidup satu tahun pasien KSH berdasarkan stadium BCLC A, BCLC B, BCLC C, dan BCLC D, yaitu 91,1%, 68,6%, 47,6%, dan 13,3% secara berturut-turut dengan nilai $p < 0,001$. Dari studi Hasan, dkk.¹⁰, faktor yang berhubungan dengan kesintasan yang rendah adalah fungsi hati (skor *Child-Pugh*) pada saat diagnosis dan jenis terapi yang diberikan. Pada studi ini, meskipun mayoritas fungsi hati pasien adalah CP-A, namun hanya sedikit pasien yang masuk ke kategori stadium BCLC A. Selain itu, median ukuran nodul KSH yang ditemukan pada studi ini juga tidak memungkinkan untuk dilakukan terapi kuratif seperti RFA dan reseksi hati.

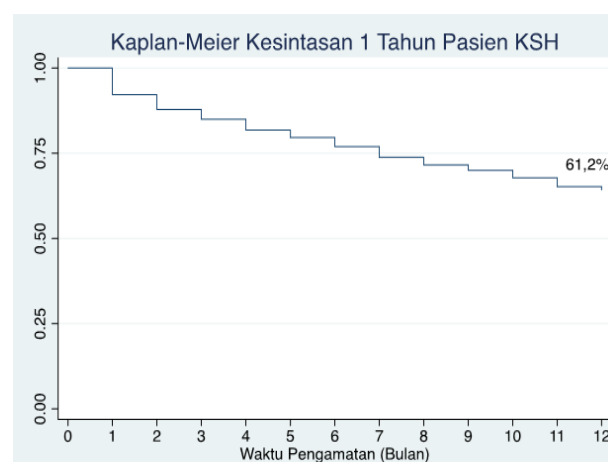
Sebuah studi di Italia membandingkan kesintasan pasien yang terdiagnosis KSH pada tahun 1995 – 2001 dan tahun 2004 – 2006. Hasil yang didapatkan adalah kesintasan 1 tahun, 3 tahun, dan 5 tahun lebih tinggi pada kelompok tahun 2004 – 2006 (64,4%, 35,9%, dan 24,3%) dibandingkan pada kelompok tahun 1995 – 2001 (60,8%, 34,5%, dan 20,7%). Adanya perbedaan kesintasan tersebut disebabkan oleh telah berkembangnya pilihan modalitas terapi KSH, disertai adanya pedoman terbaru yang lebih sesuai dalam menentukan strategi modalitas terapi KSH berdasarkan kondisi pasien. Adapun faktor-faktor yang menjadi prediktor kesintasan pada studi tersebut adalah stadium KSH, metastasis, sirosis, klasifikasi *Child-Pugh*, keterlibatan vena porta, nilai kreatinin darah, pendekatan terapi, dan komorbid diabetes.¹¹

Banyaknya pasien yang datang dengan tumor yang berukuran besar serta stadium BCLC C dalam studi ini dapat disebabkan karena surveilans KSH pada populasi risiko tinggi yang belum optimal. Di negara Asia lainnya seperti Taiwan, Kuo, dkk.¹² melaporkan bahwa kesintasan secara umum lebih tinggi pada kelompok yang dilakukan surveilans dibandingkan pada kelompok non-surveilans. Pada kelompok surveilans, lebih banyak pasien dengan nodul KSH berukuran kecil dan dapat diberikan terapi kuratif. Sebuah studi surveilans di Jepang pada populasi berisiko tinggi yang dilakukan sejak tahun 1980 menunjukkan bahwa 62% kasus KSH yang ditemukan terdiagnosis di stadium BCLC A. Surveilans tersebut dilakukan di semua tingkat pusat kesehatan, sehingga akibat dari meningkatnya kesadaran masyarakat untuk pentingnya deteksi KSH, Jepang adalah salah satu negara dengan median waktu kesintasan yang cukup tinggi.¹³

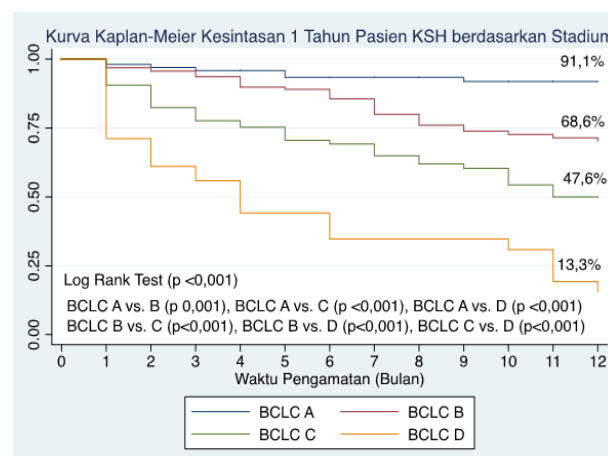
Sebuah studi dilakukan di Korea mengenai efektivitas program surveilans KSH sejak tahun 2003 hingga 2015. Studi tersebut menunjukkan bahwa pada kelompok yang mengikuti program surveilans, deteksi dini KSH dalam periode dua tahun sebelum terdiagnosis KSH, 1,82 kali lebih tinggi dibandingkan populasi yang tidak mengikuti

program surveilans. Selain itu, angka mortalitas pada kelompok surveilans juga 22% lebih rendah, dan kelompok non-surveilans menghabiskan biaya pengobatan lebih tinggi dibandingkan pasien kelompok surveilans.¹⁴ Hal ini menunjukkan bahwa program surveilans tidak hanya dapat meningkatkan kesintasan pasien, tetapi juga berdampak pada aspek lainnya yang turut berperan untuk mengurangi beban kejadian KSH.

Studi ini masih memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, studi ini menggunakan data retrospektif dan pasien yang *loss-to-follow-up* sebelum periode evaluasi satu tahun dinyatakan sebagai sensor, sehingga kesintasan KSH dalam satu tahun masih perlu dikonfirmasi kembali di penelitian lainnya. Kedua, data yang dianalisis dalam studi ini hanya berasal dari satu rumah sakit sehingga belum dapat mewakili data pasien KSH di Indonesia. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan dari berbagai rumah sakit multisenter di Indonesia agar dapat menggambarkan data pasien KSH secara nasional.



Gambar 1. Kurva kesintasan satu tahun pasien KSH



Gambar 2. Kurva kesintasan satu tahun pasien ksh berdasarkan stadium BCLC

SIMPULAN

Data dari studi ini menunjukkan infeksi virus Hepatitis B adalah etiologi terbanyak pada pasien KSH. Mayoritas pasien terdiagnosis KSH pada stadium lanjut. Selain itu, stadium BCLC yang semakin meningkat berkaitan dengan kesintasan hidup satu tahun pasien KSH yang lebih buruk. Perlu adanya surveilans yang optimal untuk meningkatkan kesintasan hidup pasien KSH.

DAFTAR PUSTAKA

1. Villanueva A. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1452–62.
2. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int*. 2009;29(4):502–10.
3. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–38.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Karsinoma Sel Hati Pada Dewasa Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2022. hal.39–97.
5. Wang BE, Ma WM, Sulaiman A, Noer S, Sumoharjo S, Sumarsidi D, et al. Demographic, clinical, and virological characteristics of hepatocellular carcinoma in Asia: survey of 414 patients from four countries. *J Med Virol*. 2002;67(3):394–400.
6. MacLachlan JH, Cowie BC. Hepatitis B virus epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5:1–13.
7. Taylor BC, Yuan JM, Shamlivan TA, Shaukat A, Kane RL, Wilt TJ. Clinical outcomes in adults with chronic hepatitis B in association with patient and viral characteristics: a systematic review of evidence. *Hepatology*. 2009;49(5):85–95.
8. Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N. Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(4):477–89.
9. Tarao K, Nozaki A, Ikeda T, Sato A, Komatsu H, Komatsu T, Taguri M, Tanaka K. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases-meta-analytic assessment. *Cancer Med*. 2019;8(3):1054–65.
10. Hasan I, Loho IM, Lesmana CR, Gani RA. Liver function and treatment modalities are predictors of survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Peny Dalam Indones*. 2020;7(3):149–53.
11. Raffetti E, Portolani N, Molfino S, Mentasti S, Baiocchi GL, Magoni M, Donato F. Is survival for hepatocellular carcinoma increasing? A population-based study on survival of hepatocellular carcinoma patients in the 1990s and 2000s. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(1):101433.
12. Kuo YH, Lu SN, Chen CL, Cheng YF, Lin CY, Hung CH, Chen CH, Changchien CS, Hsu HC, Hu TH, Lee CM, Wang JH. Hepatocellular carcinoma surveillance and appropriate treatment options improve survival for patients with liver cirrhosis. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):744–51.
13. Kudo M. Japan's successful model of nationwide hepatocellular carcinoma surveillance highlighting the urgent need for global surveillance. *Liver Cancer*. 2012;1(3–4):141–3.
14. Kwon JW, Tchoe HJ, Lee J, Suh JK, Lee JH, Shin S. The impact of national surveillance for liver cancer: results from real-world setting in Korea. *Gut Liver*. 2020;14(1):108–16.