

Penyakit Dalam Indonesia

pISSN: 2406-8969
eISSN: 2549-0621



Volume 8 Issue 1 Maret 2021



Official Journal of
Department of Internal Medicine,
Universitas Indonesia

3-31-2021

Puasa Ramadan dan Diabetes Melitus: Risiko, Manfaat dan Peluang Penelitian

Dicky L Tahapary

Divisi Endokrin, Metabolik, dan Diabetes, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Syahidatul Wafa

Divisi Endokrin, Metabolik, dan Diabetes, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dante S. Harbuwono

Metabolic, Cardiovascular, and Aging Cluster, Indonesian Medical Education and Research Institute, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Tahapary, Dicky L; Wafa, Syahidatul; and Harbuwono, Dante S. (2021) "Puasa Ramadan dan Diabetes Melitus: Risiko, Manfaat dan Peluang Penelitian," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 1, Article 1.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i1.576

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss1/1>

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

Puasa Ramadan dan Diabetes Melitus: Risiko, Manfaat dan Peluang Penelitian

Dicky L. Tahapary^{1,2}, Syahidatul Wafa¹, Dante S. Harbuwono^{1,2}

¹Divisi Endokrin, Metabolik, dan Diabetes, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Metabolic, Cardiovascular, and Aging Cluster, Indonesian Medical Education and Research Institute, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Prevalensi diabetes melitus (DM) di Indonesia terus meningkat dan mencapai 10,9% dari populasi penduduk dewasa pada tahun 2018.¹⁻³ Indonesia juga merupakan negara dengan jumlah penduduk muslim terbesar di dunia. Setiap tahunnya, sebagian besar pasien DM di Indonesia menjalankan ibadah puasa di bulan Ramadan. Hal ini dilandasi oleh keutamaan nilai spiritual yang tinggi pada puasa Ramadan yang menjadi motivasi bagi umat Islam, termasuk pasien DM. Namun, puasa Ramadan tidak terlepas dari beberapa perubahan baik terkait asupan makanan, aktivitas fisik, dan rutinitas harian, yang berpotensi menimbulkan dampak pada metabolisme tubuh seseorang, khususnya penyandang DM.^{4,5}

Pada saat berpuasa, terdapat perubahan fisiologis tubuh. Seiring dengan penurunan kadar glukosa darah, sekresi insulin menurun. Pada kondisi hipoglikemia (kadar glukosa darah <65-70 mg/dL), terdapat aktivasi mekanisme kontraregulator (glikogenolisis hati) yang melibatkan hormon glukagon dan epinefrin untuk mempertahankan kadar glukosa darah dalam rentang normal. Seiring berjalannya puasa, terdapat *metabolic switch* pada metabolisme glukosa yaitu kombinasi glikogenolisis dan glukoneogenesis (sintesis glukosa dari gliserol dan asam amino).⁶

Pada pasien DM, terdapat defek pada sekresi insulin dan glukagon serta resistensi insulin yang berpotensi menyebabkan beberapa gangguan kesehatan yaitu hipoglikemia, hiperglikemia, dan peningkatan variabilitas glukosa darah.⁴ Resistensi insulin mengganggu mekanisme kontraregulator terhadap hipoglikemia dan penurunan tonus simpatis adrenal sehingga meningkatkan risiko hipoglikemia selama berpuasa. Gangguan mekanisme kontraregulator ini berhubungan dengan kontrol glikemik yang buruk karena terkait dengan ambang batas respons terhadap hipoglikemia.⁷ Sementara itu, terdapat risiko hiperglikemia terkait dengan hiperglukagonemia pada DM dan asupan kalori berlebihan terutama saat berbuka puasa (iftar). Selain itu, terdapat risiko peningkatan variabilitas glukosa darah. Hal ini terkait dengan lonjakan kenaikan kadar glukosa darah saat iftar terutama akibat konsumsi makanan yang mengandung kalori dan indeks glikemik

tinggi. Hiperglikemia terkait dengan risiko dehidrasi akibat poliuria.^{6,8}

Risiko gangguan kesehatan terkait puasa pada penyandang DM dapat dihindari dengan persiapan dan edukasi yang baik terkait dengan pengelolaan asupan makanan, aktivitas fisik, dan pengobatan (terapi oral atau injeksi) selama berpuasa.^{4,5} Seyogyanya asupan makan pasien saat sahur dan berbuka puasa tetap sesuai dengan prinsip pola makan seimbang bagi penyandang DM. Selain itu, terdapat penyesuaian pemberian obat, baik jenis, frekuensi, maupun dosis obat. Penelitian menunjukkan bahwa puasa Ramadan pada pasien DM dikaitkan dengan kejadian hipoglikemia yang sangat rendah serta tidak terdapat perubahan bermakna pada variabilitas glukosa darah harian selama menjalankan puasa.⁹ Puasa Ramadan juga tidak dikaitkan dengan peningkatan keton.¹⁰ Oleh karena itu, dengan persiapan yang baik puasa Ramadan dalam dijalankan dengan aman oleh penyandang DM.⁵

Studi meta analisis menunjukkan bahwa puasa Ramadan juga dapat memberikan beberapa manfaat bagi pasien DM, khususnya dalam memperbaiki kendali metabolik pasien DM. Puasa ramadan dikaitkan dengan penurunan kadar glukosa darah dan perbaikan parameter lipid. Selain itu, puasa ramadan juga dikaitkan dengan penurunan berat badan.¹¹ Perbaikan kendali metabolik ini mungkin sebagian besar disebabkan oleh penurunan asupan kalori selama bulan Ramadan, dan mungkin juga dipengaruhi oleh adanya jeda periode yang cukup lama tanpa asupan kalori tiap harinya. Puasa Ramadan memang dapat dilihat sebagai salah satu model *time-restricted eating*.¹² Model *time-restricted eating* adalah salah satu jenis *intermittent fasting* dimana terdapat pembatasan waktu makan pada periode/jendela waktu tertentu. Diluar waktu tersebut, individu berpuasa, biasanya berkisar 12-20 jam setiap harinya.¹³ Model *time-restricted eating* dilaporkan dapat memperbaiki perbaikan parameter metabolik seperti menurunkan berat badan, tekanan darah, lipid, dan glukosa darah, yang bermanfaat dalam menurunkan risiko kardiovaskular.^{14,15} Manfaat ini berhubungan dengan *metabolic shift* yang terjadi selama berpuasa yaitu perubahan penggunaan glukosa menjadi

asam lemak dan keton sebagai sumber energi selama berpuasa. Pada periode transisi ini, terdapat perubahan dari sintesis dan penyimpanan lipid, menjadi mobilisasi lipid dari jaringan adiposa dalam bentuk asam lemak dan badan keton.¹⁶ Selain itu, *intermittent fasting* memperbaiki profil adipositas, terutama lemak visceral, melalui defisit energi ringan. Hal ini terkait dengan perbaikan kadar leptin/adiponektin dan inflamasi.¹³ Model *intermittent fasting* juga dilaporkan memperbaiki kendali glikemik pada pasien DM.^{17,18} Penurunan asupan energi pada puasa berhubungan dengan penurunan produksi insulin dan peningkatan kadar AMP *activated protein kinase* (AMPK). Aktivasi AMPK pada kondisi deplesi berkaitan dengan perbaikan sensitivitas insulin, homeostasis glukosa, dan bermanfaat terhadap proses *healthy aging*.¹⁹ Manfaat model *time-restricted eating* selama bulan Ramadan ini memiliki keterbatasan dengan adanya peningkatan berat badan setelah bulan Ramadan yang terkait dengan kembalinya pola asupan makan seperti semula. Manfaat *time-restricted eating* jangka panjang masih perlu dipelajari dalam studi-studi lebih lanjut.

Indonesia merupakan negara dengan penduduk muslim terbesar di dunia dan dengan prevalensi penyandang DM, dan penyakit metabolik lain yang cukup tinggi.^{2,3} Oleh karena itu, penelitian-penelitian mengenai dampak puasa Ramadan, dan juga jenis puasa lain seperti puasa Senin-Kamis dan puasa Daud, sebagai salah satu model *time-restricted eating*,¹² perlu didorong. Hal ini perlu dilakukan untuk melihat dampaknya baik dari sisi manfaat maupun risikonya, sehingga rekomendasi-rekomendasi terkait puasa dapat diberikan berdasarkan bukti terkini yang dikembangkan dari populasi di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Kementerian Kesehatan RI. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia tahun 2018. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018. hal.182–3.
- Tahapary DL, Soewondo P. Burden of metabolic diseases in Indonesia: an even more critical issue during COVID-19 pandemic. *Med J Indones*. 2020;29(4):347–9.
- Suastika K. The challenges of metabolic disorders in Indonesia: focus on metabolic syndrome, prediabetes, and diabetes. *Med J Indones*. 2020;29(4):350–3.
- Ahmed SH, Chowdhury TA, Hussain S, Syed A, Karamat A, Helmy A, et al. Ramadan and diabetes: a narrative review and practice update. *Diabetes Ther*. 2020;11(11):2477–520.
- International Diabetes Federation (IDF) and Diabetes and Ramadan (DaR) International Alliance. Diabetes and Ramadan: practical guidelines 2021. Brussel, Belgium: IDF; 2021.
- Ahmed SH, Chowdhury TA, Hussain S, Syed A, Karamat A, Helmy A, et al. Ramadan and diabetes: a narrative review and practice update. *Diabetes Ther*. 2020;2020:1–44.
- Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1902–12.
- Unger R, Cherrington A. Glucagonocentric restructuring of diabetes: A pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest*. 2012;122:4–12.
- Harbuwono DS, Kurniawan F, Sudarsono NC, et al. The impact of Ramadan fasting on glucose variability in type 2 diabetes mellitus patients on oral anti diabetic agents. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234443.
- Gustaviani R, Soewondo P, Semiardji G, Sudoyo AW. The influence of calorie restriction during the Ramadan fast on serum fructosamine and the formation of beta hydroxybutyrate in type 2 diabetes mellitus patients. *Acta Med Indones*. 2004;36(3):136–41.
- Tahapary DL, Astrella C, Kristanti M, Harbuwono DS, Soewondo P. The impact of Ramadan fasting on metabolic profile among type 2 diabetes mellitus patients: A meta-analysis. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2020;14(5):1559–70.
- Ismail S, Manaf R, Mahmud A. Comparison of time-restricted feeding and islamic fasting: A scoping review. *East Mediterr Heal J*. 2019;25(4):239–45.
- Albosta M, Bakke J. Intermittent fasting: is there a role in the treatment of diabetes? A review of the literature and guide for primary care physicians. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2021;7(1):3.
- Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, Lo H, Fakhouri S, Shoghi A, et al. Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab*. 2020;31(1):92–104.
- Zubrzycki A, Cierpka-Kmiec K, Kmiec Z, Wronska A. The role of low-calorie diets and intermittent fasting in the treatment of obesity and type-2 diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69(5):30683819.
- Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous AG, et al. Flipping the metabolic switch: understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(2):254–268.
- Lichtash C, Fung J, Ostroich KC, Ramos M. Therapeutic use of intermittent fasting and ketogenic diet as an alternative treatment for type 2 diabetes in a normal weight woman: a 14-month case study. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e234223.
- Furmler S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr21854.
- Burkewitz K, Weir HJM, Mair WB. AMPK as a Pro-longevity Target. *Exp Suppl*. 2016;107:227–56.

3-31-2021

Correlation of Ramadan Fasting with HbA1C and Lipid Profile Level Changes in The Risk Stratification of Complications in Diabetes Mellitus Patients

Rinadhi Reza Bramantya

SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

Putu Moda Arsana

Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes, SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

Laksmi Sasirini

Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes, SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang, keenarku@yahoo.com

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Bramantya, Rinadhi Reza; Arsana, Putu Moda; and Sasirini, Laksmi (2021) "Correlation of Ramadan Fasting with HbA1C and Lipid Profile Level Changes in The Risk Stratification of Complications in Diabetes Mellitus Patients," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 1, Article 2.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i1.343

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss1/2>

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

Hubungan Puasa Ramadan dengan Perubahan Kadar HbA1C dan Profil Lemak pada Stratifikasi Risiko Komplikasi Pasien Diabetes Melitus

Correlation of Ramadan Fasting with HbA1C and Lipid Profile Level Changes in The Risk Stratification of Complications in Diabetes Mellitus Patients

Rinadhi Reza Bramantya¹, Putu Moda Arsana², Laksmi Sasiarini²

¹SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

²Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes, SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

Korespondensi:

Laksmi Sasiarini. Divisi Endokrinologi, Metabolik dan Diabetes, SMF Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang. Email: keenarku@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Pasien diabetes melitus (DM) akan tetap menjalankan puasa di bulan Ramadan yang dapat berpengaruh pada perubahan kadar HbA1C dan lemak darah setelah bulan Ramadan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan stratifikasi risiko puasa Ramadan dengan kadar HbA1C dan lemak darah pasien DM yang menjalankan puasa Ramadan.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian survei dengan desain pre dan post tes. Penelitian dilakukan pada pasien DM yang melakukan kontrol rutin sebelum dan setelah puasa Ramadan di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang dan memenuhi kriteria inklusi lainnya yaitu mengisi data yang diperlukan peneliti dan menjalani pemeriksaan laboratorium. Pasien dikelompokkan dalam stratifikasi risiko sedang, tinggi, dan sangat tinggi. Selanjutnya, dilakukan analisis kadar HbA1C dan kadar lemak sebelum (*pre*) dan setelah (*post*) puasa Ramadan pada masing-masing kelompok risiko.

Hasil. Sebanyak 25 subjek dimasukkan dalam penelitian ini dengan rerata usia 59,1 (simpang baku [SB] 11,8) tahun. Didapatkan penurunan HbA1C dari semua subjek dari 7,93% (SB 2,3) menjadi 7,86% (SB 1,9) setelah puasa Ramadan, dengan nilai $p=0,563$, hanya pada stratifikasi risiko sedang yang mengalami kenaikan dengan selisih 0,37% (SB 0,27). Pada subjek didapatkan peningkatan kadar kolesterol total dari 196,4 (SB 48,7) mg/dl menjadi 205,0 (SB 70,8) mg/dl dengan nilai $p=0,397$, dengan perubahan tertinggi pada kelompok stratifikasi risiko sangat tinggi dengan kenaikan 30,7 (SB 125,0) mg/dl. Terdapat penurunan kadar HDL dari 55,6 (SB 31,3) mg/dl menjadi 47,8 (SB 10,5) mg/dl dengan nilai $p=0,782$, dan penurunan terbanyak terjadi pada kelompok stratifikasi risiko sangat tinggi yaitu sebesar 27,7 (SB 66,9) mg/dl. Terdapat peningkatan nilai LDL dari 115,9 (SB 45,8) mg/dl menjadi 130,4 (SB 41,9) mg/dl dengan nilai $p=0,133$ dan peningkatan tertinggi pada kelompok risiko sangat tinggi dengan yaitu sebesar 55,0 (SB 74,7) mg/dl. Hanya trigliserida yang menunjukkan perbaikan dari 190,7 (SB 105,2) mg/dl menjadi 188,8 (SB 79,6) mg/dl dengan nilai $p=0,084$, hanya didapatkan kenaikan pada kelompok stratifikasi tinggi sebesar 13,2 (SB 213,4) mg/dl.

Simpulan. Terdapat penurunan kadar HbA1C namun nilainya tidak signifikan. Terdapat efek yang negatif puasa Ramadan terhadap kadar lemak darah, kecuali perbaikan pada kadar trigliserida yang nilainya tidak signifikan.

Kata Kunci : HbA1C, lemak darah, puasa Ramadan, stratifikasi risiko

ABSTRACT

Introduction. Diabetic patients will still do Ramadan fasting, which could affect the levels of HbA1C and lipid change after Ramadan. This study aimed to identify the correlation between fasting of Ramadan risk stratification with HbA1C and lipid levels diabetic patients who run the fast of Ramadan.

Methods. This was a survey research using pre - post test. Study was conducted among diabetes patients who meet the criteria: carry out routine controls before and after Ramadan fasting at dr. Saiful Anwar Malang Hospital, filling in the required data, and underwent examination laboratory. Patients were grouped into moderate, high, and very high-risk stratification. Then we analyzed the HbA1C and fat levels before (*pre*) and after (*post*) Ramadan fasting in each risk group.

Results. There were 25 subjects included in this study. There was a decrease in HbA1C level in all subjects from 7.93% (SD 2.3) to 7.86% (SD 1.9) after Ramadan fasting ($p = 0.563$), only the moderate risk group increased by 0.37% (SB 0.27). In all subjects, total cholesterol levels increased from 196.4 (SD 48.7) mg/dl to 205.0 (SB 70.8) mg/dl ($p = 0.397$), with the highest change

found in the very high-risk group with an increase 30,7 (SD 125.0) mg/dl. There was a decrease in HDL levels from 55.6 (SD 31.3) mg/dl to 47.8 (SD 10.5) mg/dl ($p = 0.782$), and the highest decrease occurred in the very high - risk group (27.7 (SD 66,9) mg / dl). There was an increase in the LDL from 115.9 (SD 45.8) mg/dl to 130.4 (SD 41.9) mg/dl ($p = 0.133$) which the highest increase found in the very high-risk group (55.0 (SD 74.7) mg/dl). Only triglycerides showed an improvement from 190.7 (SD 105.2) mg/dl to 188.8 (SD 79.6) mg/dl ($p = 0.084$), increasement only occur in the high risk group (13.2 (SD 213.4) mg/dl).

Conclusion. There was a decrease in HbA1C levels, but the value of the statistics was not significant. There was a negative effect of fasting Ramadan against blood-fat levels, except for improvements in the levels of triglycerides though statistically not significant.

Keywords: Blood fat, HbA1C, Ramadan fasting, risk stratification

PENDAHULUAN

Prevalensi diabetes melitus (DM) tipe 2 dari tahun ke tahun semakin meningkat. *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi adanya kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035.¹ Pada tahun 2015, jumlah pendetita DM di Indonesia mencapai 10 juta jiwa dan 87,2% di antaranya adalah beragama Islam.²⁻⁶

Dalam agama Islam, puasa merupakan salah satu ibadah wajib yang harus dilakukan oleh setiap muslim yang sehat. Penelitian EPIDIAR tahun 2001 menyebutkan bahwa rerata 42,8% pasien DM tipe 1 dan 78,7% pasien DM tipe 2 menjalankan ibadah puasa Ramadan selama 15 hari. Penelitian CREED tahun 2010 melaporkan bahwa 94,2% pasien DM tipe 2 menjalankan ibadah puasa Ramadan minimal selama 15 hari, sedangkan 63,6% di antaranya menjalankan ibadah puasa setiap harinya.³

Bagi penyandang diabetes, berpuasa dapat menimbulkan masalah kesehatan tertentu. Selama berpuasa, pasien diabetes tidak makan selama siang hari yang berpeluang untuk timbulnya makan berlebih pada malam hari. Hal ini berpotensi untuk menyebabkan tidak terkontrolnya kadar glukosa darah, yaitu meningkatkan risiko hiperglikemia sebesar 5 kali lipat dan hipoglikemia sebesar 7,5 kali lipat.²⁻⁴ Selain itu, selama puasa Ramadan, terjadi perubahan jadwal makan yang diikuti dengan pemendekan waktu tidur dan perubahan pola hidup. Jadwal konsumsi obat-obatan juga akan berubah dengan adanya puasa dan hal ini akan memberikan efek untuk pasien diabetes.⁵

Kendali glukosa darah pada pasien DM dapat diketahui melalui beberapa pemeriksaan seperti HbA1C, pemantauan glukosa darah mandiri, fruktosamin, atau *glycated albumin*. Masing-masing pemeriksaan mempunyai syarat dan indikasi pemeriksaan tertentu. HbA1C digunakan untuk mengevaluasi rerata glukosa darah dalam periode 2-3 bulan, sedangkan fruktosamin dan *glycated albumin* digunakan untuk mengevaluasi kendali glukosa darah dalam periode yang lebih singkat yaitu 2-4 minggu.⁷⁻¹¹

Selama ini stratifikasi risiko digunakan untuk

mengetahui karakteristik pasien DM kaitannya dengan risiko komplikasi yang mungkin terjadi. Mayoritas muslim tetap berpuasa walaupun menderita DM dan diperbolehkan secara agama untuk tidak berpuasa. Hal ini akan menyebabkan pasien DM yang berpuasa memiliki variasi stratifikasi risiko yang berbeda, yang berarti memiliki kerentanan terjadinya komplikasi akut yang juga berbeda.

Beberapa penelitian mengenai DM dan kaitannya dengan puasa Ramadan kesemuanya difokuskan pada keluaran kendali metabolik setelah Ramadan.⁶ Penelitian ini dilakukan untuk mencari hubungan stratifikasi risiko pasien DM yang tetap berpuasa kaitannya dengan keluaran kendali glukosa darah setelah Ramadan.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode penelitian survei dengan desain *pre* dan *post* tes. Subjek penelitian adalah pasien DM yang menjalani puasa Ramadan, yang melakukan kunjungan rutin (pasien rawat jalan) di Poli Endokrin RSUD dr. Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi. Penelitian dilakukan selama bulan Ramadan yakni sejak 25 Mei 2017 sampai dengan 25 Juni 2017. Skrining kategori risiko dan konseling dilakukan sejak 4-6 minggu sebelum ibadah puasa Ramadan. Kemudian dikelompokkan dalam stratifikasi risiko sedang, tinggi, dan sangat tinggi (Tabel 1).

Data yang didapat dirangkum pada tabel dan disajikan dalam bentuk persentase kategori atau rerata untuk variabel kontinu. Dilakukan uji beda karakteristik subjek berdasarkan stratifikasi risiko. Sebelum dilakukan uji beda, data terlebih dahulu diuji asumsi normalitas dan asumsi homogenitas. Asumsi normalitas diuji dengan menggunakan uji *Shapiro Wilk*, apabila nilai $p > 0,05$ data memenuhi asumsi normalitas. Asumsi homogenitas diuji dengan menggunakan uji *Levene*, apabila nilai $p > 0,05$ data memenuhi asumsi homogenitas. Apabila data memenuhi kedua asumsi maka uji yang digunakan adalah uji *one way ANOVA*, sedangkan untuk data tidak memenuhi asumsi maka uji yang digunakan adalah uji *Kruskal Wallis*. Hasil uji dikatakan berbeda signifikan jika nilai $p < 0,05$. Selanjutnya,

Tabel 1. Stratifikasi risiko *the International Diabetes Federation (IDF) and the Diabetes and Ramadan (DAR) 2016*⁶

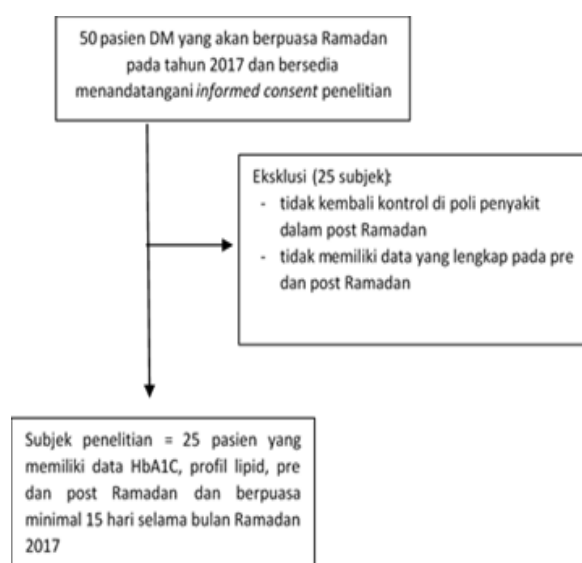
Kategori Risiko	Karakteristik Pasien	Keterangan
Kategori 1: Risiko sangat tinggi (Tidak boleh puasa)	Satu atau lebih dari di bawah ini: - Hipoglikemia berat dalam kurun waktu 3 bulan sebelum Ramadan - Diabetik ketoasidosis dalam kurun waktu 3 bulan sebelum Ramadan - <i>Hyperosmolar hyperglycemic syndrome</i> dalam kurun waktu 3 bulan sebelum Ramadan - Adanya riwayat hipoglikemia berulang - Adanya riwayat tidak tanggap terhadap hipoglikemia - DM tipe 1 yang tidak terkontrol - Penyakit akut - Kehamilan dalam kondisi diabetes sebelumnya, atau DM gestasional yang diterapi dengan Insulin atau SU - Penyakit ginjal kronik (PGK) <i>stage</i> 4/5 atau rutin dialisis - Komplikasi makrovaskular yang berat - Usia lanjut dengan kondisi sakit	Jika pasien memaksa untuk puasa, mereka harus: - Menerima edukasi terstruktur - Dipantau oleh tim diabetes - Lakukan pengecekan kadar gula darah secara mandiri - Atur obat – obat sesuai rekomendasi - Bila ada kejadian hipo/hiperglikemia, maka harus membatalkan puasa saat itu juga - Bila ada kondisi yang mengancam atau adanya hipo/hiperglikemia berulang, maka puasa dihentikan
Kategori 2: Risiko tinggi (Sebaiknya tidak puasa)	Satu atau lebih dari di bawah ini: - DM tipe 2 dengan kontrol gula darah yang buruk - Dm tipe 1 yang terkontrol baik - DM tipe 2 yang terkontrol baik dengan <i>multiple daily injection</i> atau insulin campuran - DM tipe 2 dengan kehamilan atau DM gestasional yang terkontrol dengan diet saja atau metformin - PGK <i>stage</i> 3 - Komplikasi makrovaskular yang stabil - Pasien dengan komorbid yang membuat adanya faktor risiko lainnya - Pasien DM dengan latihan fisik yang berlebihan - Perawatan dengan obat yang dapat memengaruhi kognitif	
Kategori 3: Risiko sedang/rendah (boleh puasa bergantung atas penilaian medis dan kemampuan pasien untuk mentolerir puasa)	DM tipe 2 terkontrol dengan obat: - Terapi modifikasi gaya hidup - Metformin - <i>Acarbose</i> - <i>Thiazolidinediones</i> - Sulfonilurea generasi kedua - Terapi dengan <i>incretin</i> - <i>Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor</i> - Basal insulin	Jika pasien puasa, mereka harus: - Menerima edukasi terstruktur - Lakukan pengecekan kadar gula darah secara mandiri - Atur obat – obat sesuai rekomendasi

dilakukan uji beda kadar HbA1C dan kadar lemak sebelum dan setelah Ramadan berdasarkan stratifikasi risiko *the International Diabetes Federation (IDF) and the Diabetes and Ramadan (DAR)* seperti pada Tabel 1. Sebelum dilakukan uji beda, data terlebih dahulu diuji asumsi normalitas dan asumsi homogenitas. Apabila data memenuhi asumsi normalitas, maka uji yang digunakan adalah uji *t* independen, sedangkan untuk data tidak memenuhi asumsi maka uji yang digunakan adalah uji *Wilcoxon*. Hasil uji dikatakan berbeda signifikan jika nilai $p < 0,05$. Seluruh teknis pengolahan data hasil penelitian dianalisis secara komputerisasi dengan menggunakan software *statistical product and service solution (SPSS)*, IBM SPSS Statistics 20. Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

HASIL

Pada awal penelitian terdapat sejumlah 50 pasien yang memenuhi kriteria inklusi, namun pada akhir

Ramadan hanya 25 pasien yang terdapat data lengkap sejak sebelum hingga Ramadan. Alur pemilihan subjek dapat dilihat pada Gambar 1, sedangkan karakteristik subjek penelitian disajikan pada Tabel 2.



Gambar 1. Alur pemilihan subjek penelitian

Tabel 2. Karakteristik subjek berdasarkan risiko diabetes melitus

Variabel	Total (N=25)	Sedang (N=8)	Tinggi (N=14)	Sangat tinggi (N=3)	Nilai p
Usia (tahun), rerata (simpang baku [SB])	59,1 (11,8)	61,5 (7,2)	56,4 (14,2)	65,0 (6,1)	0,472*
Gula darah puasa (mg/dL), rerata (SB)	135,9 (68,4)	116,8 (15,9)	155,1 (86,4)	97,3 (68,4)	0,225*
Glukosa darah 2 jam <i>post prandial</i> (mg/dL), rerata (SB)	192,7 (58,1)	183,9 (44,8)	209,6 (63,6)	137,3 (17,2)	0,782*
<i>Glycated</i> albumin (%), rerata (SB)	20,4 (7,9)	17,5 (2,8)	23,7 (9,0)	13,3 (2,2)	0,011*
Lama menderita DM (tahun), rerata (SB)	7,2 (4,8)	5,5 (2,7)	8,6 (5,7)	5,3 (1,5)	0,561*
Lama puasa (hari), rerata (SB)	24,0 (1,8)	24,5 (0,8)	23,7 (2,3)	23,7 (0,6)	0,259
Jenis kelamin, n (%)					
Laki-laki	12 (48,0)	4 (50,0)	5 (35,7)	3 (100,0)	0,128**
Perempuan	13 (52,0)	4 (50,0)	9 (64,3)	0	
Jenis DM, n (%)					
DM Tipe 1	24 (96,0)	8 (100,0)	13 (92,9)	3 (100,0)	0,664**
DM Tipe 2	1 (4,0)	0	1 (7,1)	0	
Obat, n (%)					
OAD	15 (60,0)	7 (87,5)	5 (35,7)	3 (100)	0,085
Insulin	3 (12,0)	0	3 (21,4)	0	
OAD + insulin	7 (28,0)	1 (12,5)	6 (42,9)	0	

* $p < 0.05$: terdapat perbedaan signifikan berdasar One Way ANOVA/Kruskal Wallis; ** $p < 0.05$: terdapat perbedaan signifikan berdasar Chi Square; OAD = oral antidiabetic drug

Tabel 3. Kadar HbA1C dan lemak darah sebelum dan sesudah Ramadan

Variabel	Pre	Post	Nilai p
HbA1C (%)	7,93 (2,3)	7,86 (1,9)	0,563
Kolesterol total (mg/dl)	196,4 (48,7)	205,0 (70,8)	0,397
HDL (mg/dl)	55,6 (31,3)	47,8 (10,5)	0,782
LDL (mg/dl)	115,9 (45,8)	130,4 (41,9)	0,133
Trigliserida (mg/dl)	190,7 (105,2)	188,8 (79,6)	0,084

HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein

Tabel 4. Kadar HbA1C dan lemak darah pada masing-masing stratifikasi risiko sebelum dan sesudah puasa Ramadan

Variabel	Total	Sedang	Tinggi	Sangat tinggi	Nilai p
Sebelum					
HbA1C (%)	7,93 (2,3)	6,4 (0,3)	9,1 (2,5)	6,4 (0,2)	0,002
Kolesterol total (mg/dl)	196,4 (48,7)	183,9 (40,8)	204,6 (55,6)	192,0 (48,7)	0,641
HDL (mg/dl)	55,6 (31,3)	52,5 (20,2)	53,1 (32,1)	75,0 (54,6)	0,771
LDL (mg/dl)	115,9 (45,8)	107,6 (39,3)	124,6 (48,9)	97,3 (53,5)	0,563
Trigliserida (mg/dl)	190,7 (105,2)	156,5 (48,3)	219,6 (130,2)	147,0 (30,8)	0,311
Sesudah					
HbA1C (%)	7,86 (1,9)	6,8 (0,4)	8,8 (2,1)	6,3 (0,5)	0,006
Kolesterol total (mg/dl)	205,0 (70,8)	182,5 (45,1)	214,1 (67,8)	222,7 (141,5)	0,568
HDL (mg/dl)	47,8 (10,5)	52,4 (7,7)	45,2 (8,6)	47,3 (22,5)	0,182
LDL (mg/dl)	130,4 (41,9)	123,3 (31,4)	129,9 (39,6)	152,3 (80,8)	0,610
Trigliserida (mg/dl)	188,8 (79,6)	133,6 (47,7)	232,8 (231,3)	130,7 (19,5)	0,311

HDL = high density lipoprotein; LDL = low density lipoprotein

DISKUSI

Sebanyak 25 pasien yang dianalisis memiliki karakteristik subjek seperti pada Tabel 2. Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata usia, GDP, Glukosa darah 2 jam post prandial, lama menderita DM, dan lama puasa tidak berbeda secara signifikan ($p>0,05$). Demikian pula jenis kelamin, tipe DM, dan jenis obat yang dikonsumsi juga menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antarkelompok.

Rerata usia subjek penelitian ialah 59,1 (SB 11,8) tahun dengan nilai $p = 0,472$. Dari data usia ini bisa disimpulkan bahwa persebaran usia pada setiap kelompok menunjukkan hasil persebaran usia yang setara. Hal ini menginformasikan bahwa variasi usia subjek terdapat pada ketiga kategori risiko yang hal ini berarti dari kategori risiko tidak bisa disimpulkan bagaimana karakteristik usianya, apakah termasuk dewasa, dewasa muda, atau lanjut usia. Sementara dilihat dari karakteristik lama menderita DM, menunjukkan bahwa rerata lama menderita DM pada masing-masing subjek adalah 7,2 (SB 4,8) tahun dengan nilai $p=0,561$. Hal ini bisa disimpulkan bahwa persebaran lama DM pada setiap stratifikasi risiko tidak berbeda signifikan secara statistik.

Pada data glukosa darah puasa (GDP) didapatkan data rerata kadar glukosa pada semua subjek penelitian adalah 135,9 (SB 68,4) mg/dL dengan nilai $p = 0,225$. Dari data tersebut disimpulkan bahwa kadar GDP memiliki variasi perbedaan yang cukup jauh pada setiap subjek. Sementara data glukosa darah 2 jam post prandial (GD2JPP) menunjukkan rerata GD2JPP pada semua subjek penelitian adalah 192,7 (SN 58,1) mg/dL dengan nilai $p = 0,782$. Hal ini menunjukkan bahwa pada subjek terdapat variasi perbedaan GD2JPP yang rentangnya cukup jauh namun tidak berbeda signifikan dari segi statistik.

Dari keseluruhan subjek diketahui bahwa lama hari berpuasa pada setiap pasien bervariasi. Didapatkan rerata pada semua subjek adalah 24,0 (SB 1,8) hari dengan nilai $p=0,259$. Hal ini menginformasikan bahwa rerata lama berpuasa subjek tidak berbeda signifikan pada setiap kelompok risiko. Pada penelitian oleh CREED tahun 2010, disebutkan bahwa sebanyak 94% pasien pasien DM menjalani puasa minimal 15 hari selama bulan Ramadan.⁹ Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa mayoritas pasien DM menjalani lebih dari 15 hari selama Ramadan, sehingga dapat dianalisis lebih lanjut bagaimana keluaran hasil kadar HbA1C dan profil lemak pada subjek penelitian.

Tabel 3 menunjukkan bahwa rerata kadar HbA1C pada kelompok sebelum puasa adalah 7,93% (SB 2,3) dan sesudah puasa 7,86% (SB 1,9) dengan nilai $p=0,563$. Dari data ini dapat diambil kesimpulan bahwa kadar HbA1C

menurun sesudah puasa Ramadan minimal 15 hari. Data tersebut menunjukkan perbedaan dengan penelitian sejenis yang dilakukan di Iran dengan 88 subjek penelitian. Penelitian di Iran melaporkan bahwa terjadi peningkatan kadar HbA1C dari 8,2% (SB 1,6) sebelum Ramadan dan pada 1 bulan setelah Ramadan menjadi 9,4% (SB 2) dengan nilai $p < 0,001$. Dan hasil tersebut diketahui lebih konsisten pada pasien yang mendapatkan pengobatan *oral antidiabetic drug* (OAD).¹⁰

Penelitian ini hampir sama dengan penelitian Siau, dkk.¹⁵ yang menyimpulkan bahwa kadar HbA1C selama Ramadan menunjukkan perbaikan dari sebelumnya 8,9% menjadi 8,6%. Perubahan dosis dan waktu pemberian obat anti diabetes merupakan hal signifikan yang memengaruhi kadar HbA1C selama Ramadan. Semakin tinggi kadar HbA1C pasien DM yang menjalani puasa Ramadan, maka akan semakin signifikan penurunan kadarnya. Dari penelitian lain disebutkan bahwa pasien dengan kadar HbA1C $>10\%$ yang menjalani puasa Ramadan akan terjadi penurunan yang lebih signifikan dibandingkan dengan pasien yang kadar HbA1C sebelum Ramadan $<10\%$.¹⁵

Tabel 4 menunjukkan bahwa terdapat penurunan rerata HbA1C pada subjek total penelitian sebelum dan sesudah puasa. Sementara pada kelompok dengan status risiko sedang mengalami kenaikan, kelompok status risiko tinggi mengalami penurunan, dan kelompok status risiko sangat tinggi mengalami penurunan kadar HbA1C. Selisih HbA1C pada penelitian ini adalah selisih antara HbA1C sesudah puasa Ramadan dikurangi dengan kadar HbA1C sebelum puasa Ramadan. Nilai positif mengindikasikan adanya peningkatan kadar HbA1C sesudah puasa Ramadan dan nilai minus mengindikasikan adanya penurunan nilai HbA1C sesudah Ramadan.

Selisih HbA1C pada keseluruhan subjek adalah $-0,07\%$ (SB 0,16) dengan nilai $p=0,151$. Dari data tersebut dapat disimpulkan keseluruhan subjek penelitian mengalami penurunan kadar HbA1C namun nilainya tidak signifikan dengan $p=0,151$. Sedangkan, pada stratifikasi risiko sedang selisihnya $0,37\%$ (SB 0,05), dapat disimpulkan pada stratifikasi risiko sedang terdapat peningkatan kadar HbA1C setelah Ramadan. Pada stratifikasi risiko tinggi selisihnya $-0,32\%$ (SB 0,20) yang dapat disimpulkan bahwa terjadi penurunan kadar HbA1C, sedangkan pada stratifikasi risiko sangat tinggi terjadi penurunan sebesar $0,10\%$ (SB 0,08).

Dari data tersebut terlihat bahwa tingginya stratifikasi risiko tidak berkaitan dengan semakin tinggi kadar HbA1C. Karena memang dalam klasifikasi risiko IDF DAR 2016 tidak terdapat parameter HbA1C sebagai dasar pengelompokan pasien DM yang akan berpuasa

Ramadan.⁶ Penelitian ini yang merupakan penelitian pertama yang menghubungkan keterkaitan stratifikasi risiko, yang biasanya digunakan untuk menentukan risiko komplikasi DM pada pasien DM yang berpuasa Ramadan dalam hubungannya dengan keluaran kendali glikemik HbA1C.

Dari data ini juga dapat disimpulkan bahwa meskipun secara umum terapat penurunan kadar HbA1C, namun pada stratifikasi risiko sedang justru mengalami kenaikan. Salah satu kriteria dari klasifikasi risiko sedang adalah pasien diabetes terkontrol dengan pengobatan tunggal salah satu jenis OAD dan jika menggunakan insulin, maka insulin yang digunakan adalah insulin basal. Dimungkinkan pada pasien dengan kontrol diabetes yang baik sebelum Ramadan, pasien cenderung mengesampingkan pengaturan pola makan dan aktivitas selama Ramadan, meskipun semua pasien sudah mendapatkan edukasi mengenai kontrol diabetes dan pada stratifikasi risiko mana pasien tersebut berada. Hal ini bisa berbeda pada pasien dengan stratifikasi risiko tinggi atau sangat tinggi, yang lebih mematuhi anjuran dokter dari segi perubahan obat, diet dan aktivitas, serta monitoring hipoglikemianya.

Perbedaan hasil keluaran HbA1C pada beberapa penelitian, termasuk penelitian ini belum bisa memberikan gambaran pola dari kadar HbA1C setelah Ramadan. Perbedaan pola makan, genetika, tradisi dan budaya pada setiap negara penelitian memungkinkan terjadinya variasi tersebut. Penurunan kadar HbA1C secara umum pada subjek penelitian ini memberikan gambaran bahwa puasa Ramadan mempunyai efek yang positif terhadap HbA1C walaupun penurunannya tidak signifikan secara statistik.

Asupan makanan dan perubahan aktivitas selama Ramadan dimungkinkan memengaruhi penurunan kadar HbA1C. Selama Ramadan, asupan karbohidrat akan meningkat dan tingginya aktivitas ibadah juga akan berpengaruh pada kebutuhan energi yang nantinya akan menggunakan glukosa sebagai bahan utama. Namun, perlu diperhatikan juga bahwa perubahan pola makan dan aktivitas selama Ramadan bukanlah satu-satunya faktor yang berperan dalam perubahan kadar HbA1C subjek. Banyak hal yang bisa berpengaruh karena HbA1C merupakan akumulasi rerata harian kadar glikemik pasien, yang bisa dipengaruhi oleh beberapa hal metabolik lainnya.¹¹ Monitoring, edukasi dan evaluasi selama Ramadan yang kurang detil pada setiap subjek, membuat peneliti kesulitan mencari perubahan pola makan dan aktivitas dari subjek penelitian. Hal ini menjadi kekurangan pada penelitian ini.

Pada penelitian ini secara umum didapatkan hasil bahwa kadar profil lemak meningkat namun tidak

signifikan nilainya. Kadar kolesterol meningkat dari 196,4 (SB 48,7) mg/dl sebelum Ramadan, menjadi 205,0 (SB 70,8) mg/dl setelah Ramadan dengan nilai $p=0,397$ (Tabel 3). Perubahan tertinggi pada kelompok stratifikasi risiko sangat tinggi dengan kenaikan 30,7 (125,0) mg/dl (Tabel 4). Kemudian kadar HDL menurun dari 55,6 (SB 31,3) mg/dl menjadi 47,8 (SB 10,5) mg/dl dengan nilai $p=0,782$ dan penurunan terbanyak pada kelompok stratifikasi risiko sangat tinggi yaitu sebesar 27,7 (66,9) mg/dl. Kadar LDL meningkat dari sebelum puasa Ramadan 115,9 (SB 45,8) mg/dl menjadi 130,4 (41,9) mg/dl dengan nilai $p=0,133$ yang mana peningkatan tertinggi terjadi pada kelompok risiko sangat tinggi dengan kenaikan 55,0 (74,7) mg/dl. Dan satu-satunya profil lemak yang mengalami perbaikan adalah kadar trigliserida dari sebelum puasa Ramadan 190,7 (SB 105,2) mg/dl menjadi 188,8 (79,6) mg/dl dengan nilai $p=0,084$ (Tabel 3), yang mana hanya didapatkan kenaikan pada kelompok stratifikasi tinggi sebesar 13,2 (SB 213,4) mg/dl. Peningkatan dan penurunan masing-masing profil lemak pada penelitian ini tidak menunjukkan nilai yang signifikan namun penurunan kadar trigliserida pada subjek merupakan hal yang baik dari efek puasa Ramadan.

Kadar trigliserida yang meningkat merupakan akibat dari konsumsi karbohidrat yang bertambah selama puasa Ramadan. Hal ini juga sesuai dengan kebiasaan dan kultur pola makanan di Indonesia selama Ramadan. Perubahan aktivitas sehari-hari akan memengaruhi penurunan kadar trigliserida. Peningkatan kebutuhan energi karena aktivitas fisik selama Ramadan akan menurunkan kadar trigliserida dan menyebabkan penurunan berat badan yang pada akhirnya akan berefek pada perbaikan kadar profil lemak keseluruhan.

Trigliserida merupakan struktur lemak yang memiliki peran penting dalam tubuh manusia. Trigliserida terlibat dalam penyimpanan energi pada jaringan lemak dan terbentuk dari kombinasi gliserol dengan 3 molekul asam lemak. Peningkatan nilai trigliserida melebihi nilai normal akan meningkatkan risiko terjadinya sindrom metabolik. Trigliserida merupakan sumber utama energi pada aktivitas fisik ketahanan. Lipoprotein lipase menyebabkan pengeluaran asam lemak bebas dari trigliserida untuk memenuhi kebutuhan energi selama aktivitas aerobik. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa perbaikan trigliserida salah satunya disebabkan oleh aktivitas fisik aerobik pada subjek pasien DM yang berpuasa pada penelitian ini.^{10, 14} Akan tetapi, kurangnya data aktivitas fisik pada buku catatan harian puasa Ramadan ini, menyebabkan peneliti tidak bisa menganalisis korelasi aktivitas fisik dengan kadar profil lemak secara umum dan trigliserida pada khususnya. Hal ini menjadikan salah satu kekurangan pada

penelitian ini.

Penelitian mengenai efek puasa Ramadan terhadap kadar lemak darah memberikan hasil keluaran yang berbeda, yang hal itu mungkin saja dipengaruhi oleh perubahan diet, aktivitas fisik, berat badan dan kondisi kultural tiap negara. Pada penelitian meta-analisis oleh Hosseini, dkk.¹⁴ didapatkan data bahwa pada satu penelitian eksperimental, diketahui kepatuhan pasien terhadap program diet yang diberikan peneliti bisa memberikan efek yang baik pada kadar lemak darah.

Beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa kadar profil lemak tidak mengalami perubahan penurunan yang signifikan setelah Ramadan. Slim, dkk.¹² menyebutkan bahwa penurunan kadar profil lemak setelah Ramadan belum diketahui secara pasti mekanismenya. Namun, diyakini bahwa perubahan jumlah dan kualitas makanan selama Ramadan yang memengaruhinya. Penelitian yang dilakukan Kul, dkk.¹³ memperlihatkan gambaran kadar profil lemak yang membaik selama Ramadan pada orang sehat. Efek puasa Ramadan pada orang sehat menunjukkan bahwa tidak terdapat perbaikan yang signifikan pada kadar profil lemak HDL dan TG, namun terdapat perbaikan signifikan penurunan kadar LDL.

SIMPULAN

Terdapat penurunan kadar HbA1C pasien DM yang berpuasa Ramadan pada kelompok stratifikasi risiko tinggi dan sangat tinggi. Puasa Ramadan tidak memberikan hasil yang baik pada kadar lemak darah, dan hanya terdapat perbaikan pada kadar trigliserida.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rudijanto A, Yuwono A, Shahab A, Manaf A, Pramono B. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB Perkeni; 2015.
2. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, Fahdil I, Fahmy M, Hafez S, et al. Recommendations for management of diabetes during ramadan update 2010. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1895–902.
3. Lessan N, Hannoun Z, Hasan H, Barakat MT. Glucose excursions and glycaemic control during ramadan fasting in diabetic patients: insights from continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Metab*. 2015;41(1):28–36.
4. PERKENI. Panduan penatalaksanaan DM tipe 2 pada individu dewasa di bulan Ramadan. Jakarta: PERKENI; 2015.
5. BaHammam AS, Alaseem AM, Alzakri AA, Sharif MM. The effects of Ramadan fasting on sleep patterns and daytime sleepiness: An objective assessment. *J Res Med Sci*. 2013;18(2):127–31.
6. Hassanein M, Al-Arouj M, Ben-Nakhi A, Jabbar A. Diabetes and Ramadan: Practical Guidelines. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;126:303–316.
7. Florkowski C. HbA1C a diagnostic test for diabetes mellitus - reviewing the evidence. *Clin Biochem Rev*. 2013;34(2):75–83.
8. Al-Arouj M. Risk stratification of Ramadan fasting in person with diabetes. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(5 Suppl 1):S18–21.
9. Babineaux SM, Toaima D, Boye KS, Zagar A, Tahbaz A, Jabbar A, et al. Multi-country retrospective observational study of the management and outcomes of patients with Type 2 diabetes during Ramadan in 2010 (CREED). *Diabet Med*. 2015;32(6):819–28.
10. Norouzy A, Mohajeri S, Shakeri S, Yari F, Sabery M, Philippou E, et al. Effect of Ramadan fasting on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(8):766–71.
11. WHO. Use of glycosylated haemoglobin (HbA1C) in the diagnosis of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 2011.
12. Slim I, Ach K, Chaïeb L. Lipid management in Ramadan. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(Suppl. 1):S57–61.
13. Kul S, Savas E, Ozturk ZA. Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. *J Relig Health*. 2014;53(3):929–42.
14. Hosseini, Attarzadeh and Hejazi, Keyvan. Review of the effects of Ramadan fasting and regular physical activity on metabolic syndrome indices. *J Nutr Fast Health*. 2016;4(1):1–16.
15. Siauw MY, Chew DE, Matthias P, Toh MP, Seah DE, Chua R, et al. Metabolic parameters in type 2 diabetic patients with varying degrees of glycemic control during Ramadan: An observational study. *J Diabetes Investig*. 2016;7(1):70–5.

3-31-2021

Retraction: Correlation of Serum Uric Acid Levels with The Severity Of Coronary Artery Stenosis in Patients with Acute Coronary Syndrome: Meta-Analysis Study

Diding Heri Prasetyo

1. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSPUN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta 2. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/RS dr. Muwardi, Surakarta

Sally Aman Nasution

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

Idrus Alwi

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

Murdani Abdullah

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

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Prasetyo, Diding Heri; Nasution, Sally Aman; Alwi, Idrus; and Abdullah, Murdani (2021) "Retraction: Correlation of Serum Uric Acid Levels with The Severity Of Coronary Artery Stenosis in Patients with Acute Coronary Syndrome: Meta-Analysis Study," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 1, Article 3. DOI: 10.7454/jpdi.v8i1.459
Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss1/3>

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.

Korelasi Kadar Asam Urat Serum dengan Keparahan Stenosis Arteri Koroner Pasien Sindrom Koroner Akut: Studi Meta-Analisis

Correlation of Serum Uric Acid Levels with The Severity Of Coronary Artery Stenosis in Patients with Acute Coronary Syndrome: Meta-Analysis Study

Diding Heri Prasetyo^{1,2}, Sally Aman Nasution³, Idrus Alwi³, Murdani Abdullah⁴

ABSTRAK

Pendahuluan. Hubungan antara asam urat serum dengan penyakit jantung iskemik masih kontroversial dan belum ditetapkan sebagai faktor risiko kardiovaskular. Interaksi kooperatif antara keduanya tidak sepenuhnya dipahami. Beberapa bukti epidemiologis hubungan kausal tersebut masih kontroversial. Sering sekali penelitian dengan kasus yang sama dan menggunakan metode yang sama tetapi hasilnya berbeda. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan meta-analisis untuk mensintesis hasil-hasil penelitian yang berbeda tersebut agar diperoleh data yang bersifat kuantitatif dan lebih akurat.

Metode. Protokol penelitian didaftarkan dengan PROSPERO (CRD420210948), dan telah sistematis mengikuti pedoman *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) dengan menelusuri studi yang dipublikasikan dalam rentan waktu dari Januari 2010 hingga Mei 2020. *Cochrane Library*, *EBSCO*, *Medline/PubMed*, *ProQuest* dan *Science Direct* adalah sumber dari studi yang dipublikasikan. Meta-analisis dilakukan untuk mensintesis korelasi antara kadar asam urat serum dan keparahan stenosis arteri koroner menggunakan model efek acak untuk menjelaskan kemungkinan heterogenitas penelitian. Heterogenitas dinilai menggunakan I^2 , dan meta-analisis menggunakan perangkat lunak *comprehensive meta-analysis version 3* (CMA3).

Hasil. Lima studi ($n = 601$ pasien) diidentifikasi dan didapatkan korelasi antara kadar asam urat serum dan skor Gensini ($r = 0,548$; $p < 0,001$) pada pasien SKA. Bias heterogenitas ditemukan dalam analisis, sedangkan bias publikasi tidak ditemukan. Terdapat korelasi positif antara kadar asam urat serum dengan keparahan stenosis arteri koroner, dengan koefisien korelasi sebesar 0,548 yang dapat dikategorikan memiliki hubungan yang sedang (nilai $p < 0,001$).

Simpulan. Keparahan stenosis arteri koroner pada pasien dengan SKA berkorelasi positif dengan kadar asam urat serum.

Kata Kunci: Asam urat, sindrom koroner akut, skor Gensini

ABSTRAK

Introduction. The relationship between serum uric acid (SUA) level and ischemic heart disease abides controversial and still has not been established as a cardiovascular risk factor. The cooperative interaction between those two factors is not fully understood. Prior epidemiological evidences of the causal relationship is still argumentative. There were various studies using the same methods yet the outcome were different. This study aims to conduct a meta-analysis to synthesize the results of recent studies in order to obtain data quantitatively and also accurately.

Methods. This study protocol was registered with PROSPERO (CRD420210948), and conducted according to PRISMA guidelines, tracing studies published in vulnerable periods from January 2010 to May 2020. The *Cochrane Library*, *EBSCO*, *Medline/PubMed*, *ProQuest* and *Science Direct* are sources of published studies. Meta-analysis was conducted to synthesize the associations between SUA level and severity of coronary artery stenosis, using random effect model to account for possible study heterogeneity. Heterogeneity was assessed using I^2 , and the meta-analysis was performed using *comprehensive meta-analysis version 3* (CMA3) software.

Results. Five studies ($n = 601$ patients) identified a correlation between serum uric acid levels and Gensini scores ($r = 0.548$; p

<0.001) in ACS patients. Heterogeneity bias was found in the analysis, whereas publication bias was not found. There was a moderate positive correlation between serum uric acid levels and the severity of coronary artery stenosis, with a correlation coefficient of 0.548 (p value <0.001).

Conclusion. The severity of coronary artery stenosis in patients with ACS is positively correlated with serum uric acid levels.

Keywords: Acute coronary syndromes, Gensini score, uric acid

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia. Di Eropa, tercatat lebih dari 4,1 juta kematian akibat penyakit kardiovaskular, dengan prevalensi penyakit arteri koroner sekitar 1,7 juta per tahun pada tahun 2019 menurut perkiraan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO).¹ Sindrom koroner akut (SKA) menjadi penyebab utama kematian dan kecacatan di wilayah Asia-Pasifik, yang menyumbang sekitar setengah dari beban global, dengan mortalitas di rumah sakit yang biasanya melebihi 5%.² Sindrom koroner akut mencakup spektrum kondisi klinis mulai dari *unstable angina pectoris* (UAP), *non-ST elevation myocardial infarction* (NSTEMI), dan *ST elevation myocardial infarction* (STEMI).³

Peningkatan kadar asam urat serum sebagai prediktor independen risiko kardiovaskular masih diperdebatkan. Beberapa bukti epidemiologis hubungan kausal tersebut masih kontroversial dengan penelitian yang mendukung atau menolak. Hubungan antara peningkatan kadar asam urat serum dan penyakit kardiovaskular dianggap sebagai “epifenomen” dan bukan kausal. Namun, bukti terbaru menunjukkan adanya hubungan antara kerusakan endotel, penyakit arteri koroner, dan kadar asam urat pada pasien SKA.⁴ Hasil meta-analisis membuktikan bahwa peningkatan kadar asam urat serum secara signifikan meningkatkan mortalitas dan risiko *major adverse cardiovascular events* (MACE) dan tingkat keparahan pasien SKA.^{5,6} Peningkatan kadar asam urat serum berkorelasi dengan risiko kardiovaskular dan berperan penting dalam patofisiologi terbentuknya plak aterosklerotik,⁷ baik perannya sebagai mediator disfungsi endotel, inflamasi ataupun penyakit vaskular, tetapi perannya dalam penyakit arteri koroner masih belum diketahui.⁴

Sindrom koroner akut sering mencerminkan derajat kerusakan pada arteri koroner oleh aterosklerosis, ruptur plak, trombosis, dan inflamasi. Kadar asam urat serum pada pasien dengan SKA lebih tinggi daripada pasien sindrom koroner kronik (SKK),⁸ sehingga banyak penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar asam urat berkorelasi positif dengan skor stenosis arteri koroner pada pasien SKA.^{8–10} Kadar asam urat serum juga berkorelasi positif dengan skor Gensini¹¹ maupun skor Syntax¹² pada pasien penyakit arteri koroner dibandingkan

kontrol. Selain itu, kadar asam urat serum berkorelasi dengan jumlah aterosklerosis arteri koroner yang terkena pada pasien SKA.¹³

Beberapa penelitian telah meneliti hubungan hiperurisemia dengan keparahan lesi arteri koroner dibandingkan normourisemia pada pasien SKA. Namun demikian, batasan definisi hiperurisemia yang digunakan berbeda-beda, sehingga hasilnya juga berbeda. Bagaimanapun korelasi asam urat dalam kejadian keparahan stenosis arteri koroner pada SKA, belum sepenuhnya jelas dan hasilnya berbeda-beda. Perbedaan terjadi bisa disebabkan oleh kecilnya sampel yang digunakan, kesalahan pengambilan sampel, teknik statistika yang digunakan, dan lain-lain. Oleh karena itu, diperlukan meta-analisis sebagai suatu hasil gabungan penelitian-penelitian yang dijadikan inferensi pada parameter yang diteliti dalam penelitian tersebut. Sehingga, akan diperoleh studi baru dengan jumlah subjek yang besar. Selain itu, belum adanya tinjauan sistematis tentang korelasi asam urat serum dengan keparahan stenosis arteri koroner pada pasien SKA, mendasari peneliti untuk mencoba mengungkapkan korelasi kadar asam urat serum dengan keparahan stenosis arteri koroner pasien SKA. Diharapkan melalui meta-analisis ini mampu menyediakan jawaban terhadap masalah yang diperdebatkan karena adanya konflik dalam penemuan-penemuan beragam studi serupa. Sehingga, hasilnya akan memberikan dasar teoritis untuk pemahaman yang lebih baik tentang pencegahan dan pengobatan SKA.

METODE

Protokol penelitian didaftarkan dengan PROSPERO (CRD42020210948) dan telaah sistematis mengikuti pedoman *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA).¹⁴ Penilaian kritis menggunakan pedoman alat penilaian kritis untuk menilai kualitas studi cross-sectional (AXIS).¹⁵ Meta-analisis data menggunakan perangkat lunak *comprehensive meta-analysis version 3* (CMA versi 3).

Strategi Pencarian

Pencarian literatur dilakukan di *Cochrane Library*, *EBSCO*, *Medline/PubMed*, *ProQuest*, dan *Science Direct*.

Penelusuran jurnal dilakukan menggunakan kosa kata dan kata-kata (MesH dan kata kunci) untuk mendapatkan subjek penelitian. Pencarian dilakukan untuk studi yang diterbitkan hingga Mei 2020 dan terbatas pada studi bahasa Inggris yang diterbitkan setelah 2010. Batasan waktu dipilih untuk memberikan refleksi kebaruan dari asam urat serum dalam keparahan stenosis arteri koroner pada pasien SKA. Studi tambahan diidentifikasi dengan mencari daftar referensi artikel dan mencari literatur abu-abu dengan 200 hit pertama di Google Cendekia setelah memasukkan kombinasi istilah pengindeksan.

Seleksi Studi

Sampel diambil berdasarkan pedoman PRISMA dengan ketentuan kriteria inklusi: (i) literatur meneliti tentang korelasi dua variabel atau lebih, (ii) penelitian kuantitatif, (iii) variabel penelitian adalah asam urat serum dan keparahan stenosis arteri koroner, (iv) subjek penelitian adalah pasien ACS, dan (v) menggunakan kriteria diagnostik yang jelas untuk keparahan stenosis arteri koroner yang diukur dengan menggunakan skor Gensini. Sedangkan kriteria eksklusi yaitu abstrak, potongan bab buku, laporan kasus, review buletin, disertasi atau tesis master, maupun penelitian yang tidak lengkap.

Ekstraksi Data dan Evaluasi Kualitas

Reviewer secara independen melakukan penyaringan judul dan abstrak, ekstraksi data, dan risiko penilaian bias. Penilaian risiko bias pada penelitian ini menggunakan *rank correlation* dan *regression method*.

Sintesis dan Analisis Data

Analisis dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak CMA versi 3. Heterogenitas statistik dinilai menggunakan statistik I^2 , dan studi dianggap memiliki tingkat heterogenitas tinggi jika nilainya $>75\%$.

HASIL

Hasil pencarian literatur, ulasan, dan alasan untuk pengecualian studi dijelaskan pada Gambar 1. Hasil telaah kritis terhadap kelima studi menunjukkan kualitas pelaporan dan desain studi baik, selain itu tidak menunjukkan adanya bias awal pengumpulan data. Deskripsi studi yang disertakan dalam telaah sistematis dan meta-analisis, secara lengkap disajikan pada Tabel 1.

Berdasarkan hasil telaah sistematis dari kelima artikel, didapatkan adanya korelasi positif antara kadar asam urat serum dengan keparahan stenosis arteri koroner (skor Gensini) pada pasien SKA.^{4,9,16–18} Hasil luaran lain dari telaah sistematis ini menunjukkan bahwa

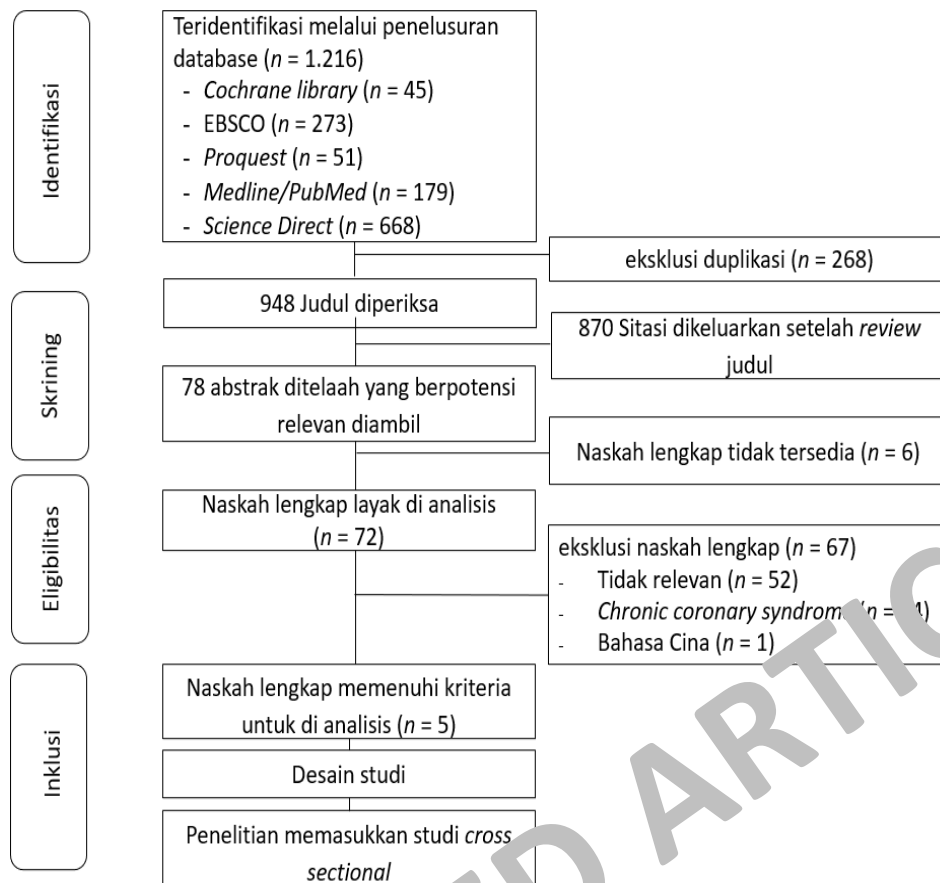
normourisemia pasien dengan hiperuresemia pada pasien SKA berhubungan dengan keparahan, luas lesi dan jumlah oklusi total arteri koroner.^{9,16–18}

Hasil telaah sistematis didapatkan lima penelitian yang layak untuk dianalisis menggunakan program CMA3, untuk melihat korelasi kadar asam urat serum dengan skor Gensini. Total subjek penelitian yang dianalisis sebanyak 601 subjek. Karakteristik dari masing-masing kelima data jurnal tersebut secara lengkap disajikan pada Tabel 2.

Analisis terhadap variasi antarpelitian ditujukan untuk menentukan apakah antarpelitian heterogen atau homogen. Variasi antarpelitian dikatakan heterogen apabila nilai p pada uji heterogenitas $<0,05$ atau nilai $I^2 >75\%$. Untuk menguji hipotesis dalam studi meta-analisis, setidaknya ada tiga proses analisis yaitu: (i) menentukan rerata efek gabungan; (ii) menentukan interval kepercayaan, dan (iii) menguji signifikansi. Ketiga analisis tersebut dikenal dengan *summary effect*. Dalam menghitung *summary effect* biasanya digunakan dua model analisis yaitu *fixed-effect model* dan *random-effect model*. Berdasarkan uji heterogenitas, menunjukkan bahwa variasi antarpelitian pada meta-analisis penelitian ini adalah heterogen (bervariasi) dengan I^2 sebesar $90,5\%$ dengan $p < 0,001$ (Tabel 3). Sehingga pada penelitian ini dalam menghitung *summary effect* menggunakan *random-effect model* (Tabel 2).

Hasil *forest plot* (Gambar 2) memperlihatkan korelasi masing-masing penelitian (kotak hitam) dengan interval kepercayaannya (garis horizontal) dan korelasi gabungan digambarkan dalam bentuk wajik (warna merah). *Forest plot* tersebut menunjukkan nilai $p < 0,05$, maka hipotesis nol di tolak. Dengan kata lain, terdapat korelasi positif antara kadar asam urat serum dengan keparahan stenosis arteri koroner, dengan koefisien korelasi sebesar $0,548$ (korelasi sedang) dan signifikansi secara statistik dengan nilai $p < 0,001$.

Studi yang dimasukkan dalam meta-analisis ini kurang dari sepuluh. Penggunaan *funnel plots* untuk menilai bias publikasi hanya berdasarkan penilaian visual dan terkesan sangat subjektif, sehingga kekuatan tesnya dianggap terlalu rendah. Pada meta-analisis ini menggunakan *rank correlation* dan *regression method* untuk menilai bias publikasi. Metode ini memberikan cara yang lebih objektif untuk mengidentifikasi adanya bias publikasi daripada *funnel plots* yang sangat subjektif.¹⁹ Hasil meta-analisis diperoleh nilai regresi Egger's ($p = 0,568$) dan korelasi rank Begg dan Mazumdar ($p = 0,327$). Hasil ini tidak menunjukkan adanya bias publikasi (Tabel 4).



Gambar 1. Diagram alir PRISMA untuk tinjauan sistematis

Tabel 1. Deskripsi studi yang disertakan

Studi	Jumlah subjek	Prevalensi SKA, n (%)			Telaah kritis studi menggunakan <i>AXIS tool</i>		
		STEMI	NSTEMI	UAP	kualitas pelaporan	Kualitas desain studi	Bias awal pengumpulan data
Duran, dkk. ¹⁶	100	97 (39,4)	94 (38,2)	55 (22,4)	baik	baik	Tidak ada
Qureshi, dkk. ⁹	100	46 (46)	50 (50)	4 (4)	baik	baik	Tidak ada
Pramanik, dkk. ¹⁷	82	47 (57,3)	24 (29,3)	11 (13,4)	baik	baik	Tidak ada
Ma, dkk. ¹⁸	93	34 (36,5)	29 (31,2)	30 (32,3)	baik	baik	Tidak ada
Gaubert, dkk. ⁴	80	-	48 (60)	32 (40)	baik	baik	Tidak ada

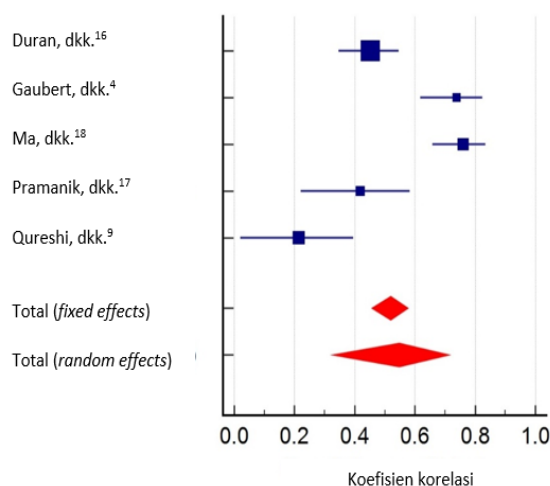
Keterangan: ketiga studi menggunakan desain studi cross-sectional. STEMI= ST elevation myocardial infarction; NSTEMI= non-ST elevation myocardial infarction; UAP= unstable angina pectoris.

Tabel 2. Karakteristik data korelasi kadar asam urat serum dengan skor Gensini

Studi	Jumlah sampel	r	IK 95%	Z	p	Bobot (%)	
						Fixed	Random
Duran, dkk. ¹⁶	246	0,452	0,347–0,546	7,595	<0,001	41,47	21,31
Gaubert, dkk. ⁴	80	0,738	0,619–0,824	8,302	<0,001	13,14	19,43
Ma, dkk. ¹⁸	93	0,760	0,658–0,835	9,451	<0,001	15,36	19,80
Pramanik, dkk. ¹⁷	82	0,418	0,221–0,582	3,958	<0,001	13,48	19,50
Qureshi, dkk. ⁹	100	0,215	0,019–0,394	2,147	0,032	16,55	19,96
Fixed effects	601	0,519	0,458–0,576	13,931	<0,001	100,00	100,00
Random effects	601	0,548	0,328–0,711	4,397	<0,001	100,00	100,00

Tabel 3. Uji heterogenitas

Komponen	Nilai
Q	42,1071
DF	4
Significance level	$p < 0,001$
I^2 (inconsistency)	90,50%
IK 95% untuk I^2	80,75 to 95,31



Gambar 2. Forest plot korelasi asam urat dengan skor Gensini

Table 4. Hasil rank correlation dan regression dari funnel plot

Rank Correlation Method		Regression Method	
Nilai p	Rank correlation	Nilai p	Koefisien regresi
0,462	0,735	0,568	0,609

Uji heterogenitas pada penelitian ini didapatkan I^2 sebesar 90,5% dengan $p < 0,001$ (Tabel 3). Hal ini menunjukkan bahwa variasi antar penelitian adalah heterogen (diversifikasi). Heterogenitas dalam penelitian ini disebabkan adanya perbedaan karakteristik partisipan (faktor risiko kardiovaskular termasuk usia, jenis kelamin pria, hipertensi, dislipidemia dan diabetes melitus) maupun perbedaan tipe klinis pasien SKA dari masing-masing studi.

DISKUSI

Hasil telaah sistematis dan meta-analisis ini telah membuktikan adanya korelasi dan komparabilitas kadar asam urat dengan keparahan stenosis arteri koroner (skor Gensini). Sistem penilaian Gensini memberikan bobot pada kedekatan lesi di *left main* arteri koroner disamping tingkat stenosis yang mendapatkan skor maksimum. Skor akhir merupakan cerminan dari keparahan aterosklerosis arteri koroner karena meringkas efek kumulatif semua lesi.²⁰

Hasil telaah sistematis dan meta-analisis didapatkan terdapat variasi antarpelelitian. Terdapat perbedaan rentang usia partisipan dari masing-masing penelitian.

Perbedaan jenis kelamin pria pada masing-masing penelitian juga terlihat pada penelitian Qureshi, dkk.⁹ (100%), Duran, dkk.¹⁶ (82,5%), Gaubert, dkk.⁴ (61,3%), Pramanik, dkk.¹⁷ (61%) dan Ma, dkk.¹⁸ (50,5%). Masing-masing penelitian mencantumkan data karakteristik dasar faktor risiko kardiovaskular termasuk hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia,^{4,9,17} dan merokok.^{4,9,16,17} Namun, pada penelitian lain mengeklusi diabetes melitus^{16,18} ataupun hipertensi¹⁶ dalam penelitiannya. Masing-masing penelitian juga menunjukkan perbedaan persentase tipe klinis pasien SKA baik UAP, NSTEMI, dan STEMI,^{9,16-18} sedangkan satu penelitian lainnya hanya meneliti pasien SKA dengan tipe klinis UAP dan NSTEMI.⁴ Perbedaan karakteristik partisipan yang memiliki faktor risiko kardiovaskular termasuk usia, jenis kelamin pria, hipertensi, dislipidemia ataupun diabetes melitus dan adanya perbedaan tipe klinis pasien SKA dari masing-masing studi, tentunya akan menyebabkan adanya heterogenitas dalam penelitian ini. Peningkatan kadar asam urat berhubungan dengan tipe klinis penyakit arteri koroner¹⁸ dan faktor risiko kardiovaskular.⁷

Hasil telaah sistematis dan meta-analisis yang kami lakukan didapatkan pada pasien-pasien SKA memiliki rata-rata kadar asam urat yang lebih tinggi. Hasil ini sejalan dengan hasil penelitian Fromonot, dkk.²¹ bahwa kadar asam urat serum lebih tinggi pada SKA dibandingkan SKK. Peningkatan kadar asam urat serum dikaitkan dengan efek samping dan mortalitas pada pasien dengan infark miokard akut, serta dengan tingkat keparahan dan mortalitas penyakit arteri koroner akut. Selain itu, peningkatan kadar asam urat serum dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian klinis berikutnya dan mortalitas pada pasien dengan SKK. Peningkatan kadar asam urat serum sedikit saja dari kisaran normal (hiperurisemia), mulai memiliki peningkatan yang signifikan dalam mortalitas jangka pendek pasien dengan STEMI dan mereka yang menjalani *percutaneous coronary intervention* (PCI).⁵ Penelitian Ma, dkk.¹⁸ pada tahun 2016 melaporkan peningkatan kadar asam urat serum berhubungan dengan tipe klinis penyakit arteri koroner. Hasil ini sejalan dengan penelitian Fromonot, dkk.²¹ yang melaporkan bahwa pasien dengan penyakit arteri koroner meningkatkan kadar asam urat serum dibandingkan dengan orang sehat.

Hasil telaah sistematis dan meta-analisis yang kami lakukan didapatkan koefisien korelasi kadar asam urat serum dan keparahan stenosis arteri koroner memiliki hubungan yang sedang dan asosiasi kedua variabel adalah signifikan. Besarnya angka koefisien determinasi (R^2) adalah 0,300 atau sama dengan 30%. Angka ini berarti bahwa variabel kadar asam urat serum secara simultan

berpengaruh terhadap variabel keparahan stenosis arteri koroner sebesar 30%, sedangkan sisanya 70% dipengaruhi oleh variabel lain yang tidak diteliti. Terdapat faktor-faktor risiko aterosklerosis lainnya, baik yang bisa dimodifikasi seperti dislipidemi, merokok, diabetes mellitus/resistensi insulin, hipertensi, penyakit ginjal kronik, sindrom metabolik, inflamasi sistemik, maupun yang tidak dapat dimodifikasi seperti usia, keturunan dan jenis kelamin (laki-laki).^{7,22} Sehingga, kadar asam urat serum dapat dipertimbangkan sebagai faktor risiko aterosklerosis. Meskipun beberapa penelitian mengungkapkan bahwa peningkatan kadar asam urat serum hanya dianggap sebagai respons adaptasi untuk mencoba mencegah aterosklerosis, karena sifat antioksidan dari asam urat.^{5,23}

Asam urat (UA) adalah produk akhir dari metabolisme purin pada manusia dan kera besar. Asam urat bertindak sebagai antioksidan dan menyumbang 50% dari total kapasitas antioksidan cairan biologis pada manusia. Ketika hadir dalam sitoplasma sel atau dalam lingkungan asam/hidrofobik dalam plak aterosklerotik, UA berubah menjadi agen pro-oksidan dan meningkatkan stres oksidatif dan melalui mekanisme ini berpartisipasi dalam patofisiologi penyakit manusia termasuk penyakit kardiovaskular. Meskipun kausalitas dalam hubungan antara UA dan penyakit kardiovaskular tetap tidak terbukti, UA mungkin berpartisipasi dalam patofisiologi penyakit kardiovaskular dengan berfungsi sebagai mekanisme penghambat yang memediasi (mengaktifkan) atau mempotensiasi efek buruk dari faktor risiko kardiovaskular pada jaringan pembuluh darah dan miokardium.

Korelasi asam urat serum dengan keparahan stenosis, dimungkinkan melalui proses patomekanisme adanya SKA menyebabkan iskemia dan nekrosis miokardial akibat stenosis arteri koroner yang parah dan hambatan penyumbatan. Keadaan iskemik ini akan menginduksi terjadinya metabolisme anaerob, yang mengarah pada rendahnya produksi ATP dan kegagalan saluran pertukaran ion yang mengganggu aktivitas enzimatis dalam sitoplasma. Kerusakan mitokondria dan ketidakseimbangan elektrolit dalam keadaan reperfusi meningkatkan stres oksidatif melalui tiga sistem utama, yaitu *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase*, *nitric oxide synthase (NOS)*, dan *xanthine oxidase*.²⁴ Peningkatan sistem *xanthine oksidase* ini selanjutnya akan menginduksi produksi *reactive oxygen species (ROS)* dengan mengoksidasi *hypoxanthine* menjadi *xanthine*, selanjutnya *xanthine* menjadi asam urat, yang pada akhirnya akan terjadi lonjakan metabolit purin dalam sirkulasi yang mengarah pada hiperurisemia.²⁵ Sehingga, hiperurisemia juga telah dipelajari sebagai penanda

prognosis buruk dan peningkatan mortalitas secara umum, komorbiditas lain pada pasien penyakit arteri koroner. Mekanisme peran hiperurisemia dalam patogenesis aterosklerosis pasien SKA dimungkinkan melalui jalur NF-kappaB yang memediasi gangguan endotelium dan disfungsi vaskular yang diinduksi hiperurisemia melalui pengurangan *nitric oxide (NO)* dan ekspresi sitokin pro-inflamasi. Keterkaitan antara NF-kappaB yang teraktivasi, pengurangan NO, respons imun maladaptif, dan disfungsi vaskular memungkinkan pengembangan strategi terapi baru untuk perlindungan penyakit kardiovaskular.^{26s}

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan, di antaranya yaitu sebuah telaah sistematis terbatas hanya pada artikel berbahasa Inggris sebagai kriteria peneliti, sehingga memungkinkan akan terjadi perubahan estimasi *effect size* korelasi apabila memasukkan studi-studi yang berbahasa non-Inggris. Selain itu, peneliti hanya mengandalkan mesin pencari elektronik untuk mencari jenis penelitian yang sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan, sehingga ada kemungkinan beberapa penelitian yang sesuai namun terlewatkan dari pencarian dan tidak dimasukkan dalam meta-analisis ini.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi antara kadar asam urat serum dan tingkat keparahan stenosis arteri koroner pada SKA. Sehingga, kadar asam urat serum dapat dipertimbangkan sebagai faktor risiko aterosklerosis. Namun, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai apakah dengan menurunkan kadar asam urat serum berpengaruh terhadap kejadian aterosklerosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, Torbica A, Lettino M, Petersen SE, et al. European society of cardiology: Cardiovascular disease statistics 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(1):12–85.
2. Chan MY, Du X, Eccleston D, Ma C, Mohanan PP, Ogita M, et al. Acute coronary syndrome in the Asia-Pacific region. *Int J Cardiol*. 2016;202:861–9.
3. Anderson JL, Morrow DA. Acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2017;21:2053–64.
4. Gaubert M, Marlinge M, Alessandrini M, Laine M, Bonello L, Fromonot J, et al. Uric acid levels are associated with endothelial dysfunction and severity of coronary atherosclerosis during a first episode of acute coronary syndrome. *Purinergic Signal*. 2018;14(2):191–9.
5. Larsen TR, Gerke O, Diederichsen ACP, Lambrechtsen J, Steffensen FH, Sand NP, et al. The association between uric acid levels and different clinical manifestations of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2018;29(3):194–203.
6. Xu Q, Zhang M, Abeysekera IR, Wang X. High serum uric acid levels may increase mortality and major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. *Saudi Med J*. 2017;38(6):577–85.
7. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018;484:150–63.

8. Tian TT, Li H, Chen SJ, Wang Q, Tian QW, Zhang BB, et al. Serum uric acid as an independent risk factor for the presence and severity of early-onset coronary artery disease: a case-control study. *Dis Markers*. 2018;2018.
9. Qureshi AE, Hameed S, Noeman A. Relationship of serum uric acid level and angiographic severity of coronary artery disease in male patients with acute coronary syndrome. *Pakistan J Med Sci*. 2013;29(5):1137–42.
10. Lan M, Liu B, He Q. Evaluation of the association between hyperuricemia and coronary artery disease A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(44):e12926
11. Akanda M, Choudhury K, Ali M, Naher S, Islam A, Ali M. Serum uric acid and its association with coronary artery disease. *Cardiovasc J*. 2012;5(1):12–7.
12. Ekici B, Kütük U, Alhan A, Töre HF. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiol Pol*. 2015;73(7):533–8.
13. George J, Kataria SP, Isser HS. The corelation of serum uric acid with risk factors and severity of coronary artery disease (CAD) in acute coronary syndrome. *Int J Contemp Med Surg Radiol*. 2019;4(4):107–12.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
15. Downes MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open*. 2016;6(12): e011458.
16. Duran M, Kalay N, Akpek M, Orscelik O, Elcic D, Ocak A, et al. High levels of serum uric acid predict severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Angiology*. 2012;63(6):448–52.
17. Pramanik S, Mondal K, Dey AK, Mandal PK, Das SK, Momin TW, et al. A study of angiographic severity in patients with coronary artery disease and hyperuricemia. *Asian J Med Sci*. 2015;7(2):1–4.
18. Ma QQ, Yang XJ, Yang NQ, Liu L, Li XD, Zhu K, et al. Study on the levels of uric acid and high-sensitivity C-reactive protein in AC patients and their relationships with the extent of the coronary artery lesion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(20):4211–8.
19. Macaskill P, Walter SD IL. A comparison of methods to detect publication bias for meta-analysis of continuous data. *J Appl Stat*. 2012;12(13):1413–7.
20. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman S Ben. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J*. 1990; 119(6):1262–7.
21. Fromonot J, Deharo L, Cruz-Uribe L, Bissset T, Quilici J, Bonatti S, et al. Adenosine plasma levels correlate with homocysteine and uric acid concentrations in patients with coronary artery disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94(3):272–7.
22. Rafique-konjei M, Atorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and background. *Int J Prev Med*. 2018;5(8):927–46.
23. Wang X, Zhi Y, Geng S, Li H, Liu T, et al. A cross-sectional analysis of the relationship between uric acid and coronary atherosclerosis in patients with suspected coronary artery disease in China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14(1):101.
24. Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai APY, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(4):1650–67.
25. Rabadi MM, Kuo MC, Ghaly T, Rabadi SM, Weber M, Goligorsky MS, et al. Interaction between uric acid and HMGB1 translocation and release from endothelial cells. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2012;302(6):F730–41.
26. Zhen H, Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction. *Biomed Reports*. 2017;7(4):325–30.

PREPARED ARTICLE

3-31-2021

Correlation between Parathyroid Hormone Serum Levels and Abdominal Aortic Calcification in Chronic Hemodialysis Patients at Dr. Mohammad Hoesin Center General Hospital Palembang

M Yusuf Arief Akbar

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang, ariefakbar90@gmail.com

Zulkhair Ali

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

Taufik Indrajaya

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

Novadian Suhaimi

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

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



Ratnasari Devi Medicine Commons

Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

Recommended Citation

~~See also M Yusuf Arief Akbar, Zulkhair Ali, Taufik Indrajaya, Taufik; Suhaimi, Novadian; Devi, SNA Ratnasari; and Bahar, Erial (2021) "Correlation between Parathyroid Hormone Serum Levels and Abdominal Aortic Calcification in Chronic Hemodialysis Patients at Dr. Mohammad Hoesin Center General Hospital Palembang," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 1, Article 4.~~

DOI: 10.7454/jpdi.v8i1.475

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss1/4>

Correlation between Parathyroid Hormone Serum Levels and Abdominal Aortic Calcification in Chronic Hemodialysis Patients at Dr. Mohammad Hoesin Center General Hospital Palembang

Authors

M Yusuf Arief Akbar, Zulkhair Ali, Taufik Indrajaya, Novadian Suhaimi, SNA Ratnasari Devi, and Erial Bahar

Hubungan antara Kadar Serum PTH dengan Kalsifikasi Aorta Abdominal pada Pasien Hemodialisis Kronik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Correlation between Parathyroid Hormone Serum Levels and Abdominal Aortic Calcification in Chronic Hemodialysis Patients at Dr. Mohammad Hoesin Center General Hospital Palembang

M Yusuf Arief Akbar¹, Zulkhair Ali¹, Taufik Indrajaya¹, Novadian Suhaimi¹, SNA Ratnasari Devi², Erial Bahar³

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

²Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

³Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

Korespondensi:

M Yusuf Arief Akbar. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang. Email: ariefakbar90@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Penyakit kardiovaskular adalah penyebab kematian yang paling sering pada pasien penyakit ginjal kronik (PGK). Hal ini dibuktikan dengan ditemukannya kalsifikasi vaskular pada pasien PGK. Proses kalsifikasi vaskular yang terjadi sering dikaitkan dengan kondisi hiperparatiroid sekunder yang merupakan komplikasi dari pasien PGK. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar *parathyroid hormone* (PTH) serum dengan kalsifikasi aorta abdominal pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis (HD).

Metode. Penelitian observasional analitik uji korelasi dengan desain *cross sectional* yang dilakukan di ruang perawatan penyakit dalam RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang dari Juli hingga Desember 2019. Populasi penelitian adalah semua pasien PGK yang telah menjalani HD ≥ 3 bulan dengan usia >18 tahun. Semua pasien dilakukan pemeriksaan kadar serum PTH dan dilakukan pengukuran derajat kalsifikasi aorta abdomen menggunakan lateral lumbar X-ray yang dihitung menggunakan skor Kauppila.

Hasil. Dari 86 pasien HD yang diteliti, terdapat 65 pasien (75,6%) yang mempunyai kadar serum PTH yang tinggi dan 46 pasien (53,5%) yang mempunyai kalsifikasi pada aorta abdomen. Uji korelasi *Spearman* mendapatkan kadar serum PTH mempunyai hubungan dengan skor Kauppila ($p=0,014$, $r=0,264$). Analisis multivariat regresi linear mendapatkan usia ($p<0,001$, $r=0,510$), lama HD ($p=0,020$, $r=0,256$), riwayat hipertensi ($p=0,031$, $r=0,239$) dan kadar fosfat serum ($p=0,011$, $r=0,281$) mempunyai hubungan terhadap skor Kauppila.

Simpulan. Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar serum PTH dengan kalsifikasi aorta abdomen pada pasien HD kronik. Faktor usia, lama HD, hipertensi, dan kadar fosfat serum juga berpengaruh terhadap kejadian kalsifikasi aorta abdomen.

Kata Kunci: Hemodialisis, hiperparatiroid sekunder, skor Kauppila

ABSTRACT

Introduction. Cardiovascular disease is the most common cause of death in patients with chronic kidney disease (CKD). This is evidenced by the finding of vascular calcification in CKD patients. The process of vascular calcification that occurs is often associated with secondary hyperparathyroid conditions that are complications of CKD patients. The aim of this study was to assess the relationship between serum PTH levels and the abdominal aorta calcification (AAC) in CKD patients undergoing hemodialysis (HD).

Methods. This observational analytic study with cross-sectional correlation test was conducted in the internal medicine ward of dr. Mohammad Hoesin Palembang from July to December 2019. Subjects were patients who had undergone HD ≥ 3 months with age ≥ 18 years. All subjects were examined for serum PTH levels and measured the carotid artery wall using doppler ultrasonography and the degree of calcification of the abdominal aorta using a lateral lumbar X-ray which was calculated using the Kauppila score.

Results. There were 86 of HD patients studied, 65 subjects (75.6%) had high serum PTH levels and 46 subjects (53.5%) who had AAC. The Spearman correlation analysis showed that serum PTH levels had a relationship with Kauppila score ($p=0.014$, $r=0.264$). Multivariate linear regression analysis obtained age ($p<0.001$, $r=0.510$), duration of HD ($p=0.020$, $r=0.256$), history of hypertension ($p=0.031$, $r=0.239$) and serum phosphate levels ($p=0.011$, $r=0.281$) had a relationship to the Kauppila score.

Conclusions. There is a significant relationship between serum PTH levels and AAC in chronic HD patients. The presence of

factors including age, duration of HD, hypertension, and serum phosphate levels also affect the incidence of AAC.

Keywords: Hemodialysis, Kauppila score, secondary hyperparathyroidism

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab kematian yang paling sering (sekitar 40-50% kematian) pada pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK) tahap akhir.^{1,2} Berdasarkan data *United States renal data system* (USRDS) tahun 2016, Penyakit kardiovaskular pada pasien PGK tahap akhir yang menjalani hemodialisis (HD) sekitar 70,6%, diikuti *peritoneal dialysis* (PD) sekitar 57,8%, dan transplantasi ginjal sekitar 41,4%.³ Risiko kematian penyakit kardiovaskular pada PGK sering dikaitkan dengan kejadian kalsifikasi vaskular dan kalsifikasi katup atau disebut juga kalsifikasi ekstraskletal. Kalsifikasi vaskular pada PGK terjadi karena gangguan ketidakseimbangan metabolisme mineral dan tulang yang akibat kondisi hiperparatiroid sekunder sehingga menyebabkan proses *bone resorption* dan menimbulkan peningkatan kalsium dan fosfat yang akhirnya akan mengendap pada dinding pembuluh darah.⁴⁻⁷

Kalsifikasi vaskular pada kondisi PGK sangat kompleks dan mempunyai proses patologi yang aktif karena adanya ketidakseimbangan pada promotor dan *inhibitor* kalsifikasi.⁵ Beberapa faktor risiko tradisional seperti usia, hipertensi, dislipidemia, merokok, dan diabetes melitus (DM) telah diketahui mempunyai peran penting terjadinya penyakit kardiovaskular pada PGK. Terdapat juga beberapa faktor risiko non-tradisional antara lain peningkatan kadar *parathyroid hormone* (PTH), peningkatan kadar *fibroblast growth factor-23* (FGF-23), hiperfosfatemia, hiperkalsemia, pemberian vitamin D aktif dosis tinggi, sitokin proinflamasi, stres oksidatif, toksin uremik, lamanya dialisis, dan defisiensi *inhibitor* kalsifikasi.^{5,9,11}

Menurut *guideline kidney disease improving global outcomes* (KDIGO) pemeriksaan lateral lumbar X-ray telah direkomendasikan untuk menilai derajat kalsifikasi vaskular aorta abdominal pada pasien dialisis melalui skor Kauppila. Beberapa penelitian telah melaporkan skor Kauppila mempunyai korelasi yang tinggi terhadap skor yang didapat dari CT.¹² Terdapat juga penelitian mengenai kalsifikasi aorta abdominal yang dilihat pada X-rays yang dapat memprediksi penyakit jantung koroner pada pasien dialisis.¹³ Walaupun demikian, sampai saat ini belum ada publikasi atau data yang meneliti hubungan antara kadar serum PTH dengan derajat kalsifikasi aorta abdominal pada pasien HD kronik khususnya di Indonesia.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar serum PTH dengan derajat

kalsifikasi aorta abdominal pada pasien HD kronik di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang. Berdasarkan hasil penelitian ini, diharapkan kalsifikasi vaskular yang didapat dari pemeriksaan foto lateral lumbar X-ray dapat menjadi prediktor tingginya kadar serum PTH sekaligus juga dapat dijadikan prediktor dalam memprediksi dan mendeteksi dini kejadian penyakit kardiovaskular pada PGK yang menjalani HD.

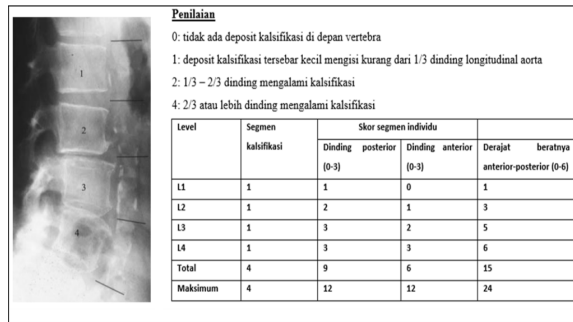
METODE

Penelitian ini merupakan observasional analitik uji korelasi dengan desain *cross-sectional*. Penelitian dilakukan di ruang perawatan penyakit dalam RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang dari Juli 2019 hingga Desember 2019. Subjek adalah semua pasien PGK yang menjalani HD regular (≥ 3 bulan) dan berusia >18 tahun. Sedangkan, pasien yang mempunyai penyakit *multiple myeloma* atau keganasan lain, dan penyakit inflamasi kronik seperti SLE (*systemic lupus erythematosus*), serta penyakit hati (sirosis hati atau hepatoma) dieksklusi dari penelitian ini. Sampel dipilih menggunakan metode *consecutive sampling* dengan jumlah minimal sampel yaitu 86.

Semua pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi selanjutnya dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar serum PTH (normal: 10-65 pg/ml)¹⁴ dan dilakukan pemeriksaan lateral lumbar X-ray. Semua pasien yang telah dilakukan pemeriksaan lateral lumbar X-ray selanjutnya dievaluasi derajat kalsifikasi aorta abdomen dengan menggunakan sistem penilaian semi-kuantitatif berdasarkan skor Kauppila (Gambar 1).¹⁵

Lateral lumbar X-ray dilakukan pada posisi berdiri atau posisi lateral *recumbent* dan lutut sedikit fleksi (untuk pasien yang tidak dapat berdiri) dengan mencakup segmen aorta abdomen baik dinding anterior dan posterior yang berada di depan vertebra L1-L4. Tiap segmen terdiri dari skor 0-3, nilai 0 = tidak ada deposit kalsifikasi di depan vertebra, 1= deposit kalsifikasi $<1/3$ dinding aorta, 2=kalsifikasi $1/3-2/3$ dinding aorta, 3: kalsifikasi $>2/3$ dinding aorta (gambar 1).¹⁵ Nilai minimal skor Kauppila gabungan adalah 0-24. Pasien dikatakan tidak ada kalsifikasi jika skornya 0, kalsifikasi ringan jika skor 1-4, kalsifikasi sedang jika skor 5-12, kalsifikasi berat jika skor diatas 12.¹⁶

Semua data numerik diuji distribusinya memakai uji normalitas Kolmogorov-Smirnov. Data numerik yang terdistribusi normal disajikan dalam bentuk nilai rerata

Gambar 1. Skoring kalsifikasi aorta abdominalis (skor Kauppila)¹⁵

(simpang baku [SB]) dan data yang terdistribusi tidak normal disajikan dalam bentuk median (nilai rentang). Data kategori dinyatakan sebagai frekuensi dan persentase. Untuk menganalisis korelasi kadar serum PTH dengan derajat kalsifikasi aorta abdominal digunakan uji korelasi *Spearman*. Untuk menguji hubungan variabel terikat dengan berbagai variabel perancu digunakan uji analisis bivariat dan multivariat dalam bentuk uji chi-square dan regresi linear multipel. Data diolah dengan menggunakan program pengolahan data statistik SPSS versi 22.

HASIL

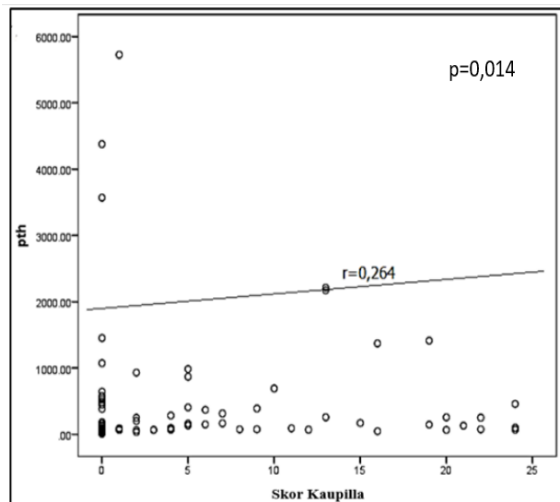
Dalam kurun waktu Juli 2019 – Desember 2019, terdapat sebanyak 86 pasien PGK yang menjalani HD dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini mendapatkan perempuan (58,1%) lebih dominan menjalani HD dibandingkan pada laki-laki (41,9%). Rerata usia didapatkan 50,01 (SB 11,93) tahun dengan usia terendah 18 tahun dan tertinggi 84 tahun. Kelompok usia <65 tahun mempunyai persentase paling tinggi (93%) dibandingkan dengan usia >65 tahun (7%). Karakteristik subjek selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1. Sementara pada kalsifikasi aorta abdomen, penelitian ini mendapatkan kalsifikasi berat mempunyai persentase paling tinggi (18,6%) dibandingkan kalsifikasi ringan (17,4%) dan sedang (17,4%) (Tabel 2).

Hasil analisis korelasi *Spearman's rho* menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara kadar serum PTH dengan skor Kauppila ($p=0,014$ $r=0,264$) (Gambar 2). Pada hasil analisis bivariat (Tabel.3), faktor yang mempunyai pengaruh terhadap kalsifikasi aorta abdomen pada penelitian ini antara lain usia (OR: 0,5 (IK 95% 0,402–0,622), lama HD (OR: 4,87 (IK 95%: 1,902–12,470), indeks massa tubuh (OR: 2,75 (IK 95% 1,096–6,902), riwayat diabetes melitus (DM) (OR: 2,75 (IK 95% 1,069–6,902), fosfat (OR: 7,37 (IK 95% 2,555 – 21,246), dan PTH (OR: 11,73 (IK 95% 3,115–44,157). Sedangkan, berdasarkan hasil analisis multivariat didapatkan faktor usia, lama HD, riwayat hipertensi, dan fosfat ($p<0,05$) yang mempunyai pengaruh terhadap kalsifikasi aorta abdomen (Tabel 4).

Tabel 1. Karakteristik pasien penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis

Karakteristik	Nilai
Usia (tahun), rerata (simpang baku [SB])	50,01 (11,93)
<65 tahun, n (%)	80 (93)
≥65 tahun, n (%)	6 (7)
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	36 (41,9)
Perempuan	50 (58,1)
Status gizi (IMT) (kg/m ²), rerata (SB)	21,92 (3,59)
<i>Underweight</i> , n (%)	13 (15,1)
<i>Normoweight</i> , n (%)	41 (47,7)
<i>Overweight</i> , n (%)	21 (24,4)
Obesitas, n (%)	11 (12,8)
Lama hemodialisis (bulan), median (rentang)	13 (4 - 132)
<12 bulan, n (%)	33 (38,4)
12-36 bulan, n (%)	34 (39,5)
>36 bulan, n (%)	19 (22,1)
Riwayat hipertensi (bulan), median (rentang)	60 (5 - 480)
Tidak ada, n (%)	12 (14)
Ada, n (%)	74 (86)
Riwayat diabete melitus (bulan), median (rentang)	96 (12 - 348)
Tidak ada, n (%)	54 (62,8)
Ada, n (%)	32 (37,2)
LDL (mg/dL), median (rentang)	86,5 (20 – 243)
<70 mg/dL, n (%)	28 (32,6)
≥70 mg/dL, n (%)	58 (67,4)
Albumin (g/dL), median (rentang)	3,5 (1,5 - 4,8)
Rendah, n (%)	35 (40,7)
Normal (3,5-5,5 g/dL), n (%)	51 (59,3)
Kalsium (mg/dL), rerata (SB)	9,22 (0,99)
Rendah, n (%)	22 (25,6)
Normal (8,7-10,2 mg/dL), n (%)	53 (61,6)
Tinggi, n (%)	11 (12,8)
Fosfat (mg/dL), rerata (SB)	5,05 (1,70)
Rendah, n (%)	3 (3,5)
Normal (2,5-4,3 mg/dL), n (%)	24 (27,9)
Tinggi, n (%)	59 (68,6)
PTH (pg/ml), median (rentang)	127,7 (11,3-5726)
Normal (10-65 pg/ml), n (%)	21 (24,4)
Tinggi, n (%)	65 (75,6)

IMT = indeks massa tubuh, LDL= low-density lipoprotein; PTH= parathyroid hormone



Gambar 2. Korelasi antara kadar serum PTH dengan skor Kauppila

Tabel 2. Distribusi kalsifikasi vaskular

Kalsifikasi Vaskular	Nilai
Skor Kauppila, median (rentang)	1 (0-24)
Tidak ada kalsifikasi, n (%)	40 (46,5)
Kalsifikasi ringan (0-4), n (%)	15 (17,4)
Kalsifikasi sedang (5-12), n (%)	15 (17,4)
Kalsifikasi berat (>12), n (%)	16 (18,6)

DISKUSI

Adanya kalsifikasi vaskular pada pasien HD kronis menandakan besarnya risiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular. Pada penelitian ini didapatkan persentase PGK yang menjalani HD lebih banyak pada wanita dibandingkan dengan pria. Hal ini dikarenakan wanita mempunyai faktor risiko terjadinya DM dan obesitas lebih tinggi dibanding pria, penurunan GFR dan peningkatan albuminuria yang lebih tinggi pada wanita, serta adanya peranan hormon estrogen yang penting dalam terjadinya PGK dan hipertensi terutama pada pasien dengan pasca-menopause.^{17,18} Hormon estrogen diketahui mempunyai peranan protektif terhadap ginjal yaitu menurunkan proliferasi sel mesangial, meningkatkan sintesis NO, menurunkan produksi matriks ekstraseluler dan glomerulosklerosis, menurunkan aktivitas sistem renin-angiotensin, dan menurunkan kadar FGF-23.

Penelitian ini hanya mendapatkan enam pasien yang mempunyai usia ≥ 65 tahun, akan tetapi semua pasien tersebut mempunyai kalsifikasi aorta abdomen. Faktor usia merupakan faktor risiko tradisional dalam terjadinya kalsifikasi vaskular. Proses penuaan akan berdampak pada struktur dan fungsi pembuluh darah, antara lain peningkatan deposit matriks ekstraseluler dan penurunan jaringan elastin sehingga akan memicu

Tabel 3. Faktor-faktor yang berhubungan dengan skor Kauppila

Variabel	Skor Kauppila		P
	Terdapat kalsifikasi aorta abdomen (n=46), n (%)	Tidak terdapat kalsifikasi aorta abdomen (n=40), n (%)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	23 (63,9)	13 (36,1)	0,101
Perempuan	23 (46)	27 (54)	
Usia			
< 65 tahun	40 (50)	40 (50)	0,028
> 65 tahun	6 (100)	0 (0)	
Lama hemodialisis			
< 12 bulan	10 (30,3)	23 (69,7)	0,001
> 12 bulan	36 (67,9)	17 (32,1)	
IMT			
IMT <23 kg/m ²	24 (44,4)	30 (55,6)	0,029
IMT >23 kg/m ²	22 (68,8)	10 (31,3)	
Riwayat hipertensi			
Tidak ada	4 (33,3)	8 (66,7)	0,131
Ada	42 (56,8)	32 (43,2)	
Riwayat diabetes melitus			
Tidak ada	24 (44,4)	30 (55,6)	0,029
Ada	22 (68,8)	10 (31,3)	
LDL			
< 70 mg/dL	11 (39,3)	17 (60,7)	0,067
≥ 70 mg/dL	35 (60,3)	23 (39,7)	
Albumin			
Rendah	16 (45,7)	19 (54,3)	0,231
Normal (3,5-5,5 g/dL)	30 (58,8)	21 (41,2)	
Kalsium serum			
Normal	27 (50,9)	26 (49,1)	0,188
Hiperkalsemia	4 (36,4)	7 (63,6)	
Hipokalsemia	15 (68,2)	7 (31,8)	
Fosfat serum			
Hiperfosfatemia	40 (67,8)	19 (32,2)	<0,001
Normo/hipofosfatemia	6 (22,2)	21 (77,8)	
PTH serum			
Tinggi	43 (66,2)	22 (33,8)	<0,001
Normal	3 (14,3)	18 (85,7)	

IMT = indeks massa tubuh, LDL= low-density lipoprotein; PTH= parathyroid hormone

Tabel 4. Analisis multivariat regresi linier tentang faktor yang memengaruhi skor Kauppila

Model	Nilai p	r
Usia (tahun)	<0,001	0,510
Riwayat hipertensi (bulan)	0,031	0,239
Lama hemodialisis (bulan)	0,020	0,256
Fosfat (mg/dl)	0,011	0,281

Uji Regresi Linier, nilai p bermakna jika $p < 0,05$. Kekuatan korelasi sangat lemah jika $r < 0,2$, lemah jika $r = 0,21-0,4$, sedang jika $r = 0,41-0,6$, kuat jika $r = 0,61-0,8$ dan sangat kuat jika $r > 0,8$

peningkatan *glycated* protein dan aktivitas enzim matriks metaloproteinase sehingga terjadi penebalan vaskular dan kekakuan vaskular (*vascular stiffnes*). Sel endotelial dan *vascular smooth muscle cell* (VSMC) juga akan mengalami peningkatan sitokin proinflamasi sehingga terjadinya aterosklerosis.¹⁹

Riwayat hipertensi dan DM juga termasuk faktor risiko tradisional terjadinya kalsifikasi vaskular. Hipertensi sering dikaitkan dengan aterosklerosis dan proses penuaan sehingga patogenesisnya terhadap vaskular pun sama yaitu terjadinya kekakuan vaskular. Pada DM dihubungkan dengan keadaan hiperglikemia yang menyebabkan disfungsi sel endotel vaskular, dan peningkatan *advanced glycation end product* (AGEs). AGEs terlibat dalam pembentukan arterosklerosis dan meningkatkan vasokonstriksi dengan melepaskan endothelin-1 (ET-1) dan menurunkan kadar NO. Selain itu, DM juga diketahui menurunkan kadar vitamin D yang berdampak pada peningkatan kadar PTH dan peningkatan produksi inflamasi seperti *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), bone morphogenetic proteins-2 (BMP-2), stres oksidatif/produksi ROS yang dapat mengubah fenotip VSMC menjadi *osteoblast-like cell* dengan hasil akhirnya terjadi kalsifikasi vaskular.

Lama HD ≥ 12 bulan pada penelitian ini lebih banyak dibandingkan lama HD < 12 bulan dan hampir semuanya mempunyai kalsifikasi aorta abdomen. Lama HD termasuk dalam faktor non-tradisional terjadinya kalsifikasi vaskular pada PGK. Secara teori, HD berkaitan dengan inflamasi. Hal ini ditandai adanya peningkatan C-reaktif protein (CRP) pada pasien HD. Semakin lama pasien menjalani HD semakin sering pula mengalami inflamasi dan semakin besar risiko untuk terjadi kalsifikasi vaskular.²⁰

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 65 pasien (75,6%) mempunyai kadar serum PTH yang tinggi. Hasil analisis korelasi kadar serum PTH dengan kalsifikasi aorta abdomen mempunyai korelasi positif yang bermakna dengan kekuatan korelasi yang lemah. Hal ini menunjukkan semakin tingginya kadar PTH akan berisiko tinggi terjadinya proses kalsifikasi vaskular pada aorta abdomen.

Pada pasien PGK telah diketahui terjadi kondisi hiperparatiroid sekunder yang ditandai dengan peningkatan kadar PTH dalam serum yang kemudian akan merangsang kalsium dan fosfat keluar dari tulang (*bone resorption*). Dengan adanya peningkatan kalsium dan fosfat pada serum, maka akan berdampak pada perubahan fenotip VSMC menjadi *osteoblast like cell*. Adanya perubahan ini akan menghasilkan produksi matriks vesikel berupa kristal hidroksiapatit (kristal kalsium-fosfat)

yang akan mengendap dalam dinding pembuluh darah dan menyebabkan kalsifikasi vaskular.

Pada pasien PGK yang telah mempunyai kadar PTH yang tinggi, sebaiknya dipertimbangkan pemberian obat *calcimimetic* atau dilakukan tindakan paratiroidektomi terutama pada pasien yang telah mempunyai kalsifikasi vaskular yang berat. Adapun indikasi paratiroidektomi pada pasien PGK adalah: 1) pasien yang gagal terapi atau tidak respons setelah diberikan pengobatan > 6 bulan untuk hiperfosfatemia dan hiperkalsemia; 2) PTH > 800 pg/mL; 3) *calciophylaxis* (arteriolopati uremik kalsifikasi) disertai tingginya kadar serum PTH; 4) osteoporosis (T Score $> 2,5$ SD dibawah rata-rata) atau disertai dengan fraktur yang patologis; dan 5) gejala/tanda: pruritus, sakit tulang, kalsifikasi vaskular yang parah, dan miopati.

Korelasi yang lemah dari hubungan PTH dan kalsifikasi aorta abdomen menunjukkan adanya faktor lain yang ikut berperan dalam terjadinya kalsifikasi aorta abdomen selain tingginya kadar PTH. Hasil ini juga sama dengan penelitian Dhakshinamoorthy, dkk.²² yang mendapatkan usia ($p=0,023$, OR:1,09) dan lama HD ($p=0,005$, OR:1,17) menjadi faktor risiko terjadinya kalsifikasi aorta abdomen (AAC) pada pasien PGK yang menjalani HD. Peeters, dkk.²³ juga mendapatkan faktor risiko AAC pada PGK adalah fosfat ($p=0,001$, OR:1,29) dan usia ($p<0,001$, OR:2,53). Biyik, dkk.²⁴ juga mendapatkan faktor risiko AAC adalah usia ($p<0,001$, OR:1,12), DM ($p<0,001$, OR:5,6), dan fosfat ($p=0,021$, OR:1,750).

Penelitian ini mendapatkan beberapa pasien yang mempunyai kalsifikasi aorta abdomen, ternyata mempunyai minimal tiga faktor risiko variabel perancu yang didapat dari hasil analisis multivariat. Sehingga, peneliti menyimpulkan perlu adanya minimal tiga faktor dari variabel perancu seperti usia, lama HD, riwayat hipertensi, dan kadar fosfat yang tinggi untuk terbentuknya kalsifikasi aorta abdomen. Hal ini juga diperkuat dari beberapa pasien yang mempunyai kadar serum PTH yang tinggi tetapi tidak terjadi kalsifikasi vaskular atau kalsifikasi yang diperoleh hanya derajat ringan, dan pasien tersebut hanya mempunyai 2 atau 1 faktor risiko variabel perancu yang didapat dari hasil analisis multivariat. Selain itu, perlu dipikirkan adanya faktor *inhibitor* kalsifikasi yang ikut berperan dalam mencegah terjadinya kalsifikasi vaskular. Dengan demikian, diperlukan penelitian lebih lanjut.

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan, di antaranya penelitian bersifat *cross-sectional* dengan tempat yang diteliti hanya satu rumah sakit sehingga hanya menggambarkan populasi rumah sakit yang diteliti. Selain itu, tidak meratanya jumlah kelompok beberapa variabel dan adanya distribusi yang tidak normal, sehingga pada

penelitian ini tidak dapat dilakukan uji parametrik standar yang dapat memengaruhi hasil analisis dalam bentuk nilai asosiasi, signifikan perbedaan, serta interval kepercayaan.

SIMPULAN

Penelitian ini mendapatkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar serum PTH yang tinggi dengan kejadian kalsifikasi aorta abdomen namun kekuatannya lemah sehingga pemeriksaan foto lateral lumbal X-ray dalam menilai tingginya derajat kalsifikasi vaskular tidak dapat memprediksi tingginya kadar PTH dalam serum. Adapun faktor tradisional seperti usia dan hipertensi, serta faktor non-tradisional seperti kadar fosfat yang tinggi dan lamanya HD juga mempunyai pengaruh yang besar terhadap kejadian kalsifikasi vaskular pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Neves KR, Gracioli FG, Dos Reis, Gracioli RG, Neves CL, Magalhaes AO, et al. Vascular calcification: contributed of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int.* 2007;71:1262-70.
2. Kraus MA, Kalra PA, Hunter J, Menoyo J, Stankus N. The prevalence of vascular calcification in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: cross-sectional observational study. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(3):84-96.
3. US Renal Data System. Cardiovascular disease in patients with ESRD in USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the united states [Internet]. 2018 [updated, 2018; cited April 13th, 2019]. Available from: <https://adr.usrds.org/>
4. Schoppet M, Shroff RC, Hoffbauer LC, Shanahan CM. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: what's circulating? *Kidney Int.* 2008;73(4):384-90.
5. Costa AF, Barufaldi F, Silveira M, Santos V, Menezes P. Association of PTH and carotid thickness in patients with chronic kidney failure and secondary hyperparathyroidism. *J Bras Nefrol.* 2014;36(3):315-9.
6. Goettsch C, Iwata H, Aikawa E. Parathyroid Hormone – a critical bridge between bone metabolism and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(7):1333-5.
7. Silver J, Naveh MT. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(11):641-9.
8. Palit S, Kendrick J. Vascular calcification in chronic kidney disease: role of disordered mineral metabolism. *Curr Pharm Des.* 2014;20(37):5829-33.
9. Disthabanchong S. Vascular calcification in chronic kidney disease: pathogenesis and clinical implication. *World J Nephrol.* 2012;1(2):43-53.
10. Yamada S, Giachelli CM. Vascular calcification in CKD-MBD: roles for phosphate, FGF-23, and Klotho. *Bone.* 2017;100:87-93.
11. Giachelli CM. The Emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 2009;75:890-7.
12. Disthabanchong S, Boongird. Role of different imaging modalities of vascular calcification in predicting outcomes in chronic kidney disease. *World J Nephrol.* 2017;6(3):100-10.
13. Novo S, Corrado E, Novo G, Dell'oglio S. Association of carotid atherosclerosis with coronary artery disease: comparison between carotid ultrasonography and coronary angiography in patients with chest pain. *G Ital Cardiol (Rome).* 2012;13(2):118-23.
14. Lofrese JJ, Basit H, Lappin SL. Physiology, parathyroid [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 [cited April 13th 2019]. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482510/>
15. Honkanen E, Kauppila L, Wikström B, Rensma PL, Krzesinski J-M, Aasarod K, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):4009-15.
16. Kobayashi K, Ando K, Seki T, Hamada T, Ishiguro N, Hasegawa Y, et al. Carotid artery plaque screening using abdominal aortic calcification on lumbar radiographs. *PLoS ONE.* 2019;14(1):e0209175.
17. Goldberg I, Krause I. The role of gender in chronic kidney disease. *EMJ.* 2016;1(2):58-64.
18. Margaret KY, Lyles CR, Bent-Shaw LA, Young BA. Risk factor, age and sex differences in chronic kidney disease prevalence in a diabetic cohort: the pathway study. *Am J Nephrol.* 2012;36:245-51.
19. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal aging: cause and consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:407-20
20. Blagg CR. Long-term complication of Hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2001;12:487-93.
21. Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of renal disease. *Perm J.* 2016;20(3):15-127.
22. Dhakshinamoorthy J, Elumalai RP, Dev B, Hemamalini AJ, Sai PMV, Periasamy S. Assessment of abdominal aortic calcification in predialysis chronic kidney disease and maintenance hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017;28(6):1338-48.
23. Peeters MJ, Van den Brand JA, Van Zuilen AD, Koster Y, Bots ML, Vervloet MG, et al. Abdominal aortic calcification in patients with CKD. *J Nephrol.* 2017;30(1):109-18.
24. Biyik Z, Selcuk NY, Tonbul HZ, Anil M, Uyar M. Assessment of abdominal aortic calcification at different stages of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(12):2061-8.

3-31-2021

Correlation of Haemoglobin Platelet Ratio (HPR) and LeukocytePlatelet Ratio (LPR) with SYNTAX-2 Score in STEMI Patients

Muhammad Ikhsan

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

Sally Aman Nasution

Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, sanasution@yahoo.com

Andhika Rachman

Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Muhadi Muhadi

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

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Ikhsan, Muhammad; Nasution, Sally Aman; Rachman, Andhika; and Muhadi, Muhadi (2021) "Correlation of Haemoglobin Platelet Ratio (HPR) and LeukocytePlatelet Ratio (LPR) with SYNTAX-2 Score in STEMI Patients," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 1, Article 5.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i1.537

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss1/5>

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

Korelasi Rasio Hemoglobin Platelet dan Rasio Leukosit Platelet terhadap Skor SYNTAX-2 pada Pasien Infark Miokard Akut dengan ST-Elevasi

Correlation of Haemoglobin Platelet Ratio (HPR) and Leukocyte Platelet Ratio (LPR) with SYNTAX-2 Score in STEMI Patients

Muhammad Ikhsan¹, Sally Aman Nasution², Andhika Rachman³, Muhadi²

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

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

³Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Sally Aman Nasution, Divisi Kardiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Diponegoro no.71, Jakarta 10430. Email: sanasution@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Berbagai penelitian telah melakukan analisis hubungan dan nilai prediksi antara berbagai penanda inflamasi dengan luaran klinis pasien infark miokard akut dengan ST elevasi (IMA-STE). Namun, pemeriksaan yang cukup mahal maupun ketersediaan di fasilitas kesehatan menjadi kendala untuk dilakukan pemeriksaan penanda inflamasi tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan melihat apakah parameter hematologi sederhana dalam hal ini rasio hemoglobin platelet (RHP) dan rasio leukosit platelet (RPL) yang juga terlibat dalam patofisiologi SKA berkorelasi dengan skor synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX-2) sebagai prediktor luaran klinis dan mortalitas pada pasien IMA-STE.

Metode. Penelitian potong lintang pada pasien IMA-STE yang dirawat di ICCU RSCM kurun waktu Januari 2016 – Oktober 2020. Data dianalisis dengan uji korelasi antara RHP maupun RLP dengan skor SYNTAX-2.

Hasil. Terdapat 114 subjek dalam penelitian ini, dengan rerata usia 53,87 tahun dan sebagian besar adalah pria (86,8%). Tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara RHP maupun RLP dengan skor SYNTAX-2. Dari analisis sub-grup, didapatkan korelasi positif sedang antara RHP dengan skor SYNTAX-2 ($r = 0,587$; $p = 0,005$) dan korelasi positif kuat antara RLP dengan skor SYNTAX-2 ($r = 0,606$; $p = 0,004$) pada subjek dengan indeks massa tubuh (IMT) normal. Adapun hasil tambahan didapatkan korelasi negatif kuat antara rasio neutrofil limfosit (RNL) dengan skor SYNTAX-2 ($r = -0,738$; $p = 0,0037$) dan korelasi negatif sangat kuat antara rasio platelet limfosit (RPL) dengan skor SYNTAX-2 ($r = -0,857$; $p = 0,007$) pada IMT *underweight*.

Simpulan. Tidak didapatkan korelasi antara RHP maupun RLP dengan skor SYNTAX-2.

Kata Kunci: Infark miokard akut, ST elevasi, rasio hemoglobin platelet, rasio leukosit platelet, SYNTAX-2

ABSTRACT

Introduction. Various studies have concluded the association between various markers of inflammation with the clinical outcome in STEMI patients. However, most of these markers are quite expensive and not available in healthcare facilities. Hence, we aim to study the correlation between haemoglobin platelet ratio (HPR) and leucocyte platelet ratio (RPL) and the clinical outcomes of STEMI patients.

Methods. This is a cross-sectional study performed in adult patients with STEMI who were hospitalized in Intensive Coronary Care Unit Cipto Mangunkusumo Hospital between January 2016 and October 2020. The data was analyzed by testing the correlation between HPR and LPR with SYNTAX-2 score.

Results. There were 114 subjects in this study, with a mean age was 53.87 years and dominated by male (86.8%). We found no correlation between HPR and LPR with SYNTAX-2 Score. From the sub-group analysis, there was a moderate positive correlation between HPR and SYNTAX-2 score ($r = 0.587$; $p = 0.005$) and a strong positive correlation between LPR and SYNTAX-2 score ($r = 0.606$; $p = 0.004$) in subjects with normal body mass index (BMI). Additional results obtained a strong negative correlation between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) with SYNTAX-2 score ($r = -0.738$; $p = 0.0037$) and a very strong negative correlation between platelet lymphocyte ratio (PLR) with SYNTAX-2 score ($r = -0.857$; $p = 0.007$) in subjects with low BMI.

Conclusion. There is no correlation between HPR and LPR with SYNTAX-2 Score.

Keywords: Hemoglobin platelet ratio, leukocyte platelet ratio, STEMI, SYNTAX-2

PENDAHULUAN

Penyakit kardioserebrovaskular merupakan penyebab utama kematian nomor satu di seluruh dunia. Berdasarkan data World Health Organization (WHO), 17,9 juta orang meninggal akibat penyakit kardioserebrovaskular pada tahun 2016, mewakili 31% dari jumlah seluruh kematian, yang 85% di antaranya akibat sindroma koroner akut (SKA) dan stroke. Data memperlihatkan lebih dari 75% kematian ini terjadi di negara-negara berkembang kategori pendapatan menengah.¹⁻³ Adapun di Indonesia, riset kesehatan dasar (RISKESDAS) tahun 2018 menyatakan prevalensi penyakit jantung pada penduduk semua umur mencapai 1,5% dari total jumlah penduduk, dan PJK merupakan penyebab kematian nomor satu dari seluruh penyakit kardioserebrovaskular.⁴ Menurut laporan Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan (BPJS), pembiayaan penyakit jantung menempati urutan pertama dalam pembiayaan kasus katastrofik di tahun 2018 yang menghabiskan 10,5 triliun rupiah atau 52% dari jumlah total pembiayaan kasus katastrofik.⁴

Infark miokard akut dengan ST-elevasi (IMA-STE) merupakan salah satu dari spektrum klinis SKA selain angina pectoris tidak stabil dan infark miokard akut tanpa ST-Elevasi dengan proporsi kasus mencapai 36-37% dari seluruh kasus SKA.^{6,7} Studi-studi terbaru menyatakan terdapat kecenderungan penurunan angka mortalitas akut dan jangka panjang pasien IMA-STE seiring dengan kemajuan terapi reperfusi, tindakan intervensi koroner perkutan primer, obat anti trombotik mutakhir, dan prevensi sekunder. Namun, angka mortalitas saat ini masih substansial, yang mana angka mortalitas di rumah sakit negara-negara Eropa berkisar 4 hingga 12% dengan angka mortalitas 1 tahun yang berkisar 10%.³ Studencan, dkk.⁸ melaporkan data mortalitas pasien IMA-STE di rumah sakit berdasarkan studi kohort di Slovakia yaitu mencapai 5,99%, setelah 30 hari 10,7%, mortalitas 1 tahun 14,6%, dan setelah 2 tahun mencapai 17,6%.^{3,8}

Skor SYNTAX-2 merupakan pengembangan dari skor sebelumnya yang mengintegrasikan SYNTAX-1 dengan beberapa parameter klinis yaitu usia, jenis kelamin, nilai bersihan kreatinin, nilai fraksi ejeksi dari ekokardiografi, ada tidaknya keterlibatan *left main*, penyakit paru obstruksi kronik (PPOK), dan penyakit arteri perifer (PAP). Skor ini terbukti dapat memprediksi mortalitas pada pasien yang menjalani intervensi koroner perkutan.^{10,12} Selain itu, studi kohort retrospektif pada sejumlah pasien IMA-STE yang menjalani intervensi koroner perkutan primer oleh Alvarez, dkk.¹³ membuktikan bahwa skor SYNTAX-2 adalah prediktor yang independen dan kuat berkaitan dengan

major adverse cardiovascular event (MACE), kejadian gagal jantung, dan kematian oleh semua penyebab selama periode tindak lanjut. Beberapa studi juga melaporkan bahwa SYNTAX-2 dapat memprediksi kejadian mortalitas di rumah sakit, luaran klinis, dan juga mortalitas setelah 1 dan 2 tahun lebih baik dibandingkan skor SYNTAX sebelumnya.¹⁴⁻¹⁶

Aterosklerosis merupakan suatu proses inflamasi yang dapat terjadi secara lokal maupun sistemik, yang diinisiasi oleh aktivasi sistem imun dan melibatkan komponen lipid. Proses inflamasi memegang peranan penting dalam proses inisiasi, progresivitas, dan destabilisasi dari plak aterosklerotik yang menjadi titik awal pencetus SKA. Beberapa penanda inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), *C-reactive protein* (CRP), *matrix metalloproteinase* (MMP), *lipoprotein-associated phospholipase A2* (Lp-PLA2) dan homosistein telah teridentifikasi sebagai prediktor independen terhadap luaran klinis pada pasien SKA. Namun, penanda-penanda tersebut tidak diperiksa secara rutin karena relatif mahal, belum terstandarisasi, dan tidak tersedia luas di fasilitas kesehatan.^{18,19}

Dari studi-studi terdahulu, beberapa parameter hematologi sederhana dan lebih terjangkau terbukti memiliki nilai prognostik pada kasus stroke, PJK, gagal jantung, hipertensi sistemik, dan fibrilasi atrium. Hitung leukosit total (HLT) dan derivatnya (neutrofil, monosit, limfosit, dan eosinofil) diketahui dapat memprediksi luaran klinis PJK. Hampir semua komponen seluler dalam darah, termasuk HLT, hemoglobin, dan platelet berperan dalam patogenesis aterosklerosis. Penanda-penanda ini tidak hanya berperan pada PJK asimtomatik, namun juga mampu memprediksi angka rekurensi dan kematian akibat PJK.²⁰⁻²³

Berdasarkan uraian yang telah dijabarkan, peneliti ingin melihat apakah parameter hematologi rutin yang lebih sederhana dan terjangkau luas, yaitu komponen hemoglobin, leukosit, dan platelet (rasio hemoglobin-platelet [RHP] dan rasio leukosit-platelet [RLP]), dan telah diteliti sebelumnya pada pasien dengan keganasan tertentu, dapat menjadi *surrogate* parameter inflamasi dikorelasikan dengan skor SYNTAX-2 yang terbukti dapat memprediksi luaran klinis dan mortalitas kasus IMA-STE.

METODE

Penelitian ini merupakan studi potong lintang yang dilakukan di *intensive coronary care unit* (ICCU) pelayanan jantung terpadu (PJT) Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM), laboratorium kateterisasi PJT RSCM, dan instalasi rekam medis RSCM berdasarkan riwayat pasien selama

bulan Januari 2016 sampai Oktober 2020. Sampel penelitian dipilih dengan metode *consecutive sampling* dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien dengan usia lebih dari 18 tahun dengan diagnosis IMA-STE yang mendapat perawatan di ICCU RSCM pada kurun waktu tersebut. Sementara itu, kriteria eksklusi sampel pada penelitian ini meliputi pasien dengan riwayat operasi bedah pintas koroner atau pemasangan stent sebelumnya, pasien dengan penyakit infeksi dan mendapatkan antibiotik atau dalam kondisi sepsis sebelum ditegakkan diagnosis IMA-STE, pasien dengan penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik (LES), *idiopathic thrombocytopenia purpura* (ITP), *autoimmune hemolytic anemia* (AIHA), *rheumatoid arthritis*, atau skleroderma dengan atau tanpa terapi steroid, pasien dengan kondisi *immunocompromised* seperti TB paru aktif maupun HIV, pasien dengan penyakit hati kronik seperti hepatitis B, hepatitis C, maupun sirrhosis hati, pasien dengan kelainan darah seperti anemia aplastik, sindroma mielodisplastik, leukemia, atau polisitemia vera, pasien dengan penyakit keganasan darah maupun tumor solid, dan data di dalam status yang tidak lengkap.

Subjek penelitian diambil dengan melihat rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Data yang dikumpulkan mencakup karakteristik sampel dan gambaran klinis, data pemeriksaan penunjang yaitu RHP dan RLP yang didapat saat pasien admisi ke rumah sakit, laboratorium, dan hasil ekokardiografi. Selanjutnya dilakukan penghitungan skor SYNTAX-2 yang mencakup komponen usia, jenis kelamin, bersihan kreatinin, fraksi ejeksi dari ekokardiografi, ada tidaknya keterlibatan *left main*, serta ada tidaknya penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan penyakit arteri perifer (PAP) yang diintegrasikan dengan pembacaan ulang video angiografi koroner pasien dengan kalkulator www.syntaxscore.com dan telah ditelaah ulang berdasarkan ahli kardiologi intervensi. Pada variabel yang diteliti dilakukan uji korelasi menggunakan SPSS 20.0. Faktor perancu terhadap skor SYNTAX-2 yaitu hipertensi, diabetes, dislipidemia dan merokok dapat diabaikan karena penelitian ini merupakan uji korelasi yang tidak mencari hubungan sebab akibat. Penelitian ini telah mendapat izin etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor KET-/271/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2020.

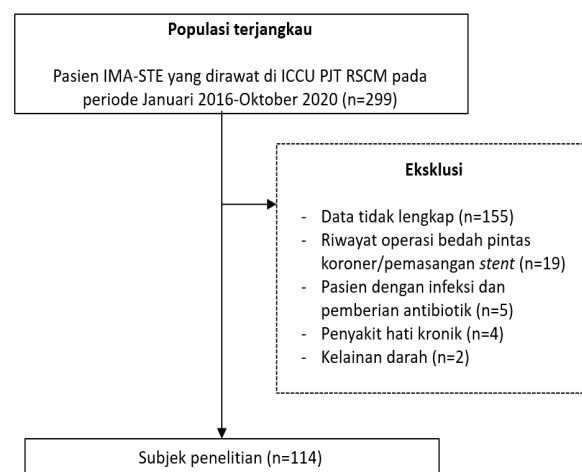
HASIL

Dalam kurun waktu penelitian, didapatkan 299 subjek IMA-STE yang dirawat. Berdasarkan penelusuran lanjutan, didapatkan data tidak lengkap pada 155 subjek,

19 subjek memiliki riwayat operasi bedah pintas koroner maupun pemasangan stent koroner sebelumnya, 5 subjek dengan infeksi aktif dan sudah dalam pemberian antibiotik, 4 subjek dengan penyakit hati kronik, dan 2 subjek dengan kelainan darah, sehingga didapatkan total subjek sebanyak 114 (Gambar 1).

Rerata usia subjek penelitian yaitu 53,87 tahun dan sebagian besar adalah pria (86,8%). Faktor risiko tradisional penyakit jantung koroner yang ditemukan yaitu merokok (72,8%), dislipidemia (58,8%), hipertensi (50,9%), dan diabetes melitus sebanyak 35,1%. Adapun proporsi indeks massa tubuh (IMT) didominasi oleh *overweight*-obesitas I (IMT 25-29,9 kg/m²) yaitu sebanyak 64% (Tabel 1).

Dari uji korelasi antara parameter RHP, RNL, RPL, dan RLP dengan skor SYNTAX-1 maupun SYNTAX-2, tidak didapatkan korelasi yang kuat maupun bermakna (Tabel 2). Setelah dilakukan analisis sub-grup yang dibagi berdasarkan usia (<60 tahun dan ≥60 tahun) serta ada tidaknya faktor risiko koroner klasik (riwayat penyakit keluarga/hipertensi/diabetes melitus/dislipidemia/merokok) dan stratifikasi IMT berdasarkan referensi, didapatkan korelasi negatif kuat antara RNL dan RPL dengan skor SYNTAX-2 pada subjek yang *underweight*. Adapun pada subjek dengan IMT normal, didapatkan korelasi positif sedang antara RHP dengan skor SYNTAX-2 dan korelasi positif kuat antara RLP dengan skor SYNTAX-2. Pada subjek dengan obesitas II, didapatkan korelasi positif sedang antara RHP dan skor SYNTAX-1 dan korelasi positif kuat antara RLP dan skor SYNTAX-1. Sedangkan RNL memiliki korelasi positif kuat dengan skor SYNTAX-2 pada subjek dengan obesitas II. Sedangkan analisis sub-grup berdasarkan pembagian usia, serta faktor risiko koroner klasik (riwayat penyakit keluarga, hipertensi, diabetes melitus, dan dislipidemia) tidak memberikan korelasi yang bermakna (Tabel 3).



Gambar 1. Alur pemilihan subjek penelitian

Tabel 1. Karakteristik klinis dan demografis subjek penelitian

Karakteristik	N= 114
Usia, (tahun), rerata (IK 95%)	53,87 (51,87-55,75)
Jenis kelamin, n (%)	
Pria	99 (86,8)
Wanita	15 (13,2)
Frekuensi nadi (per menit), median (rentang)	81 (38-135)
Berat badan (kg), median (rentang)	65,5 (33-112)
Tinggi badan (cm), median (rentang)	165 (135-182)
IMT (kg/m ²), median (rentang)	24,81 (15,79-38,95)
Underweight (<18,5 kg/m ²), n (%)	8 (7)
Normal (18,5-22,9 kg/m ²), n (%)	21 (18,4)
Overweight-Obesitas I (23-29,9 kg/m ²), n (%)	73 (64)
Obesitas II (≥30 kg/m ²), n (%)	12 (10,5)
TDS (mmHg), median (rentang)	120 (60-180)
TDD (mmHg), median (rentang)	79 (40-120)
Riwayat keluarga PJK, n (%)	25 (21,9)
Hipertensi	58 (50,9)
Diabetes melitus tipe 2	40 (35,1)
Dislipidemia	67 (58,8)
Merokok	83 (72,8)
RHP, median (rentang)	0,56 (0,14-1,1)
RNL, median (rentang)	5,11 (0,61-30,3)
RPL, median (rentang)	128,45 (32,97-382,78)
RLP, median (rentang)	48,54 (22,22-172,99)
SYNTAX-1, median (rentang)	22,5 (5-53)
SYNTAX-2, median (rentang)	28,85 (8,6-61,4)

IMT= indeks massa tubuh; TDS= tekanan darah sistolik; TDD= tekanan darah diastolik; RHP=rasio hemoglobin platelet; RNL=rasio neutrofil limfosit; RPL=rasio platelet limfosit; RLP=rasio leukosit platelet

Tabel 2. Korelasi parameter hematologi dan skor SYNTAX

Korelasi	Skor SYNTAX-1	Skor SYNTAX-2
RHP (r; p)	0,114 ; 0,229	0,004 ; 0,966
RNL (r; p)	-0,126 ; 0,181	0,198 ; 0,034
RPL (r; p)	-0,135 ; 0,151	0,16 ; 0,089
RLP (r; p)	0,034 ; 0,723	0,057 ; 0,548

RHP=rasio hemoglobin platelet; RNL=rasio neutrofil limfosit; RPL=rasio platelet limfosit; RLP=rasio leukosit platelet

DISKUSI

Dari penelitian ini didapatkan rerata usia subjek 53,87 tahun, dengan usia termuda 27 tahun dan usia tertua 86 tahun (Tabel 1). Data RISKESDAS 2018 di Indonesia menunjukkan prevalensi penyakit jantung berdasarkan diagnosis dokter meningkat seiring pertambahan usia, yaitu 2,4% pada usia 45-54 tahun, 3,9% pada usia 55-64 tahun, 4,6% pada usia 65-74 tahun dan tertinggi 4,7% pada usia ≥ 75 tahun.⁴ Sedangkan, suatu studi oleh Ralapanawa, dkk.²⁴ di Srilangka menunjukkan rerata usia pada IMA-STE yaitu 59,2 (simpang baku [SB] 11,2) tahun.²⁴ Data di Inggris Raya juga memperlihatkan pola yang sama yaitu peningkatan prevalensi dari infark miokard baik pada pria maupun wanita seiring pertambahan usia.

Subjek pada penelitian ini lebih banyak pria (86,8%) dibandingkan wanita yang hanya 13,2% (Tabel 1). Loyeau, dkk.²⁵ pada tahun 2018 melakukan studi register terhadap 28.249 subjek dengan IMA-STE dari tahun 2002-2014,

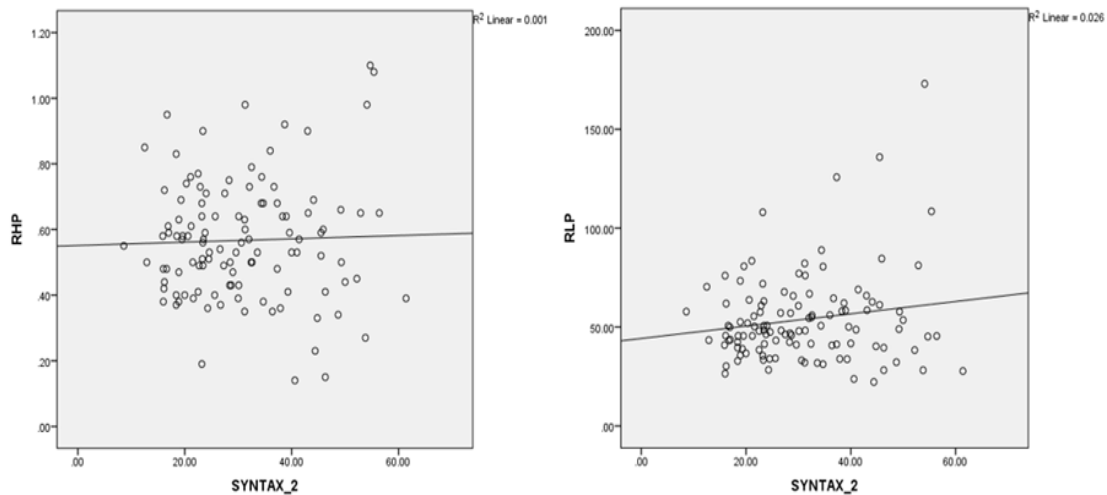
dan 77% subjek adalah pria. Telah diketahui bahwa jenis kelamin pria itu sendiri merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular, meskipun mekanisme yang mendasari belum diketahui secara pasti. Dari suatu studi berbasis populasi yaitu studi *ONTARGET* dan *TRANSCEND* yang melibatkan 31.000 pasien (9.378 wanita dan 22.168 pria) yang diikuti selama 56 bulan, menunjukkan bahwa wanita memiliki risiko 20% lebih rendah dibandingkan dengan pria untuk timbulnya kejadian kardiovaskular mayor.²⁶

Tujuan utama penelitian ini adalah mengetahui ada tidaknya korelasi antara RHP dan RLP dengan skor SYNTAX-2 pada pasien IMA-STE. Dari hasil penelitian ini, tidak didapatkan korelasi antara RHP dengan skor SYNTAX-1 atau skor SYNTAX-2 maupun antara RLP dengan skor SYNTAX-1 atau skor SYNTAX-2 (Tabel 2).

Berdasarkan penelusuran kepustakaan, RHP telah diteliti sebagai salah satu parameter inflamasi, dan terbukti berhubungan dengan kesintasan pada kasus-kasus keganasan seperti karsinoma sel renal, karsinoma buli, dan karsinoma kolorektal. Mekanisme yang mendasari hal ini adalah adanya kondisi anemia dan trombositosis yang didapatkan pada pasien dengan keganasan, sehingga nilai RHP yang rendah berhubungan dengan prognostik yang lebih buruk.²⁷⁻²⁹ Adapun prognostik nilai RHP belum pernah diteliti apakah memiliki terhadap penyakit kardiovaskular, khususnya SKA. Pada sebagian besar pasien dengan penyakit jantung, anemia akibat penyakit kronik seringkali ditemukan. Anemia penyakit kronik berhubungan dengan aktivasi sistem imun akut maupun kronik, yang dikenal sebagai anemia akibat inflamasi.

Pelepasan dari sitokin pro inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNFα, TGFβ, IFNγ yang terjadi saat tercetusnya SKA akan menyebabkan beberapa hal, yaitu pemendekan waktu paruh dari eritrosit, penurunan kadar zat besi untuk proses hemopoiesis, dan penurunan produksi eritropoietin. Shahi, dkk.³⁰ telah melakukan evaluasi keterlibatan sitokin pro-inflamasi baik pada pasien SKA maupun PJK stabil, dengan kesimpulan ekspresi dari IL-6, TNFα, dan IL-10 secara signifikan lebih tinggi pada pasien SKA dibandingkan dengan pasien PJK stabil.

Adapun peningkatan risiko kejadian SKA pada pasien dengan anemia diduga berhubungan dengan kadar *high molecular-weight* adiponektin yang rendah, dan diketahui adiponektin memiliki efek anti-aterosklerotik dan menurunkan ekspresi dari sitokin pro-inflamasi.^{31,32} Selain itu, studi yang dilakukan oleh Hong, dkk.³³ berupaya mencari keterkaitan anemia dengan progresivitas dari proses aterosklerosis dan hubungannya dengan ketidakstabilan plak di koroner. Dari studi ini didapatkan



Gambar 2. Grafik korelasi antara RHP maupun RLP dengan skor SYNTAX-2. RHP=rasio hemoglobin platelet; RLP=rasio leukosit platelet

Tabel 3. Korelasi parameter hematologi dan skor SYNTAX dengan indeks massa tubuh

Korelasi	Underweight (n= 7)		Normal (n= 21)		Overweight – Obesitas I (n= 73)		Obesitas II (n= 12)	
	SYNTAX-1	SYNTAX-2	SYNTAX-1	SYNTAX-2	SYNTAX-1	SYNTAX-2	SYNTAX-1	SYNTAX-2
RHP (r; p)	-0,571; 0,139	0,381; 0,352	0,358; 0,111	0,587; 0,005	0,03; 0,803	-0,136; 0,251	0,582; 0,047	0,084; 0,795
RNL (r; p)	0,071; 0,867	-0,738; 0,037	-0,261; 0,254	0,3; 0,186	-0,163; 0,169	0,153; 0,196	0,154; 0,633	0,636; 0,026
RPL (r; p)	0,071; 0,867	-0,857; 0,007	-0,351; 0,119	-0,325; 0,151	-0,061; 0,606	0,251; 0,032	-0,301; 0,342	0,49; 0,106
RLP (r; p)	-0,571; 0,139	0,143; 0,736	0,179; 0,438	0,606; 0,004	-0,108; 0,364	-0,094; 0,428	0,658; 0,02	0,165; 0,609

RHP=rasio hemoglobin platelet; RNL=rasio neutrofil limfosit; RPL=rasio platelet limfosit; RLP=rasio leukosit platelet.

hasil bahwa pasien SKA dengan anemia memiliki komponen *necrotic core*, *dense calcium*, dan *thin-cap fibroatheroma* yang lebih dominan dibandingkan dengan pasien yang tidak anemia; nilai hemoglobin awal terbukti berkorelasi non-linear dengan peningkatan komponen *necrotic core* dan *dense calcium*; serta anemia merupakan prediktor independen untuk terbentuknya *thin-cap fibroatheroma* pada pasien SKA.³³

Diketahui pada kondisi SKA dan IMA-STE berkaitan dengan peningkatan *juvenile platelet*, merefleksikan kondisi *turnover platelet* yang berperan pada patofisiologi SKA.³⁴ GATA-2, yang merupakan faktor transkripsi pada proses hematopoiesis dari sel progenitor, diekspresikan secara berlebih pada kondisi peningkatan sitokin IL-6 sehingga terjadi peningkatan produksi platelet dan terhambatnya diferensiasi dari eritrosit.²⁹

Hipotesis yang peneliti susun berdasarkan studi kepustakaan, yaitu nilai RHP yang berkorelasi negatif dengan peningkatan skor SYNTAX-2 pada pasien IMA-STE tidak terbukti dari penelitian ini. Hal ini diperkirakan akibat subjek penelitian dengan IMA-STE tidak memiliki awitan gejala yang sama, sehingga kinetika dari parameter hematologi yang diambil pada saat subjek datang ke RS amat bervariasi. Selain itu, mekanisme respons anti-inflamasi setiap orang berbeda-beda pada pasien IMA-

STE, sehingga luaran akhir yaitu derajat perubahan parameter hematologi dapat berbeda-beda satu sama lain. Pada studi ini, peneliti juga tidak memperhitungkan status hidrasi subjek, yang dapat memengaruhi nilai hemoglobin maupun hematokrit. Adapun berbagai faktor perancu seperti pasien-pasien dengan thalassemia minor di Indonesia juga tidak masuk dalam kriteria eksklusi.

Peneliti selanjutnya melakukan analisis sub-grup dari variabel-variabel yang diteliti berdasarkan pembagian usia (< atau ≥ 60 tahun), ada tidaknya riwayat penyakit jantung koroner di keluarga, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, kebiasaan merokok, serta indeks massa tubuh (*underweight*, normal, *overweight*–obesitas I, obesitas II). Pada variabel RHP, didapatkan korelasi positif sedang dengan skor SYNTAX-2 pada subjek dengan IMT normal dan dengan skor SYNTAX-1 pada subjek dengan obesitas II. Hal ini memang bertolak belakang dengan hipotesis yang peneliti ajukan dari berbagai literatur kepustakaan. Dengan temuan adanya korelasi positif RHP dengan skor SYNTAX-1 maupun SYNTAX-2, timbul pertanyaan baru apakah hemoglobin yang tinggi berkaitan dengan mortalitas terkait IMA-STE yang dalam hal ini diwakili oleh skor SYNTAX. Eritrositosis maupun hematokrit yang tinggi dapat meningkatkan viskositas darah, yang berdampak peningkatan dari resistensi

pembuluh koroner, menurunkan laju aliran darah, dan predisposisi dari kejadian trombotik. Belum diketahui secara pasti, mengapa subjek dengan kebiasaan merokok dan/atau dislipidemia yang mendominasi pada penelitian ini tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara RHP dan RLP dengan skor SYNTAX-2. Berdasarkan penelusuran kepustakaan, peneliti belum mendapatkan dasar teori dan hubungan yang konsisten antara kondisi merokok dan/atau dislipidemia dengan perubahan parameter hematologi.

Studi yang dilakukan oleh Liu, dkk.³⁵ tahun 2016 menilai hubungan antara nilai hemoglobin awal dengan mortalitas satu tahun pada pasien dengan IMA-STE, melaporkan bahwa kondisi eritrositosis (Hb pria ≥ 16 ; Hb wanita ≥ 15) berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas satu tahun setelah dilakukan analisis sub-grup dan penyesuaian faktor perancu. Sedangkan, Greenberg, dkk.³⁶ membuktikan pada subjek dengan nilai hematokrit $>47\%$ pada pria dan $>46\%$ pada wanita berkaitan dengan peningkatan mortalitas jangka-pendek pada pasien IMA-STE, meskipun tidak sekuat kondisi anemia sebagai prediktor mortalitas pada pasien IMA-STE.

Rasio leukosit platelet didapatkan memiliki korelasi positif kuat dengan skor SYNTAX-2 pada subjek dengan IMT normal dan dengan skor SYNTAX-1 pada subjek dengan obesitas II (Tabel 3). Leukosit memiliki peranan penting dalam patofisiologi SKA, terutama terhadap instabilitas plak aterosklerotik. Pada fase inisial, leukosit (makrofag dan sel-T) yang berada di *lipid core* plak aterosklerotik akan teraktivasi akibat jejas pada endotel, sehingga memicu produksi sitokin pro-inflamasi yang berakhir dengan pembentukan formasi trombus.^{37,38}

Adapun studi oleh Sabatine, dkk.³⁷ menyimpulkan bahwa peningkatan leukosit merupakan faktor risiko mortalitas yang relevan dalam 30 hari dan 6 bulan pasca kejadian SKA. Selain leukosit, platelet dilaporkan juga berperan pada patogenesis SKA melalui jalur aktivasi inflamasi. Platelet yang teraktivasi menginisiasi adhesi dari leukosit-platelet dan adhesi dengan berbagai sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan progresivitas dari proses aterosclerosis. Interaksi dari leukosit-platelet berperan pada proses rekrutmen leukosit lain pada lokasi ruptur plak, dan hal ini berpengaruh terhadap derajat keparahan maupun prognosis dari SKA.³⁸

Rasio leukosit platelet merupakan parameter baru yang pernah diteliti oleh Abdulhadi, dkk.³⁹ Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa peningkatan RLP berhubungan dengan kejadian mortalitas di rumah sakit pada pasien yang membutuhkan *left ventricular assist devices* (LVAD) dan *right ventricular impella assist devices* (RV impella).³⁹

Pada subjek dengan obesitas didapatkan baik RHP maupun RLP tidak memiliki korelasi dengan skor SYNTAX-2 (Tabel 3). Hal ini dapat didasari oleh beberapa studi yang membuktikan bahwa obesitas berkorelasi positif dengan peningkatan nilai hemoglobin/hematokrit, leukosit, dan platelet, sehingga tidak didapatkan kecenderungan kemaknaan ke arah tertentu baik RHP maupun RLP.

Studi yang dikerjakan oleh Rocco, dkk.⁴⁰ tahun 2014 pada populasi Italia Timur-Utara menunjukkan terdapat hubungan yang sejalan antara IMT terhadap hemoglobin, hematokrit, dan eritrosit yang dipengaruhi oleh distribusi lemak abdominal dan penanda resistensi insulin. Kondisi resistensi insulin dan hiperinsulinemia sekunder memiliki efek langsung terhadap peningkatan hemoglobin/hematokrit, karena insulin dan eritropoietin memiliki efek sinergistik dalam menstimulasi proliferasi koloni eritroid. Adapun kondisi sebaliknya dapat terjadi, yaitu viskositas darah yang tinggi pada subjek dengan peningkatan hemoglobin/hematokrit dapat menghambat kinerja insulin melalui mekanisme berkurangnya aliran darah pada organ-organ target insulin.⁴⁰

Sedangkan, Furuncuoglu, dkk.⁴¹ pada tahun 2016 melakukan studi retrospektif pada subjek dengan obesitas dan dilihat berbagai parameter hematologinya. Hasil studi tersebut menunjukkan terdapat korelasi positif yang amat kuat ($p < 0,01$) antara IMT dengan nilai leukosit maupun platelet.⁴¹ Hal ini berkaitan dengan hipotesis bahwa obesitas merupakan kondisi inflamasi kronik derajat rendah yang salah satu luarannya adalah perubahan dari profil hematologi.⁴² Hasil kedua penelitian tersebut dapat menjelaskan pada subjek dengan IMT normal, nilai dari hemoglobin, leukosit, maupun platelet tidak memiliki kecenderungan peningkatan ke arah yang sama, sehingga setelah diterjemahkan ke dalam bentuk rasio baik RHP maupun RLP didapatkan korelasi yang bermakna dengan skor SYNTAX-2.^{40,41}

Dari penelitian ini, didapatkan hasil tambahan yaitu RHP berkorelasi positif sedang dengan skor SYNTAX-1 dan RLP berkorelasi positif kuat dengan skor SYNTAX-1 pada subjek dengan obesitas II. Seperti yang telah diketahui, skor SYNTAX merupakan perangkat yang digunakan untuk stratifikasi kompleksitas kelainan anatomi koroner dari hasil angiografi. Skor ini awalnya dikembangkan oleh kelompok *Thorax Center, Erasmus Medical Center* Belanda yang dipimpin oleh Prof. Patrick Serruys. Skor SYNTAX merupakan diferensiator yang dapat memprediksi luaran klinis pada pasien yang menjalani intervensi koroner perkutan. Pada pasien dengan skor SYNTAX yang tinggi akan memiliki risiko yang lebih tinggi dan juga sebaliknya. Berdasarkan publikasi oleh Serruys, dkk.¹⁷, skor SYNTAX

dapat dibagi menjadi tiga *tertile*, yaitu kelompok dengan skor rendah 0-22, menengah 23-32, dan tinggi ≥ 33 . Skor yang tinggi merupakan indikator dari kondisi yang lebih kompleks dan risiko yang lebih besar untuk dilakukan intervensi koroner perkutan. Belum diketahui secara pasti hal yang mendasari adanya korelasi antara parameter RHP dan RLP dengan skor SYNTAX-1 pada subjek dengan obesitas.

Suatu studi yang dilakukan Gregory, dkk.⁴³ di tahun 2017 mendapati bahwa tidak terdapat hubungan antara pasien obesitas ($IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$) dengan derajat keparahan hasil angiografi koroner menggunakan *Duke jeopardy score* (DJS) ataupun dengan mortalitas satu tahun oleh karena semua penyebab setelah dilakukan penyesuaian variabel perancu. Studi lainnya menyimpulkan bahwa pada subjek dengan obesitas berkorelasi negatif dengan DJS yang diambil dari data angiografi koroner, yang berarti prediksi nilai prognostik mortalitas satu tahun subjek yang obesitas lebih baik dibandingkan dengan yang non-obesitas, dan sejalan dengan konsep "*obesity paradox*".

Hasil tambahan lain pada penelitian ini yaitu adanya korelasi negatif yang kuat antara RNL maupun RPL dengan skor SYNTAX-2 pada subjek yang *underweight* (Tabel 3). Berdasarkan studi literatur, RNL merupakan suatu parameter inflamasi yang terbukti dari telaah sistematis dan meta-analisis, bahwa peningkatan nilainya berhubungan dengan kejadian penyakit jantung koroner, SKA, *stroke*, mortalitas akibat kejadian kardiovaskular, maupun dengan derajat kompleksitas dari penyempitan arteri koroner.^{23,44} Begitu juga dengan RPL, telaah sistematis maupun meta-analisis membuktikan bahwa peningkatan nilainya merupakan prediktor mortalitas oleh semua penyebab dan kejadian kardiovaskular, serta prediktor independen terhadap peningkatan skor SYNTAX pada subjek dengan SKA.^{22,45} Temuan dari penelitian ini berbanding terbalik dengan hasil berbagai studi yang telah dikemukakan, yaitu penurunan nilai RNL maupun RPL berkorelasi kuat dengan peningkatan skor SYNTAX-2 pada subjek yang *underweight*.

Obesitas merupakan faktor risiko yang telah diketahui berkaitan dengan penyakit kardiovaskular, sedangkan kondisi *underweight* ($IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$) telah ditelaah oleh beberapa studi yang mencari ada tidaknya hubungan dengan penyakit kardiovaskular. Park, dkk.⁴⁶ pada tahun 2013 melakukan studi potong lintang terhadap 491.773 orang dewasa di Amerika Serikat untuk menilai apakah kondisi *underweight* merupakan faktor risiko independen dari penyakit kardiovaskular di populasi. Hasil dari studi ini menyimpulkan bahwa kondisi *underweight* merupakan faktor risiko independen dari kejadian *stroke*,

infark miokard, dan angina/PJK terutama pada usia di bawah 40 tahun. Sedangkan Bucholz, dkk.⁴⁷ di tahun 2015 melakukan studi pada subjek ≥ 65 tahun, mendapatkan hasil bahwa *underweight* merupakan faktor risiko penting terhadap mortalitas pasca SKA, independen terhadap faktor perancu seperti komorbid, kondisi ringkih, dan status nutrisi dari penanda laboratorium.

Terdapat beberapa mekanisme yang diduga menjelaskan hal ini. Pertama, pasien dengan *underweight* memiliki cadangan faali dan adiposa yang rendah, sehingga lebih rentan untuk terjadi penurunan kondisi kesehatan bila terkena penyakit. Pasien dengan SKA mengalami peningkatan kebutuhan kardiometabolik akibat aktivasi neurohormonal dan jalur inflamasi. Selain itu, hospitalisasi akibat SKA pada pasien *underweight* dapat menyebabkan penurunan berat badan lebih lanjut, sehingga lebih rentan terjadi infeksi, komplikasi, dan re-hospitalisasi. Setelah mengalami kondisi ini, sangat mungkin pasien tidak akan pernah lagi mencapai ke kondisi kesehatan awal disertai peningkatan risiko mortalitas jangka panjang.⁴⁸

Dari hasil penelitian ini, yang menarik adalah penurunan dari nilai RNL maupun RPL berkorelasi kuat dengan peningkatan skor SYNTAX-2 pada pasien dengan *underweight*. Dari suatu studi oleh Takele, dkk.⁴⁹, memperlihatkan pada subjek dengan malnutrisi ($IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$), didapatkan kondisi *low-density* neutrofil yang menyebabkan disfungsi dari respons imun.⁴⁹ Penelitian studi retrospektif oleh Furuncuoglu, dkk.⁴¹ di tahun 2016, melihat asosiasi antara obesitas dengan RNL, RPL dan parameter hematologi lainnya. Didapatkan hasil bahwa IMT berkorelasi sangat kuat secara linear ($p < 0,01$) dengan nilai leukosit total, neutrofil, maupun platelet, dan IMT berkorelasi kuat secara linear ($p < 0,05$) dengan nilai limfosit. Hasil studi tersebut dapat menjelaskan dari temuan penelitian ini, bahwa meskipun nilai neutrofil, platelet, dan limfosit diperkirakan sama-sama turun pada pasien *underweight*, nilai penurunan dari neutrofil dan platelet yang jauh lebih signifikan ($p < 0,01$) dibandingkan dengan nilai limfosit ($p < 0,05$) dapat menjelaskan nilai RNL dan RPL yang menurun pada subjek penelitian dengan *underweight*.

Kelebihan penelitian ini adalah sepanjang penelusuran kepustakaan yang telah dilakukan, ini merupakan penelitian pertama yang menilai korelasi antara RHP dan RLP dengan skor SYNTAX-2 pada pasien IMA-STE. Keterbatasan penelitian ini berkaitan dengan menggunakan data sekunder berupa penelusuran rekam medik adalah kelengkapan dan keandalan data tergantung dari status yang diisikan oleh dokter yang berbeda-beda. Selain itu, oleh karena penelitian ini adalah uji korelasi,

belum dapat disimpulkan apakah antar variabel yang diteliti memiliki hubungan kausalitas.

SIMPULAN

Dari penelitian ini, disimpulkan tidak didapatkan korelasi antara RHP maupun RLP dengan skor SYNTAX-2 pada pasien IMA-STE. Namun, pasien dengan IMA-STE yang memiliki indeks massa tubuh normal disarankan untuk dilakukan penghitungan nilai RHP dan RLP pada saat admisi ke rumah sakit untuk melihat keterkaitan dengan prognosis jangka panjang. Penelitian lanjutan masih diperlukan untuk mencari hubungan kausalitas antara RHP dan RLP dengan prognosis pasien IMA-STE sebagai penanda inflamasi akut, yaitu dengan studi prospektif yang dihubungkan dengan mortalitas atau *major adverse cardiovascular event*.

DAFTAR PUSTAKA

- WHO. Cardiovascular diseases fact sheets [Internet]. Geneva: WHO [cited 2020 Jan 26]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:56–66.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39:119–77.
- Wibowo B. US-ASEAN round table discussion of cardiovascular. In: national program in providing better intervention cardiology services : challenges and priorities. Jakarta; 2019.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2231–64.
- Vogel B, Claessen BE, Arnold SV, Chan D, Cohen DJ, Giannitsis E, et al. ST-segment elevation myocardial infarction. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5:1–20.
- Dharma S, Andriantoro H, Dakota I, Purnawan I, Pratama V, Isnaniyah H, et al. Organisation of reperfusion therapy for STEMI in a developing country. *Open Hear*. 2015;2:e000240.
- Studenčan M, Kovář F, Hricák V, Kurray P, Goncalvesová E, Šimková I, et al. Two-year survival of STEMI patients in Slovakia. An analysis of the SLOVak registry of Acute Coronary Syndromes (SLOVAKS). *Cor Vasa*. 2014;56:3–9.
- Reimold FR, Levy MS. SYNTAX II in the “real world” – A practical approach to coronary risk-stratification. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92:48–9.
- Yang H, Zhang L, Xu CH. Use of the SYNTAX score II to predict mortality in interventional cardiology. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14043.
- Islam S, Rahman A, Chowdhury AW, Ahmed M, Karmakar KK. SYNTAX score on procedural outcome among patient undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Bangladesh Heart J*. 2017;34:5–10.
- Kurniawan E, Ding FH, Zhang Q, Yang ZK, Hu J, Shen WF, et al. Predictive value of SYNTAX score II for clinical outcomes in octogenarian undergoing percutaneous coronary intervention. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13:733–9.
- Cid Alvarez AB, Gomez-Peña F, Redondo-Dieguez A, Avila A, López D, Sanmartín X, et al. Prognostic impact of the SYNTAX score II in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis of a four-year all-comers registry. *EuroIntervention*. 2019;15:e796–803.
- Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, Karakoyun S, Artaç İ, İliş D, et al. Comparison of SYNTAX score II efficacy with SYNTAX score and TIMI risk score for predicting in-hospital and long-term mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34:1165–75.
- Escaned J, Collet C, Ryan N, De Maria GL, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J*. 2017;38:3124–34.
- Song Y, Gao Z, Tang X, Ma Y, Jiang P, Xu J, et al. Usefulness of the SYNTAX score II to validate 2-year outcomes in patients with complex coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: A large single-center study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2018;92:40–7.
- Farooq V, Van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: Development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013;381:639–50.
- Sun XP, Li J, Zhu WW, Li DB, Chen H, Li HW, et al. Impact of Platelet-to-Lymphocyte Ratio on Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*. 2017;68:346–53.
- Acet H, Ertaş F, Bilik MZ, Akil MA, Özyurtlu F, Aydın M, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio and thrombolysis in myocardial infarction risk score in patients with ST elevation acute myocardial infarction before primary coronary intervention. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2015;11:126–35.
- Madjid M, Fatemi O. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: In-depth review and update. *Texas Heart Inst J*. 2013;40:17–29.
- Kounis NG, Soufras GD, Tsigkas G, Hahalis G. White blood cell counts, leukocyte ratios, and eosinophils as inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Clin Appl Thromb*. 2015;21:139–43.
- Li H, Zhou Y, Ma Y, Han S, Zhou L. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol*. 2017;75:666–73.
- Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2703518.
- Ralapanawa U, Kumarasiri PVR, Jayawickreme KP, Kumarihamy P, Wijeratne Y, Ekanayake M, et al. Epidemiology and risk factors of patients with types of acute coronary syndrome presenting to a tertiary care hospital in Sri Lanka. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:1–9.
- Loyeau A, Benamer H, Bataille S, Tepper S, Boche T, Lamhaut L, et al. Evolution of ST-elevation acute myocardial infarction prevalence by gender assessed age pyramid analysis—The Piramyd Study. *J Clin Med*. 2018;7:509.
- Kappert K, Böhm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: Analysis of the telmisartan randomized assessment study in ACE-intolerant subjects with cardiovascular disease (TRANSCEND) and the ongoing telmisartan alone and in combination. *Circulation*. 2012;126:934–41.
- Mo C ju, Hu Z jian, Qin S zi, Chen H ping, Huang L, Li S, et al. Diagnostic value of platelet-lymphocyte ratio and hemoglobin-platelet ratio in patients with rectal cancer. *J Clin Lab Anal*. 2020;34:1–7.
- Hu Z, Tan S, Chen S, Qin S, Chen H, Qin S, et al. Diagnostic value of hematological parameters platelet to lymphocyte ratio and hemoglobin to platelet ratio in patients with colon cancer. *Clin Chim Acta*. 2020;501:48–52.
- Tang G, Zhen Y, Xie W, Wang Y, Chen F, Qin C, et al. Preoperative hemoglobin-platelet ratio can significantly predict progression and mortality outcomes in patients with T1G3 bladder cancer undergoing transurethral resection of bladder tumor. *Oncotarget*. 2018;9:18627–36.
- Al Shahi H, Shimada K, Miyauchi K, Yoshihara T, Sai E, Shiozawa T, et al. Elevated circulating levels of inflammatory markers in patients with acute coronary syndrome. *Int J Vasc Med*. 2015;2015.

31. Yanai H, Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: Mechanisms and perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1–25.
32. Kaiafa G, Kanellos I, Savopoulos C, Kakaletsis N, Giannakoulas G, Hatzitolios AI. Is anemia a new cardiovascular risk factor? *Int J Cardiol.* 2015;186:117–24.
33. Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, Song JA, Kim DH, Lee KH, et al. Relation between anemia and vulnerable coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome: Virtual histology-intravascular ultrasound analysis. *J Korean Med Sci.* 2012;27:370–6.
34. Ibrahim H, Kleiman NS. Platelet pathophysiology, pharmacology, and function in coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2017;28:614–23.
35. Liu CW, Liao PC, Chen KC, Hsu JC, Li AH, Tu CM, et al. Baseline hemoglobin levels associated with one-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Acta Cardiol Sin.* 2016;32:656–66.
36. Greenberg G, Assali A, Vaknin-Assa H, Brosh D, Teplitzky I, Fuchs S, et al. Hematocrit Level as a marker of outcome in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;105:435–40.
37. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiewicz J. The role of hematological indices in patients with acute coronary syndrome. *Dis Markers.* 2017;2017:3041565.
38. Dehghani MR, Rezaei Y, Taghipour-Sani L. White blood cell count to mean platelet volume ratio as a novel non-invasive marker predicting long-term outcomes in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Cardiol J.* 2015;22:437–45.
39. Abdulhadi B, Naranjo M, Krishnamoorthy P, Rangaswami J. White Blood Cell Count To Platelet Ratio: A Novel Biomarker For Predicting Outcomes in Patients On Circulatory Support Devices. *Am Coll Cardiol.* 2018;71:810.
40. Rocco B, Cappelliari G, Semolic A, Enrico C, Mario I, Roberta S, et al. The association between hematological parameters and insulin resistance is modified by body mass index- results from the North-East Italy MoMa population study. *PLoS One.* 2014;9:1–9.
41. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: A retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:1300–6.
42. Ellulu MS, Patimah I, Khaza H, Rahmat A, Abed Y, Sci AM. Obesity and inflammation : the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2016;851–63.
43. Gregory AB, Lester KK, Gregory DM, Twells LK, Midodzi WK, Pearce NJ. The relationship between body mass index and the severity of coronary artery disease in patients referred for coronary angiography. *Cardiol Res Pract.* 2017;2017:5481671.
44. Li X, Ji Y, Kang J, Fang N. Association between blood neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease Evidence from 17 observational studies involving 7017 cases. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:1–9.
45. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, Duran M, Ergun G, Acikgoz SK, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2014;114:972–8.
46. Park D, Lee JH, Han S. Underweight: another risk factor for cardiovascular disease? *Medicine (Baltimore).* 2017;96(48):e8769.
47. Buchholz EM, Krumholz HA, Krumholz HM. Underweight, markers of cachexia, and mortality in acute myocardial infarction: a prospective cohort study of elderly medicare beneficiaries. *PLoS Med.* 2016;13:1–18.
48. Su W, Wang M, Zhu J, Li W, Ding X, Chen H, et al. Underweight predicts greater risk of cardiac mortality post acute myocardial infarction. *Int Heart J.* 2020;61:658–64.
49. Takele Y, Adem E, Getahun M, Tajebe F, Kiflie A, Hailu A, et al. Malnutrition in healthy individuals results in increased mixed cytokine profiles, altered neutrophil subsets and function. *PLoS One.* 2016;11:1–18.

3-31-2021

The Pattern of Microorganism on Adult Acute Leukemia Patients During Bacterial Surveillance and Febrile Neutropenia at Cipto Mangunkusumo Hospital

Lugyanti Sukrisman

Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, lugyanti@gmail.com

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Sukrisman, Lugyanti (2021) "The Pattern of Microorganism on Adult Acute Leukemia Patients During Bacterial Surveillance and Febrile Neutropenia at Cipto Mangunkusumo Hospital," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 1, Article 6.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i1.548

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss1/6>

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

Isolat Bakteri pada Surveilans Bakterial dan Demam Neutropenia pada Pasien Leukemia Akut Dewasa di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

The Pattern of Microorganism on Adult Acute Leukemia Patients During Bacterial Surveillance and Febrile Neutropenia at Cipto Mangunkusumo Hospital

Lugyanti Sukrisman

Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo

Korespondensi:

Lugyanti Sukrisman. Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo. Jln Diponegoro No. 71, Jakarta 10430. Email: lugyanti@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Kemoterapi intensif pada pasien leukemia akut akan menyebabkan neutropenia berat dan infeksi (demam neutropenia) dengan angka kematian yang tinggi. Ketersediaan data mengenai organisme patogen penyebab sangat penting dalam menentukan pilihan terapi antibiotik empirik dan umumnya diperoleh dari surveilans bakterial. Penelitian ini bertujuan untuk menilai patogen bakteri pada pasien leukemia akut yang menjalani kemoterapi di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) agar dapat memberikan informasi dalam kebijakan antimikrobal di rumah sakit.

Metode. Penelitian retrospektif dari data surveilans bakterial pada pasien leukemia akut yang menjalani kemoterapi selama tahun 2008-2010 di ruang isolasi (lantai 8) Gedung A Rawat Inap Terpadu RSCM. Data isolat surveilans didapatkan dari hasil kultur dari feses, usap hidung-tenggorok, prepusium, dan lokasi lain (urin, sputum, kulit-sesuai indikasi) pada pasien leukemia akut sebelum dan saat kemoterapi intensif. Kultur darah diambil pada saat pasien mengalami demam saat demam neutropenia, diambil dari kateter vena sentral dan darah tepi menggunakan Bactec®. Prosedur kultur lain (swab, urine, feses) dilakukan sesuai protokol baku kultur bakteri di laboratorium. Pengambilan darah/spesimen dilakukan oleh perawat ruang isolasi menggunakan prosedur baku yang telah ditetapkan dan proses kultur dilakukan di divisi mikrobiologi Departemen Patologi Klinik RSCM.

Hasil. Terdapat 1.127 isolat pasien leukemia akut (*acute myeloid leukemia* – AML atau *acute lymphocytic leukemia* – ALL) yang dapat dianalisis. Bakteri gram positif secara signifikan lebih tinggi dibandingkan bakteri gram negatif pada saluran nafas (514 dari 675 isolat; 76,1%) dan kultur darah selama demam neutropenia (*Staphylococcus epidermidis* dan *Streptococcus anhemolyticus* – 81 dari 103 isolat; 78,7%). Terkait surveilans bakteri pada usus, hanya 8 dari 45 isolat *E. coli* pada feses yang dapat dianalisis untuk sensitivitas terhadap siprofloksasin/kotrimoksazol dan 37 isolat lainnya sensitif terhadap antimikrobal lain yang tidak digunakan untuk dekontaminasi usus pada AML/ALL. Pola sensitivitas dari isolat lainnya tidak dapat dianalisis terhadap antibiotik yang sesuai pedoman tata laksana demam neutropenia di rumah sakit karena banyaknya jenis antibiotik yang diujikan.

Simpulan. Dari 1.127 isolat pada pasien leukemia akut yang menjalani kemoterapi intensif di RSCM, didapatkan bahwa bakteri gram positif merupakan yang paling banyak ditemukan pada surveilans saluran napas dan kultur darah selama demam neutropenia.

Kata Kunci: Demam neutropenia, kemoterapi intensif, kultur bakteri, leukemia akut

ABSTRACT

Introduction. The standard intensive chemotherapy in acute leukemia patients will cause severe neutropenia and infection (febrile neutropenia) with high fatality rate. The availability of accurate data on causative pathogens is essential to the appropriate selection of empirical therapy and usually obtained from bacterial surveillance. This study was intended to evaluate bacterial pathogens found on surveillance and during febrile neutropenia in acute leukemia patients undergoing chemotherapy at Cipto Mangunkusumo Hospital and to provide information for antimicrobial policy in the hospital.

Methods. A retrospective study from data of bacterial surveillance of acute leukemia patients undergoing chemotherapy during 2008-2010 in isolation room for acute leukemia patients at 8th floor of 'Gedung A' Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. The isolates for surveillance data were obtained from cultures from feces culture, nasal and throat swab, preputium swab and other sites (urine, sputum, skin infection - as indicated) from acute leukemia patients before and during intensive

chemotherapy. Blood sample for blood culture was collected from central venous catheter and peripheral veins using Bactec® during febrile neutropenia, and the other specimens (swab, urine, feces cultures) were collected according to the standard laboratory procedure. All specimens were collected by nurses in isolation room and bacterial cultures were performed at microbiology division of Clinical Pathology Department Cipto Mangunkusumo Hospital.

Results. There were 1,127 isolates of acute leukemia patients (acute myeloid leukemia - AML or acute lymphocytic leukemia - ALL) that could be analyzed. Gram positive bacteria was significantly higher than gram negative bacteria from all cultures, from respiratory tract (514 out of 675 isolates; 76.1%) and blood culture (*Staphylococcus epidermidis* and *Streptococcus anhemolyticus* – 81 out of 103 isolates; 78.7%). Regarding bacterial surveillance in colon, only 8 out of 45 *E. coli* isolates from feces can be analyzed for sensitivity to ciprofloxacin/cotrimoxazole and the other 37 isolates were sensitive to other antimicrobials that not commonly used for gut decontamination in acute leukemia. The sensitivity pattern of the other isolates could not be analyzed to the antibiotics recommended for the management of febrile neutropenia due to wide range of antibiotics tested.

Conclusion. From 1,127 isolates found among acute leukemia patients undergoing intensive chemotherapy at Cipto Mangunkusumo Hospital, it was found that gram positive was the most common bacteria found on upper respiratory tract from bacterial surveillance and from blood culture during febrile neutropenia.

Keywords: Acute leukemia, bacterial surveillance, febrile neutropenia, intensive chemotherapy

PENDAHULUAN

Leukemia akut, khususnya leukemia myeloid akut (*acute myeloid leukemia*/AML) merupakan keganasan hematologi dengan angka kesintasan hanya sebesar 26,6% untuk seluruh subtipe. Tanpa terapi aktif, pasien umumnya hanya memiliki harapan hidup dalam hitungan bulan, dan dapat lebih singkat lagi jika pasien datang dengan hitung leukosit yang tinggi.¹

Kemoterapi standar untuk AML adalah daunorubisin dan sitarabin (D3A7) sebagai terapi induksi dan sitarabin dosis tinggi sebagai terapi pada fase konsolidasi, dengan atau tanpa diikuti dengan transplantasi sel punca hematopoietik (*hematopoietic stem cell transplantation* – HSCT),^{1,2} dengan neutropenia berat dan infeksi sebagai komplikasi yang tersering. Beberapa regimen kemoterapi ALL seperti *hyper-CVAD* juga dapat menyebabkan neutropenia berat. Walaupun sejak tahun 2017 telah banyak obat-obat baru dalam tata laksana terapi leukemia akut seperti *venetoclax* yang menarget *B-cell lymphoma* 2 dan *midostaurin* yang menarget FLT3 pada AML^{1,3}, kemoterapi standar masih banyak digunakan di berbagai negara, termasuk Indonesia.

Demam yang terjadi saat neutropenia, atau demam neutropenia, merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien kanker dengan neutropenia. Kejadian sepsis berat and syok sepsis pada demam neutropenia diperkirakan masing-masing sebesar 20-30% dan 5-10%.⁴ Sepsis merupakan penyebab kematian utama pada pasien kanker dengan neutropenia yang dirawat di ICU.⁵ Infeksi yang berhubungan dengan demam neutropenia tidak hanya berhubungan dengan mortalitas yang tinggi, tetapi juga lama perawatan yang panjang dan biaya yang besar.⁶⁻⁸ Terlebih angka kejadian demam neutropenia yang tinggi yaitu mencapai 96% pada pasien yang mendapatkan kemoterapi agresif selama fase induksi, dengan angka respons lengkap (*complete response rate*) pertama (pasca

induksi) sebesar 90%.⁹ Untuk itu, pemberian antibiotik empirik dengan segera sangatlah penting. Selain itu, ketersediaan data yang akurat tentang organisme patogen kausatif juga penting dalam menentukan terapi empirik untuk menurunkan angka kematian dan mencapai tujuan pengobatan.⁶

Surveilans bakterial merupakan prosedur yang rutin untuk setiap pasien dengan leukemia akut sebelum menjalani kemoterapi agresif. Tujuan dari pemeriksaan ini adalah untuk mendapatkan data mengenai patogen komensal yang dapat membantu menuntun klinisi (ahli hematologi) untuk memberikan terapi antimikroba yang tepat ketika pasien mengalami demam neutropenia. Kebijakan ini didasarkan pada data yang menunjukkan bahwa penyebab infeksi yang tersering pada pasien dengan leukemia akut adalah patogen komensal, mengingat pasien dirawat di ruangan isolasi atau ruangan tekanan negatif dan tidak berkontak langsung dengan pasien lain yang dirawat di rumah sakit dengan penyakit infeksi.¹⁰

Sejak tahun 2008, ruangan isolasi untuk leukemia akut di RSCM pindah ke gedung baru yaitu Gedung Rawat Inap Terpadu A atau Gedung A. Kebijakan terapi antibiotika di RSCM diatur dalam tim yang tergabung dalam 'Program Pengendalian Resistensi Antimikroba' (PPRA) yang terdiri dari dokter konsultan tropik-infeksi dewasa dan anak yang ditunjuk oleh direksi rumah sakit untuk mengendalikan pemakaian antibiotik di rumah sakit. Penelitian ini bertujuan untuk menilai patogen bakteri dari surveilans bakterial pada pasien leukemia akut yang menjalani kemoterapi selama 10 tahun sejak Gedung A RSCM didirikan guna memberikan informasi yang dapat digunakan dalam kebijakan pemberian antibiotika, khususnya pada pasien leukemia akut yang dirawat dan mengalami demam neutropenia yang mempunyai angka mortalitas yang tinggi.

METODE

Penelitian ini merupakan studi retrospektif dari data surveilans bakterial pada pasien leukemia akut yang menjalani kemoterapi selama tahun 2008-2010 di ruang isolasi leukemia akut lantai 8 Gedung A RSCM Jakarta. Data surveilans bakterial diperoleh berdasarkan kultur dari setiap pasien leukemia akut sebelum dan saat menjalani kemoterapi intensif. Prosedur yang dilakukan meliputi kultur feses, usap hidung-tenggorok, dan usap prepusium yang dilakukan setiap minggu, dan juga dari lokasi lain sesuai indikasi, misalnya kultur urin jika terdapat tanda infeksi saluran kemih, kultur darah ketika ada demam, kultur sputum jika ada infeksi saluran pernapasan atas/bawah, dan kultur pus dari infeksi kulit atau infeksi kateter vena sentral atau lokasi lainnya.¹⁰

Semua pasien menjalani prosedur antisepsis dengan cara mandi menggunakan larutan antiseptik sebelum prosedur usap untuk mencegah kontaminasi bakteri. Kultur darah hanya diambil ketika pasien mengalami demam saat sedang dalam kondisi demam neutropenia, diambil dari kateter vena sentral dan darah tepi menggunakan Bactec®, sedangkan prosedur kultur lain (swab, urin) sesuai dengan protokol kultur bakteri dari laboratorium Patologi Klinis RSCM. Pengambilan darah/spesimen dilakukan oleh perawat ruang isolasi menggunakan prosedur baku yang telah ditetapkan oleh rumah sakit. Proses kultur dilakukan di divisi mikrobiologi Departemen Patologi Klinik RSCM. Data isolat bakteri diperoleh dari lembar laporan pemeriksaan kultur ruang rawat isolasi, dicatat dan dimasukkan ke dalam tabel.

HASIL

Terdapat 1.209 isolat kultur bakteri dari pasien yang dirawat di empat kamar isolasi di lantai 8 Gedung A RSCM selama tahun 2008-2010. Seluruh pasien dengan diagnosis AML atau *acute lymphocytic leukemia* (ALL) kecuali 1 pasien dengan sindroma myelodisplasia dengan demam neutropenia pasca terapi dengan *hypomethylating agent*. Terdapat 1.127 isolat yang dapat dianalisis karena 82 data kultur tidak lengkap/jelas. Sebaran isolat dikelompokkan berdasarkan sumber kultur bakteri, dengan hasil dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2. Sementara jenis bakteri dan sumber isolat pada pasien leukemia akut (AML/ALL) dapat dilihat pada Tabel 3.

Kultur darah diambil ketika pasien mengalami demam saat neutropenia (demam neutropenia) dan diambil dari kateter vena sentral dan darah tepi. Isolat dari genitalia diambil dari prepusium (wanita) dan kultur pus diambil dari sediaan usap pada infeksi kulit.

Tabel 1. Isolat dari saluran napas

Isolat	Jumlah, n (%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	264 (39,1)
<i>Streptococcus viridans</i>	136 (20,1)
<i>Streptococcus anhemolyticus</i>	90 (13,3)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	63 (9,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	24 (3,6)
<i>Acinetobacter anitratus</i>	21 (3,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 (3,0)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	17 (2,5)
<i>E. coli</i>	40 (6,0)
Total	675

*Saluran napas = swab hidung dan tenggorok. Penggunaan istilah saluran napas mengacu pada hasil/laporan tertulis kultur bakteri dari swab hidung dan tenggorok pasien AML/ALL.

Tabel 2. Isolat dari kultur darah saat demam neutropenia

Isolat	Jumlah, n (%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	45 (43,7)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	36 (35,0)
<i>Streptococcus anhemolyticus</i>	22 (21,3)
Total	103

Tabel 3. Sumber isolat pada pasien AML/ALL

Isolat	Sumber kultur	Jumlah
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n = 378)	Saluran napas	264
	Darah	45
	Pus	45
	Genitalia	24
<i>Streptococcus viridans</i> (n = 182)	Saluran napas	136
	Pus	46
	Genitalia	24
<i>E. coli</i> (n = 161)	Feses	45
	Genitalia	60
	Saluran napas	40
	Swab (lainnya)	16
<i>Streptococcus anhemolyticus</i> (n = 152)	Saluran napas	90
	Darah	22
	Pus	18
	Genitalia	22
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n = 88)	Darah	36
	Pus	35
	Saluran napas	17
<i>Klebsiella pneumonia</i> (n = 63)	Saluran napas	63
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (n = 41)	Saluran napas	21
	Genitalia	20
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 24)	Saluran napas	24
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 20)	Saluran napas	20
<i>Proteus mirabilis</i> (n = 18)	Saluran kemih	18
Total		1127

*Saluran napas: swab hidung dan tenggorok

Analisis terhadap *E. coli* untuk surveilans bakteri hanya dilakukan pada *E. coli* yang didapat dari kultur feses. Hal ini berdasarkan kebijakan dekontaminasi parsial usus menggunakan kuinolon atau kotrimoksazol pada semua pasien AML/ALL yang akan menjalani kemoterapi intensif. Hasil tersebut dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Kepekaan *E.coli* terhadap kuinolon/kotrimoksazol (n=45)

Antimikrobia	Sensitif	Resisten
Siprofloksasin	2	2
Kotrimoksazol	2	2
Levofloksasin	N/A	N/A

Dari 45 isolat *E.coli*, hanya 8 isolat yang mencantumkan kepekaan terhadap siprofloksasin dan kotrimoksazol. Isolat lainnya (37 isolat) menunjukkan kepekaan terhadap antibiotik lain yang tidak digunakan untuk dekontaminasi usus pada AML/ALL, misalnya amoksisilin-asam klavulanat, kloramfenikol, atau sefazolin.

Pola kepekaan bakteri lainnya terhadap antibiotik tidak dapat diperoleh karena sebaran hasil kultur resistensi yang sangat beragam. Hal ini karena banyaknya jenis antibiotik yang diujikan, termasuk antibiotik oral selain kuinolon yang tidak diberikan pada kasus demam neutropenia pada pasien rawat inap, seperti kloramfenikol, amoksisilin-asam klavulanat, sefazolin, klindamisin, dan lainnya.

DISKUSI

Perbedaan spektrum mikrobial antarnegara yang satu dengan lainnya menunjukkan bahwa data patogen yang berkaitan dengan demam neutropenia di masing-masing tempat sangat penting untuk manajemen demam neutropenia yang lebih baik pada pasien kanker.⁷ Data dari 1.127 isolat menunjukkan bahwa bakteri gram positif secara signifikan lebih tinggi daripada gram negatif pada semua kultur, termasuk dari saluran pernapasan pada tahun 2008-2010. Selama periode tahun 2003-2007, bakteri gram negatif, termasuk *Pseudomonas aeruginosa* dan *Klebsiella pneumonia*, merupakan isolat yang paling sering ditemukan pada saluran napas di ruang Transplantasi Sumsum Tulang (TST) lantai 7 IRNA A RSCM.⁹ Penelitian Klastersky, dkk.⁷ pada 212 pasien kanker dengan demam neutropenia (62,3% merupakan keganasan darah dan 37,7% dengan tumor padat) menunjukkan bahwa mikroorganisme yang paling banyak ditemukan adalah bakteri gram negatif (180/212; 84,9%), yaitu *Escherichia coli* (38,68%), diikuti oleh *Klebsiella* (14,15%), dan *Acinetobacter sp* (11,32%).

Pada penelitian ini, bakteri gram positif dari saluran pernapasan atas (514 dari 675 isolat; 76,1%) yang didapatkan umumnya adalah *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, dan *anhemolyticus*. Walaupun para ahli mikrobiologi mempertimbangkan bahwa isolat yang didapatkan dapat merupakan bakteri komensal dari saluran pernapasan atas, data ini tetap dapat bermanfaat mengingat seluruh isolat diperoleh dari pasien leukemia

akut yang (akan) mengalami demam neutropenia setelah kemoterapi intensif dan perawatan rumah sakit yang lama. Tidak ditemukan *methicillin-resistance staphylococcus aureus* (MRSA) dari seluruh bakteri gram positif yang didapat.

Pada penelitian ini, *Klebsiella pneumonia* merupakan bakteri gram negatif yang paling banyak didapatkan pada saluran pernapasan. Jumlah isolat *Pseudomonas aeruginosa* menurun secara signifikan dibandingkan dengan surveilans bakterial di ruang TST IRNA A RSCM selama tahun 2003-2007.⁹ Saat ini, belum dapat dijelaskan mengapa ditemukan *E. coli* pada kultur dari saluran napas (40/675; 5,9%), akan tetapi seluruh prosedur kultur telah dilakukan sesuai standar dan dengan menggunakan media yang steril.

Hasil kultur darah selama neutropenia juga menunjukkan lebih banyak bakteri gram positif (*Staphylococcus epidermidis* dan *Streptococcus anhemolyticus* – 81 dari 103 isolat; 78,7%) pada pasien leukemia akut yang menjalani kemoterapi intensif. Kolonisasi feses dengan *strain* yang resisten berkaitan dengan peningkatan kemungkinan terjadinya infeksi aliran darah yang disebabkan oleh bakteri yang sama, dengan risiko relatif antara 3,5-4,5 kali untuk *extended-spectrum beta lactamase (ESBL)-producing E. coli*.⁸ Pada penelitian ini, lebih banyak ditemukannya isolat gram positif dari kultur darah dapat berhubungan dengan prosedur dekontaminasi antibiotik yang dilakukan pada seluruh pasien leukemia akut dengan menggunakan fluorokuinolon (siprofloksasin). Hasil dari kultur-kultur ini umumnya baru ada/didapat satu minggu setelah pengambilan spesimen saat pasien mengalami demam neutropenia. Hasil tersebut dapat menjadi pertimbangan untuk kebijakan PPRA yang umumnya memberikan seftazidim atau golongan karbapenem sebagai antibiotik lini pertama pada AML/ALL dengan demam neutropenia.

Surveilans bakterial merupakan prosedur standar pada kondisi leukemia akut atau limfoma non-Hodgkin yang sangat agresif yang menjalani kemoterapi intensif, dengan atau tanpa transplantasi sel punca hematopoietik. Manfaat profilaksis antibiotik selalu menjadi perdebatan, namun panduan dari Amerika dan Eropa menganjurkan profilaksis dengan fluorokuinolon ketika durasi neutropenia diperkirakan lebih lama dari 7 hari.⁸ Sesuai dengan panduan umumnya, seluruh pasien leukemia akut diberikan tablet siprofloksasin sebelum kemoterapi intensif sampai pulih dari kondisi neutropenia. Levofloksasin tidak tersedia untuk prosedur dekontaminasi parsial pasien leukemia akut di Gedung A RSCM selama tahun 2008-2010. Kotrimoksazol masih digunakan untuk pasien

berusia kurang dari 19 tahun (dua pasien ALL berusia 16 tahun yang dirujuk dari Departemen Ilmu Kesehatan Anak karena tidak dapat dirawat di ruang pediatrik), atau alergi terhadap fluorokuinolon.

Bakteri gram negatif yang resisten sering ditemukan pada flora usus pasien yang mendapatkan profilaksis fluorokuinolon. Fluorokuinolon juga dikaitkan dengan proliferasi *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Clostridium difficile*, VRE, dan ESBLs. Sebuah sentra kanker komprehensif di Amerika Serikat mendokumentasikan peningkatan proporsi *E. coli* yang resisten fluorokuinolon, dari awalnya kurang dari 15% di dekade 1990 menjadi 46% di tahun 2009.⁸ Pada penelitian ini, hanya sedikit isolat *E. coli* yang dapat dianalisis untuk kepekaan terhadap siprofloksasin (4 dari 45 isolat) atau kotrimoksazol (4 dari 45 isolat). Isolat *E. coli* lainnya (37 isolat) tidak dapat dianalisis karena banyaknya jenis antibiotik yang diujikan, mulai dari oksasilin, penisilin G/ampisilin, amikasin hingga golongan sefalosporin. Trecarichi, dkk.¹¹ mendapatkan lebih dari 95% isolat *E. coli* peka terhadap golongan karbapenem, dengan angka kepekaan 90,9-100% (rerata: 98,2% untuk imipenem dan 96,4% untuk meropenem). Sementara rerata angka kepekaan untuk piperasilin/tazobaktam adalah 82,8%.¹¹

Kekurangan dari penelitian ini adalah pola kepekaan isolat yang diambil tidak dapat dianalisis karena banyaknya jenis antibiotik yang diujikan untuk masing-masing isolat. Walaupun ditemukan 103 isolat dari kultur darah, pola kepekaan (sensitivitas) dari isolat tersebut terhadap antibiotik spesifik yang direkomendasikan oleh ESMO atau IDSA yang diadopsi oleh PPRA, yaitu golongan sefalosporin anti-pseudomonas seperti seftazidim, sefepim, imipenem, meropenem, atau piperasilin-tazobaktam, tidak dapat dianalisis.^{6,12,13}

Adanya bakteri gram positif yang paling banyak ditemukan pada surveilans bakterial pasien leukemia akut yang menjalani kemoterapi intensif atau mengalami demam neutropenia, dan tidak didapatkan MRSA selama periode tersebut, maka diperlukan data yang lebih baru/terkini. Namun, karena adanya renovasi ruang rawat isolasi lantai 8 Gedung A sejak tahun 2015 hingga 2020, data surveilans bakterial terbaru belum dapat diperoleh. Surveilans bakterial yang baik sangat penting untuk menurunkan mortalitas dan memberikan informasi kepada para pembuat kebijakan di rumah sakit agar dapat menurunkan angka kematian dan mencapai kesintasan yang lebih baik pada pasien leukemia akut yang menjalani kemoterapi intensif.

SIMPULAN

Terdapat 1.127 isolat yang ditemukan pada pasien leukemia akut yang menjalani kemoterapi intensif di RSCM. Bakteri gram positif merupakan kuman yang paling banyak ditemukan pada surveilans bakterial saluran nafas dan kultur darah saat demam neutropenia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Percival M. E, Estey E. Emerging treatments in acute myeloid leukemia: current standards and unmet challenges. Clin Adv in Hematol Oncol. 2017;15:8:632-42.
2. Rowe J. C, Tallman M. S. How I treat acute myeloid leukemia. Blood. 2010;116(17):3147-56.
3. DiNardo C. D, Wei A. H. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. Blood. 2020;135(2):85-96.
4. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. Virulence. 2016;7(3):280-97.
5. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheid D, Hentrich M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (ICHP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2019;98:1051-69.
6. Vahedian-Ardakani HA, Moghimi M, Shayestehpour M, Doosti M, Amid N. Bacterial spectrum and antimicrobial resistance pattern in cancer patients with febrile neutropenia. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20:5:1471-4.
7. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5): v111-8.
8. Huang CC, Wu CJ, Wang LR, Lee HC, Chang CM, Lee NY, Chen TY, Ko WC. Antimicrobial susceptibility of bacteremic isolates from cancer patients with or without neutropenia at a medical center in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2011;44(5):376-81.
9. Sukrisman L. Four-year report of acute leukemia patients undergoing intensive chemotherapy in 7th floor IRNA A Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta 2003-2008 [not published].
10. Standard procedure of acute leukemia patient undergoing intensive chemotherapy in Cipto Mangunkusumo Jakarta, Indonesia; 2018.
11. Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. Curr Opin Infect Dis. 2014;27:200-10.
12. Alison G, Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-93.
13. Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM. Pedoman penggunaan antibiotik (PPAB) Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Jakarta: Departemen Ilmu Penyakit Dalam RSCM; 2017. hal.1-33.

3-31-2021

Comparative Evaluation of Alpha-Fetoprotein Serum in Hepatocellular Carcinoma Patients with Non-Viral Etiology

Gita Aprilicia

1. Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok 2. Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, gita.2a3@gmail.com

Krisnawati Bantas

Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

Syahrizal Syarif

Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

Kemal Fariz Kalista

Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Aprilicia, Gita; Bantas, Krisnawati; Syarif, Syahrizal; and Kalista, Kemal Fariz (2021) "Comparative Evaluation of Alpha-Fetoprotein Serum in Hepatocellular Carcinoma Patients with Non-Viral Etiology," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 1, Article 7.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i1.566

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss1/7>

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

Evaluasi Perbandingan Serum Alfa-Fetoprotein pada Pasien Karsinoma Hepatoseluler dengan Etiologi Non-Viral

Comparative Evaluation of Alpha-Fetoprotein Serum in Hepatocellular Carcinoma Patients with Non-Viral Etiology

Gita Aprilicia^{1,2}, Krisnawati Bantas¹, Syahrizal Syarif¹, Kemal Fariz Kalista²

¹Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

²Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Gita Aprilicia. Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok, 16426. Email: gita.2a3@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Etiologi non-viral dari karsinoma hepatoseluler (KSH) kini perlu mendapat perhatian. Karsinoma hepatoseluler yang semula disebabkan oleh etiologi viral hepatitis B dan hepatitis C dapat terkendali seiring dengan program nasional, sementara KSH dengan etiologi non-B non-C menjadi perhatian lebih lanjut dengan adanya kasus KSH yang berkaitan dengan peningkatan sindrom metabolik. Serum alfa-fetoprotein merupakan penanda tumor yang umumnya digunakan untuk skrining KSH pada pasien dengan sirosis hati (SH). Namun, pada KSH dengan etiologi non-viral, serum alfa-fetoprotein (AFP) cenderung normal. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi performa serum AFP dengan etiologi non-viral pada kelompok SH dan KSH serta mengevaluasi faktor-faktor yang berkaitan dengan peningkatan AFP.

Metode. Data KSH yang berasal dari registrasi KSH di RS Cipto Mangunkusumo pada periode Agustus 2015 hingga Desember 2019 dikumpulkan. Pasien dengan SH diambil sebagai kelompok kontrol. Etiologi dari penyakit hati ditentukan dengan pemeriksaan serologis viral. Etiologi non-viral didefinisikan sebagai pasien yang memiliki anti-HCV negatif dan HBsAg negatif. Perbedaan level AFP dievaluasi dengan uji Mann Whitney. Performa serum AFP pada etiologi viral dan non-viral dievaluasi dengan *receiver operation character* (ROC). Faktor-faktor yang berkaitan dengan peningkatan AFP dengan ambang batas 10 ng/ml dilakukan analisis multivariat menggunakan regresi logistik.

Hasil. Terdapat 295 pasien KSH dan 155 pasien SH yang masuk dalam penelitian ini. Etiologi non-viral ditemukan pada 16,1% kelompok sirosis hati dan 14,9% kelompok KSH. Median serum AFP pada pasien KSH lebih tinggi dibandingkan pada pasien SH, yaitu 187,50 ng/ml vs. 4,60 ng/ml, nilai $p < 0,001$. Sementara itu, pada pasien KSH, median serum AFP dengan etiologi non-viral lebih rendah dibandingkan dengan etiologi viral, yaitu 12 ng/ml vs. 235,30 ng/ml, nilai $p < 0,001$. Nilai AUC dari AFP pada keseluruhan populasi ialah 0,81 (0,77-0,85), nilai $p = 0,020$. AUC pada etiologi non-viral mempunyai nilai yang lebih rendah dibandingkan AUC pada etiologi viral, yaitu AUC = 0,61 (IK 95%: 0,54-0,68), nilai $p = 0,006$ pada non-viral dan AUC = 0,85 (IK 95%: 0,81-0,88), nilai $p = 0,001$ pada etiologi viral. Pada analisis multivariat didapatkan bahwa etiologi dan ukuran tumor merupakan faktor prediksi yang meningkatkan nilai AFP > 10 ng/ml. Etiologi viral hepatitis B dan hepatitis C secara berturut-turut meningkatkan terdeteksi-nya nilai AFP 10 ng/ml sebesar 3,49 (IK 95%: 1,74 – 7,00; nilai $p = 0,001$) dan 6,55 (IK 95%: 2,60 – 16,55; nilai $p = 0,001$) lebih tinggi dibandingkan etiologi non-viral. Sementara, *adjusted odd ratio* pada ukuran tumor di > 5 cm ialah 2,89 (IK 95%: 1,56 – 3,67; nilai $p = 0,001$).

Simpulan. Serum AFP rendah pada pasien KSH dengan etiologi non-viral. Peningkatan AFP > 10 ng/ml dipengaruhi oleh etiologi viral hepatitis dan ukuran tumor.

Kata Kunci: Alfa fetoprotein, karsinoma hepatoseluler, non-viral

ABSTRACT

Introduction. Non-viral etiology of hepatocellular carcinoma (HCC) now needs attention. Hepatocellular carcinoma which was caused by hepatitis B and hepatitis C could be controlled in the national program, while HCC from non-B non-C etiology has become a further concern with the with the increased of metabolic syndrome. Serum alpha-fetoprotein is a tumor marker commonly used for screening for HCC in patients with liver cirrhosis (LC). However, in HCC patients with non-viral etiology, AFP serum tends to be normal. This study aimed to evaluate the performance of AFP serum based in HCC and LC patient with non-viral etiology and to evaluate the factors associated with elevated AFP.

Methods. Data HCC from registry at Cipto Mangunkusumo Hospital in the period August 2015 to December 2019 were collected. Patients with liver cirrhosis (LC) were taken as the control group. The etiology of liver disease is determined by viral serological examination. Non-viral etiology was defined as a patient who was anti-HCV negative and HBsAg negative. Differences in AFP levels were evaluated by using the Mann Whitney test. Performance of serum AFP in viral and non-viral

etiologies were evaluated by receiver operation character (ROC). The factors associated with an increase in AFP by a threshold of 10 ng/ml were evaluated by multivariate analysis using logistic regression.

Results. There were 295 HCC patients and 155 LC patients who were included in this study. Non-viral etiology was found in 16.1% of LC group and 14.9% of HCC group. The median serum AFP in HCC patients was higher than in LC patients, 187.50 ng/ml vs. 4.60 ng/ml, $p < 0.001$. Meanwhile, in HCC patients, the median serum AFP with non-viral etiologies was lower than those with viral etiologies (12 ng/ml vs. 235.30 ng/ml, $p < 0.001$). The AUC of AFP in the overall population was 0.81 (0.77-0.85), $p = 0.020$. AUC in non-viral etiology had a lower value than AUC in viral etiology (0.61 (95% CI: 0.54-0.68), $p = 0.006$ vs. 0.85 (95% CI: 0.81-0.88), $p = 0.001$). In multivariate analysis, it was found that etiology and size of the tumor were predictive factors that increased the AFP value above 10 ng/ml. Viral etiology of hepatitis B and hepatitis C, respectively, increased the detectable AFP value of 10 ng/ml by 3.49 (95% CI: 1.74 - 7.00; $p = 0.001$) and 6.55 (95% CI: 2.60 - 16.55; $p = 0.001$) higher than non-viral etiology. Adjusted odd ratio for tumor size > 5 cm was 2.89 (95% CI: 1.56 - 3.67; p value 0.001).

Conclusions. AFP Serum is low in HCC patients with non-viral etiology. The increase of serum AFP above 10 ng/ml is associated with etiology of viral hepatitis and tumor size.

Keywords: Alpha fetoprotein, hepatocellular carcinoma, non-viral etiology

PENDAHULUAN

Kanker hati merupakan penyebab kematian ke-2 tertinggi akibat kanker di dunia.¹ Data Globocan pada tahun 2020 menyebutkan bahwa dari total keseluruhan kematian akibat kasus kanker di dunia (9.958.133 kematian), kanker hati menyumbang sebanyak 8,2% di antaranya.² Histologi kanker hati yang paling banyak ditemukan umumnya adalah karsinoma hepatoseluler (KSH) yang menyumbang 80% kasus kanker hati.³

Etiologi utama yang meningkatkan risiko kejadian KSH ialah infeksi virus hepatitis. Di negara Asia Pasifik, sebanyak 75-80% kasus HCC disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B, terutama di negara dengan endemisitas hepatitis B yang tinggi.⁴ Prevalensi hepatitis B terkendali seiring dengan adanya program vaksinasi hepatitis B dan pemberian pengobatan anti-viral hepatitis B. Karsinoma hepatoseluler yang semula disebabkan oleh etiologi infeksi viral hepatitis, kini mengalami pergantian kecenderungan ke arah peningkatan etiologi non-viral. Etiologi non-viral seperti penyakit hati alkoholik, perlemakan hati non-alkoholik, dan aflatoxin merupakan faktor risiko sekunder kejadian KSH. Prevalensi obesitas dan diabetes melitus yang berhubungan dengan sindrom metabolik perlemakan hati berkontribusi terhadap peningkatan risiko kejadian KSH. Individu dengan perlemakan hati, sekitar 10-29% akan berkembang menjadi sirosis selama 10 tahun dan sekitar 4-27% akan berkembang menjadi KSH.⁵

Karsinoma hepatoseluler merupakan kanker ganas yang mempunyai prognosis buruk bila terlambat ditemukan. Surveilans penemuan dini kasus KSH dengan melakukan skrining pada pasien dengan risiko populasi tinggi ditujukan untuk menemukan pasien KSH pada stadium awal. Modalitas skrining yang umumnya digunakan untuk mendeteksi KSH pada populasi risiko tinggi adalah kombinasi pemeriksaan serum alfa-fetoprotein (AFP) dan ultrasonografi secara rutin dalam rentang 6 bulan. Dalam mendeteksi KSH, serum AFP mempunyai kisaran rentang

sensitivitas 39-65% dan spesifisitas 76-94%.⁶ Serum AFP bervariasi berdasarkan karakteristik dasar pasien (tipe infeksi viral dan derajat keparahan penyakit hati). Pada KSH dengan stadium awal dan etiologi non-viral, serum AFP cenderung normal. Studi Chaminda, dkk.⁷ menunjukkan bahwa pada pasien KSH dengan etiologi non-viral, sebanyak 58,8% pasien KSH dinyatakan memiliki serum AFP normal (< 10 ng/ml). Serum AFP yang tampak normal pada kasus KSH etiologi non-viral menyebabkan pasien KSH tidak terdiagnosis segera dan terlambat mendapat tindakan selanjutnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi performa serum AFP berdasarkan etiologi non-viral pada kelompok SH dan KSH serta mengevaluasi faktor-faktor yang berkaitan dengan peningkatan AFP. Adapun manfaat penelitian ini yaitu agar klinisi dapat lebih mewaspadai pasien surveilans sirosis hati etiologi non-viral yang mempunyai risiko perkembangan menjadi KSH namun tidak terekspresi oleh serum AFP.

METODE

Desain penelitian ini yaitu *cross-sectional* dengan menggunakan sumber data sekunder yang berasal dari formulir *Indonesian Liver Cancer Study Group*, data registrasi KSH pada RS Cipto Mangunkusumo periode Agustus 2015 hingga Desember 2019. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien KSH baru yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan radiologis (CT scan abdomen) maupun dengan pemeriksaan histopatologi, belum pernah mendapat riwayat tindakan terapi kuratif ataupun paliatif terkait KSH, serta mempunyai data serum AFP, data demografi, data klinis, dan data radiologi yang lengkap pada awal diagnosis KSH. Etiologi dari penyakit hati ditentukan dengan pemeriksaan serologis viral. Etiologi non-viral didefinisikan sebagai pasien yang memiliki anti-HCV negatif dan HBsAg negatif. Eksklusi pada penelitian ini ialah pasien dengan kehamilan ataupun dengan penyakit gangguan imunitas yang disebabkan oleh HIV/AIDS. Data

kovariat yang berhubungan dengan variasi serum AFP seperti stadium KSH, ukuran tumor, invasi vaskular, dan metastasis dikumpulkan pada penelitian ini. Untuk setiap pasien KSH, dilakukan pengambilan pasien SH sebagai pembandingan yang dilakukan *matching* terhadap variabel jenis kelamin, etiologi, dan Child-Pugh.

Diagnosis KSH ditegakkan dengan pemeriksaan radiologi dengan adanya penyngatan yang dikonfirmasi oleh dokter spesialis radiologi. Stadium KSH dikelompokkan berdasarkan kriteria *Barcelona clinic liver cancer* (BCLC). Parameter penilaian stadium KSH dilakukan evaluasi berdasarkan ukuran tumor, status performa pasien, dan skor Child-Pugh. Stadium BCLCA (awal) didefinisikan dengan adanya karakteristik nodul tunggal atau 3 nodul dengan ukuran ≤ 3 cm, sedangkan stadium BCLC B (menengah) yaitu adanya multinodular, stadium BCLC C (lanjut) yaitu adanya invasi portal, serta stadium BCLC D (terminal) yaitu adanya metastasis dan Child-Pugh C.⁸ Diagnosis SH ditegakkan dengan pemeriksaan ultrasonografi ataupun pemeriksaan *fibroscan* yang memiliki hasil kekakuan hati >12 kPa (F4). Derajat keparahan sirosis dinilai dengan skor Child-Pugh yang terdiri dari penilaian parameter kadar albumin, kadar bilirubin, kadar *international normalized ratio* (INR), derajat asites, dan ensefalopati hepaticum. Pasien dibagi menjadi tiga kategori, yaitu CP A bila skor CP 5-6, CP B bila skor CP 7-9, dan CP C bila skor CP 10-15.

Karakteristik pasien KSH dan SH dijabarkan dalam bentuk proporsi untuk data kategorik dan dalam bentuk rerata (simpang baku [SB]) untuk data numerik. Perbedaan level AFP dengan etiologi viral dan non-viral pada populasi KSH dilakukan evaluasi menggunakan uji Mann Whitney. Untuk menilai performa serum AFP sebagai alat diagnostik maka dilakukan analisis menggunakan kurva *receiver operation character* (ROC). Nilai AFP sebagai alat diagnostik signifikan bila nilai-*p area under curve* (AUC) pada kurva ROC bernilai $<0,05$. Sensitivitas (Sn), spesifisitas (Sp), nilai prediktif positif, dan nilai prediksi negatif dijabarkan dalam rentang 95% interval kepercayaan (IK). Analisis multivariat dengan regresi logistik dilakukan untuk menilai faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan AFP >10 ng/ml. Pada analisis bivariat dengan nilai $p <0,25$ akan dimasukkan ke dalam model regresi. Variabel dengan nilai $p <0,05$ pada akhir model dinyatakan signifikan terhadap peningkatan AFP. Besarnya asosiasi dijelaskan dalam bentuk *odd ratio* (OR) dengan 95% interval kepercayaan.

HASIL

Pada penelitian ini terdapat sebanyak 295 pasien KSH dan 155 pasien SH yang menjadi sampel penelitian. Rerata umur pasien KSH lebih tinggi dibandingkan dengan

pasien SH, yaitu 56 tahun vs. 51 tahun. Pada penelitian ini, sebanyak 74,2% pasien berjenis kelamin laki-laki, dengan etiologi utama yaitu hepatitis B sebanyak 62,2%, sementara etiologi non-B non-C sebanyak 15,3%. Derajat Child-Pugh pada pasien sirosis hati didominasi dengan derajat CP A (60%). Pada pasien KSH, stadium intermediet (BCLC B) dan stadium lanjut (BCLC C) menyumbang proporsi terbanyak pada sampel penelitian ini, yaitu 43,1% dan 35,6%. Sebanyak 76,9% pasien KSH mempunyai ukuran tumor ≥ 5 cm, terdapat trombus vena porta 24,1%, dan adanya metastasis 12,5% (Tabel 1).

Median serum AFP pada pasien KSH lebih tinggi dibandingkan pada pasien SH, yaitu 187,50 ng/ml vs. 4,60 ng/ml ($p <0,001$). Sementara itu, pada pasien KSH, median serum AFP dengan etiologi non-viral lebih rendah dibandingkan dengan etiologi viral, yaitu 12 ng/ml vs. 235,30 ng/ml ($p <0,001$) (Gambar 1).

Berdasarkan evaluasi kurva AUROC pada keseluruhan populasi, diperoleh nilai ROC serum AFP dalam mendeteksi KSH ialah 0,81 (IK 95%: 0,77-0,85, nilai $p=0,020$). Nilai ROC serum AFP dalam mendeteksi KSH non-viral ialah 0,61 (IK 95%: 0,54-0,68, nilai $p=0,006$). Sementara nilai ROC serum AFP dalam mendeteksi KSH viral ialah 0,85 (IK 95%: 0,81-0,88, nilai $p=0,001$) (Gambar 2).

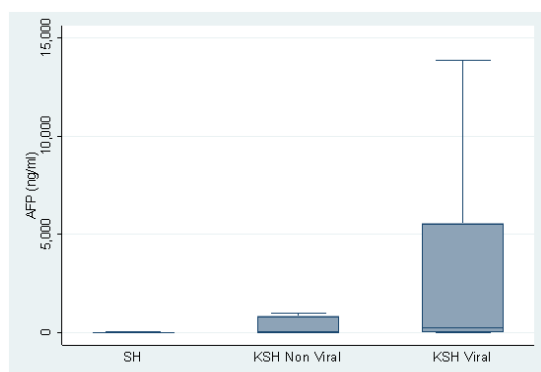
Nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif, dan nilai prediktif negatif pada ragam titik potong serum AFP dijabarkan dalam Tabel 2. Pada keseluruhan sampel didapatkan bahwa titik potong AFP dengan nilai 10 ng/ml mempunyai sensitivitas 73,6% (IK 95%: 68,1-78,5), spesifisitas 72,9% (IK 95%: 65,2-79,7), nilai prediktif positif 83,8% (IK 95%: 79,8-87,1), dan nilai prediktif negatif 59,2% (IK 95%: 53,9-64,2). Pada titik potong yang lebih tinggi yaitu 200 ng/ml, sensitivitas nilai AFP menurun yaitu 48,5 (IK 95%: 42,6- 54,3) dan spesifisitas nilai AFP meningkat 98,7% (IK 95%: 95,4-99,8). Saat populasi sampel dievaluasi berdasarkan etiologi viral dan non-viral, terlihat bahwa pada titik potong 10 ng/ml, sensitivitas serum AFP pada etiologi non-viral lebih rendah dibandingkan pada etiologi viral, yaitu 50% (IK 95%: 33,1-67,3) vs. 77,7% (IK 95%: 72,7-82,1).

Analisis multivariat untuk menilai faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan AFP dengan batas 10 ng/ml didapatkan bahwa etiologi dan ukuran tumor merupakan faktor prediksi yang meningkatkan nilai AFP >10 ng/ml. Etiologi viral hepatitis B dan hepatitis C secara berturut-turut meningkatkan terdeteksi-nya nilai AFP 10 ng/ml sebesar 3,49 (IK 95%: 1,74 – 7,00) dan 6,55 (IK 95%: 2,60 – 16,55) lebih tinggi dibandingkan etiologi non-viral. Sementara *adjusted odd ratio* pada ukuran tumor di atas 5 cm ialah 2,89 (IK 95%: 1,56 – 3,67, nilai $p=0,001$) (Tabel 3).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	SH (n=155)	KSH (n=295)	Total (n=450)
Umur (tahun), rerata (simpang baku [SB])	51 (10,94)	56 (12,18)	54 (11,96)
Jenis kelamin, n (%)			
Wanita	38 (24,5)	78 (26,4)	116 (25,8)
Pria	117 (75,5)	217 (73,6)	334 (74,2)
Etiologi, n (%)			
Non-B non-C	25 (16,1)	44 (14,9)	69 (15,3)
Hepatitis B	93 (60)	187 (63,4)	280 (62,2)
Hepatitis C	37 (23,9)	64 (21,7)	101 (22,4)
Child-Pugh, n (%)			
A	97 (62,6)	173 (58,6)	270 (60)
B	46 (29,7)	98 (33,2)	144 (32)
C	12 (7,7)	24 (8,2)	36 (8)
Stadium BCLC, n (%)			
A	-	47 (15,9)	47 (15,9)
B	-	127 (43,1)	127 (43,1)
C	-	105 (35,6)	105 (35,6)
D	-	16 (5,4)	16 (5,4)
Ukuran tumor, n (%)			
≤ 5 cm	-	68 (23,1)	68 (23,1)
> 5 cm	-	227 (76,9)	227 (76,9)
Trombus, n (%)			
Tidak	-	224 (75,9)	224 (75,9)
Ya	-	71 (24,1)	71 (24,1)
Metastasis, n (%)			
Tidak	-	258 (87,5)	258 (87,5)
Ya	-	37 (12,5)	37 (12,5)

SH= sirosis hati ; KSH= karsinoma hepatoseluler; BCLC= Barcelona clinic liver cancer

**Gambar 1. Perbandingan serum alfa-fetoprotein pada ketiga kelompok**

DISKUSI

Pada penelitian ini, median serum AFP pada pasien KSH lebih tinggi dibandingkan pada pasien SH, yaitu 187,50 ng/ml vs. 4,60 ng/ml, nilai $p < 0,001$ (Gambar 1). Hal ini serupa dengan penelitian Ahn, dkk.⁹ yang menemukan hasil bahwa median AFP pada kelompok KSH sebesar

3.315,6 ng/ml dan pada kelompok SH sebesar 117,2 ng/ml. Hasil serupa juga ditemukan pada studi Sanai, dkk.¹⁰ dengan median AFP pada pasien KSH sebesar 35,4 ng/ml dan pada pasien SH sebesar 6,4 ng/ml, serta studi Liu, dkk.¹¹ dengan median AFP pada pasien KSH sebesar 102,1 ng/ml dan pada pasien SH sebesar 9,3 ng/ml. Sementara pada populasi sehat, studi Zhang, dkk.¹² di China menemukan hasil bahwa kadar nilai AFP pada populasi sehat sebesar 2,98 ng/ml (IK 95%: 1,15-7,68).

Alfa-fetoprotein merupakan glikoprotein yang berasal dari jaringan sel embrionik endodermis. Kandungan AFP pada serum fetal tinggi dan secara gradual menurun seiring dengan perkembangan usia. Pada individu dewasa, kadar AFP yang rendah disebabkan oleh jaringan hepatosit yang kehilangan kemampuan untuk melakukan sintesis AFP. Pada kasus KSH, kemampuan jaringan hepatosit untuk melakukan sintesis AFP meningkat. Selain kanker hati, malignansi tumor yang berasal dari pankreas maupun sistem reproduksi berperan serta dalam meningkatkan ekspresi serum AFP di dalam darah.¹³

Ditinjau berdasarkan etiologi, pasien KSH pada penelitian ini mempunyai median serum AFP yang lebih rendah pada etiologi non-viral dibandingkan etiologi viral, yaitu 12 ng/ml vs. 235,30 ng/ml, nilai $p < 0,001$ (Gambar 1). Studi Hernandez, dkk.¹⁴ melakukan komparasi AFP berdasarkan etiologi KSH dan didapatkan bahwa etiologi viral mempunyai rerata yang lebih tinggi dibandingkan etiologi non-viral lainnya seperti alkohol, kriptogenik sirosis, dan penyebab lain, dengan nilai AFP secara berturut-turut 26,48 ng/ml, 9,87 ng/ml, 14,08 ng/ml, dan 2,30 ng/ml. Studi Soresi, dkk.¹⁵ menemukan hasil bahwa pasien KSH dengan etiologi non-viral sebanyak 66,7% mempunyai level AFP < 200 ng/ml. Frekuensi tersebut lebih tinggi dibandingkan pada etiologi viral yaitu sebesar 48,8%. Block, dkk.¹⁶ menyatakan bahwa jaringan sel KSH mempunyai ragam fenotip yang berbeda pada setiap individu. Pada KSH dengan etiologi virus hepatitis B dan hepatitis C, pelepasan serum AFP tinggi akibat adanya pergantian jaringan hepatosit pada sel yang telah terinfeksi. Sementara pada pasien KSH non-viral, kadar serum AFP lebih rendah terkait dengan tingkat kemampuan pergantian hepatosit yang lebih rendah.

Dalam mengevaluasi peran serum AFP untuk mendiagnosis KSH dengan etiologi non-viral, nilai sensitivitas (Sn) dan spesifisitas (Sp) pada penelitian ini (Tabel 2) ditemukan konsisten dengan penelitian terdahulu. Studi Ahn, dkk.⁹ dengan titik potong AFP 5,1 ng/ml pada populasi KSH non-viral dan stadium dini mendapatkan nilai sensitivitas sebesar 67,31% dan spesifisitas 61,2%.⁹ Studi Sanai, dkk.¹⁰ dengan titik potong

Tabel 2. Titik potong alfa-fetoprotein

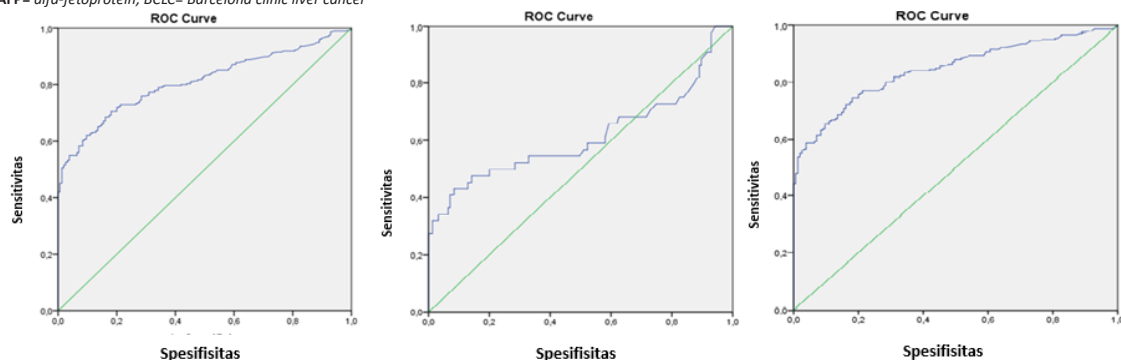
	Titik Potong	Sensitivitas % (IK 95%)	Spesifisitas % (IK 95%)	PPV % (IK 95%)	NPV % (IK 95%)
KSH dengan pembanding SH	10	73,6 (68,1-78,5)	72,9 (65,2-79,7)	83,8 (79,8-87,1)	59,2 (53,9-64,2)
	200	48,5 (42,6- 54,3)	98,7 (95,4-99,8)	98,6 (94,7-99,7)	50,2 (47,4-53,0)
	400	42 (36,3-47,9)	99,4 (96,5-99,9)	99,2 (94,6-99,9)	47,4 (44,9-49,8)
Non-viral KSH dengan pembanding SH	10	50 (33,1-67,3)	72,9 (66,2-78,5)	34,4 (23,8-46,7)	83,7 (76,9-88,8)
	200	29,5 (21,7-38,7)	98,7 (95,1-99,7)	86,7 (56,1-97,0)	83,2 (77,6-87,5)
	400	27,3 (20,3-35,4)	99,4 (95,6-99,9)	92,3 (58,1-99,2)	82,8 (77,3-87,2)
Viral KSH dengan pembanding SH	10	77,7 (72,7-82,1)	72,9 (66,0-78,9)	82,3 (77,3-86,4)	66,9 (60,3-72,9)
	200	51,8 (47,3-56,2)	98,7 (95,0-99,7)	98,5 (94,1-99,6)	55,8 (51,4-60,2)
	400	44,6 (40,5-48,8)	99,4 (95,6-99,9)	99,1 (94,0-99,9)	52,6 (48,4-56,7)

SH= sirosis hati; KSH= karsinoma hepatoseluler; PPV= positive predictive value; NPV= negative predictive value; IK= interval kepercayaan

Tabel 3. Faktor-faktor yang berhubungan dengan peningkatan alfa-fetoprotein dengan batas 10 ng/ml pada pasien karsinoma hepatoseluler

	AFP > 10 ng/ml			
	Univariat	Nilai p	Multivariat	Nilai p
Jenis Kelamin, n(%)				
Wanita	1	-		
Pria	1,13 (0,63-2,02)	0,765		
Etiologi, n(%)				
Non-B non-C	1	-	1	-
Hepatitis B	3,16 (1,60-6,23)	0,001	3,49 (1,74-7,00)	0,001
Hepatitis C	4,82 (2,01 - 11,59)	0,001	6,55 (2,60-16,55)	0,001
Child-Pugh, n(%)				
A	1	-		
B	2,14 (1,14-4,01)	0,017		
C	0,49 (0,21-1,18)	0,111		
Stadium BCLC, n(%)				
A	1	-		
B	1,57 (0,78-3,17)	0,209		
C	3,21 (1,47-7,04)	0,004		
D	0,79 (0,25-2,52)	0,700		
Ukuran Tumor, n(%)				
≤ 5 cm	1	-	1	-
> 5 cm	2,27 (1,28-4,05)	0,007	2,89 (1,56-3,67)	0,001
Trombus, n(%)				
Tidak	1	-		
Ya	2,05 (1,04-4,07)	0,044		
Metastasis, n(%)				
Tidak	1	-		
Ya	1,14 (0,5-2,53)	0,844		

AFP= alfa-fetoprotein; BCLC= Barcelona clinic liver cancer



Gambar 2. Kurva ROC serum alfa-fetoprotein dalam mendeteksi karsinoma hepatoseluler (KSH) keseluruhan (a), KSH etiologi non-viral (b), KSH etiologi viral (c)

AFP sebesar 11,7 ng/ml mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas pada etiologi non-viral sebesar 59,5% dan 29,4%. Sementara pada etiologi viral, studi tersebut mendapati nilai sensitivitas AFP lebih tinggi dibandingkan etiologi non-viral yaitu 73,7% pada etiologi viral hepatitis C dan 65,6% pada etiologi viral hepatitis B. Sedangkan, nilai spesifisitas AFP pada viral hepatitis C ialah 36,6% dan pada viral hepatitis B ialah 30,1%. Secara general, Sanai, dkk.¹⁰ membagi beberapa titik potong untuk menilai sensitivitas dan spesifisitas AFP, yaitu pada titik 11,7 dengan Sn= 68,4% dan Sp=75,4%, titik 200 dengan Sn=35,9% dan Sp=98,5%, serta titik 400 dengan Sn=32% dan Sp=98,5%. Penelitian serupa dilakukan oleh Ahn, dkk.⁹ yang membagi beberapa kategori titik potong, yaitu pada titik 10 dengan Sn=61,5% dan Sp=76,8%, titik potong 200 dengan Sn=30,1% dan Sp=97,3%, serta titik potong 400 dengan Sn=24% dan Sp=98,4%.⁹

Dalam menjangkau kasus KSH, terlihat bahwa pada etiologi non-viral dengan titik potong yang cukup rendah (10 ng/ml) masih mempunyai nilai sensitivitas yang rendah, yaitu ada penelitian ini hanya memiliki kemampuan sebesar 50% dalam menjangkau kasus. Sensitivitas tersebut akan menurun seiring dengan batas titik potong yang semakin tinggi. Pada praktik klinis, dengan nilai sensitivitas yang rendah menyebabkan pasien KSH tidak terjangkau sebagai kasus yang perlu dilakukan tindak lanjut pemeriksaan.

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa etiologi dan ukuran tumor merupakan faktor prediksi yang meningkatkan nilai AFP >10 ng/ml (Tabel 3). Etiologi hepatitis B pada penelitian Jasirwan, dkk.¹⁷ mendapatkan hasil AOR 6,4 (IK 95%: 1,3-26,9), nilai p=0,005. Sementara pada penelitian Sanai, dkk.¹⁰ dilaporkan bahwa etiologi hepatitis B dan C berkontribusi terhadap peningkatan AFP >11,7 ng/ml, dengan nilai AOR 2,1 (IK 95%: 1,2-3,7), nilai p=0,005.¹⁰ Penelitian Chaminda, dkk.⁷ mengemukakan bahwa nilai AFP pada diameter tumor <5 cm berbeda secara signifikan. Penelitian tersebut menemukan bahwa pada pasien KSH dengan tumor <5 cm median serum AFP sebesar 11,5 ng/ml, sementara pada pasien KSH dengan tumor >5cm, median serum AFP sebesar 32 ng/ml.⁷ Ukuran tumor berkontribusi meningkatkan produksi AFP dengan adanya kloning sekresi AFP yang lebih tinggi pada area jaringan tersebut.¹⁰

SIMPULAN

Median AFP ditemukan lebih rendah pada etiologi non-viral KSH. Dengan titik potong 10 ng/ml, 100 ng/ml, dan 200 ng/ml, sensitivitas AFP untuk melakukan skrining KSH pada etiologi non-viral mempunyai nilai yang rendah untuk menjangkau pasien KSH, dengan rentang 27,3%-

50%. Titik potong 200 ng/ml pada KSH etiologi non-viral dengan nilai spesifisitas 98,7 (95,1-99,7) dapat digunakan sebagai test konfirmasi KSH yang kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan USG dan CT Scan. Etiologi viral dan ukuran tumor >5 cm merupakan faktor prediksi yang meningkatkan nilai AFP >10 ng/ml.

DAFTAR PUSTAKA

1. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis*. 2015;19(2):223-38.
2. World Health Organization. World fact sheet: international agency for research on cancer [Internet]. Accessed on 29 May 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
3. Ananthakrishnan A, Gogineni V, Saeian K. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol*. 2006;23(1):47-63.
4. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008;14(11):1652-6.
5. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*. 2015;7(6):846-58.
6. AlSalloom AA. An update of biochemical markers of hepatocellular carcinoma. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016;10(1):121-36.
7. Chaminda SR, Suchintha T, Anuk NM, Supun DA, Bhagya GM, Habarakada LCA, et al. Pre-treatment alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma with non-viral aetiology - a prospective study. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):142.
8. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia (PPHI). Konsensus penatalaksanaan karsinoma sel hati. PPHI: Jakarta; 2019.
9. Ahn DG, Kim HJ, Kang H, Lee HW, Bae SH, Lee JH, Paik YH, Lee JS. Feasibility of α -fetoprotein as a diagnostic tool for hepatocellular carcinoma in Korea. *Korean J Intern Med*. 2016;31(1):46-53.
10. Sanai FM, Sobki S, Bzeizi KI, Shaikh SA, Alswat K, Al-Hamoudi W, Almadi M, Al Saif F, Abdo AA. Assessment of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in Middle Eastern patients. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3568-75.
11. Liu, Xu PhD; Meng, Jing PhD; Xu, Hongqin PhD; Niu, Junqi MD, PhD. Alpha-fetoprotein to transaminase ratio is related to higher diagnostic efficacy for hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2019;98(17):e15414.
12. Zhang GM, Guo XX, Ma XB, Zhang GM. Reference intervals of alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in the apparently healthy population. *Med Sci Monit*. 2016;22:4875-80.
13. Wang X, Wang Q. Alpha-fetoprotein and hepatocellular carcinoma immunity. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:9049252.
14. Hu RZ, Zhao SQ, Shen B, Guo GB. Diagnostic value of serum alpha-fetoprotein, alpha-fetoprotein variant and abnormal prothrombin in primary hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2019;27(8):634-7.
15. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res*. 2003;23(2C):1747-53.
16. Block T, Mehta A, Fimmel C, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2003;22(33):5093-107.
17. Jasirwan COM, Fahira A, Siregar L, Loho I. The alpha-fetoprotein serum is still reliable as a biomarker for the surveillance of hepatocellular carcinoma in Indonesia. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):215.

3-31-2021

EGFR Mutation as a Predictive Factor to Treatment Response of TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) in Non-Small Cell Lung Cancer Stage 4: A Case Report

Wulyo Rajabto

1 Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, wulyo02@gmail.com

Yohana Kusuma Angkasa

1 Divisi Hematologi-Onkologi Medik, 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

Rajabto, Wulyo and Angkasa, Yohana Kusuma (2021) "EGFR Mutation as a Predictive Factor to Treatment Response of TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) in Non-Small Cell Lung Cancer Stage 4: A Case Report," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 1, Article 8.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i1.166

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss1/8>

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

Mutasi EGFR sebagai Faktor Prediktif Respons Pengobatan terhadap TKI (*Tyrosine Kinase Inhibitor*) pada *Non-Small Cell Lung Cancer* Stadium 4: Sebuah Laporan Kasus

EGFR Mutation as a Predictive Factor to Treatment Response of TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) in Non-Small Cell Lung Cancer Stage 4: A Case Report

Wulyo Rajabto¹, Yohana Kusuma Angkasa¹

¹Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Wulyo Rajabto, Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jl. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta, 10430. Email: wulyo02@gmail.com

ABSTRAK

Non-small cell lung cancer (NSCLC) biasanya terdeteksi pada pasien ketika sudah stadium lanjut dengan prognosis yang buruk. Seiring dengan perkembangan penelitian tentang *epidermal growth factor receptor* (EGFR) – *tyrosine kinase inhibitors* (TKIs) dan identifikasi mutasi EGFR, menjadi dasar munculnya *targeted therapy* pada kanker paru sehingga merubah hasil pencapaian pengobatan dan prognosinya. Tulisan ini melaporkan sebuah kasus, pasien wanita berusia 37 tahun yang datang pertama kali dengan metastasis tulang yang disebabkan oleh adenokarsinoma paru EGFR mutasi positif yang menunjukkan respons pengobatan yang baik terhadap TKI.

Kata Kunci: Mutasi EGFR, *non-small lung cancer*, *tyrosine kinase inhibitors*

ABSTRACT

Non-small cell lung cancer (NSCLC) typically presents in patients at an advanced stage, with a poor prognosis. The development of *epidermal growth factor receptor* (EGFR) – *tyrosine kinase inhibitors* (TKIs) and the systematic identification of EGFR mutations heralded the advent of *targeted therapy* in lung cancer, transforming the landscape of its treatment and prognosis. This is a case of 37 years-old female patient presented with metastatic bone disease secondary to pulmonary adenocarcinoma EGFR mutation positive which demonstrated a remarkable result to TKI.

Keywords: EGFR mutation, *non-small lung cancer*, *tyrosine kinase inhibitors*

PENDAHULUAN

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) termasuk didalamnya adenokarsinoma paru merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker. *Non-small-cell lung cancer* menyumbang sekitar 85-90% dari kejadian kanker paru, sementara *small-cell lung cancer* (SCLC) telah mengalami penurunan frekuensi di banyak negara selama dua dekade terakhir. Proporsi kanker paru di Amerika Serikat pada wanita tanpa riwayat merokok tembakau diperkirakan sekitar 19%, dibandingkan dengan laki-laki tanpa riwayat merokok tembakau yang diperkirakan sekitar 9%. Saat ini di negara-negara Asia, terjadi kenaikan proporsi NSCLC pada penderita yang tidak

pernah merokok. Data epidemiologi terbaru tersebut menyebabkan '*non-smoking-associated lung cancer*' dianggap sebagai kelompok penyakit yang berbeda, yang mana karakteristik spesifik tumor secara molekuler dan genetik telah diidentifikasi.^{1,2}

Targeted therapy telah mengubah konsep pengobatan kanker secara signifikan selama beberapa tahun terakhir. Pada sekitar 30% pasien dengan NSCLC tingkat lanjut di Asia Timur dan 10-15% di negara-negara Barat, ditemukan adanya mutasi pada *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Mutasi ini dikaitkan dengan jenis kelamin perempuan, etnis Asia, dan pasien yang bukan perokok. Pada populasi ini, pengobatan lini pertama

dengan penghambat tirosin kinase (TKI) menunjukkan *progression free survival* (PFS) yang lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi.³ Oleh karena itu, pada artikel ini akan dibahas laporan kasus seorang pasien wanita dengan adenokarsinoma paru metastasis tulang mutasi EGFR positif yang bukan perokok aktif dan memberikan respons pengobatan yang baik setelah mengkonsumsi obat TKI secara peroral.

ILUSTRASI KASUS

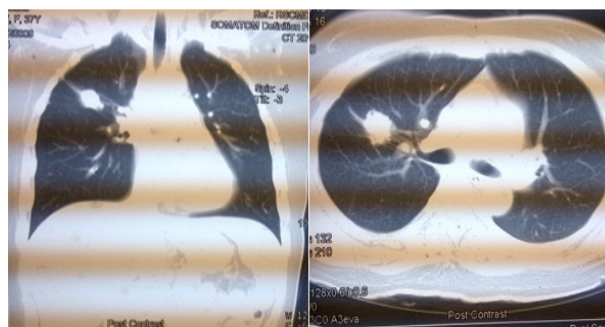
Seorang wanita berusia 37 tahun saat awal datang ke Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) Dr. Cipto Mangunkusumo dengan keluhan utama nyeri tulang ishium kanan sejak tiga bulan yang lalu yang menonjol dan persisten meskipun telah diberikan analgetik yang memadai. Selain itu, terdapat keluhan tambahan tungkai kanan lemah. Pasien telah berobat ke dokter dan awalnya dicurigai *stroke* namun belum ada perbaikan. Pemeriksaan fisik tidak menunjukkan temuan yang khas kecuali nyeri tekan tulang ishium kanan. Pemeriksaan pencitraan pelvis menunjukkan adanya kecurigaan gambaran lesi metastasis pada tulang ishium kanan. Pasien menjalani *core biopsy* dan hasil histopatologi menunjukkan adenokarsinoma TTF-1 positif yang dipikirkan sekunder dari tumor paru.

Gejala terkait masalah pernafasan seperti batuk lama, batuk darah, sesak napas, dan penurunan berat badan disangkal pasien. Riwayat merokok juga disangkal, walaupun suami pasien adalah seorang perokok berat. Pemeriksaan CT-scan toraks dengan kontras menunjukkan adanya gambaran massa solid pada paru kanan. Pemeriksaan mutasi EGFR dari hasil histopatologi adenokarsinoma menunjukkan L858R *mutation*.

Pasien selanjutnya menjalani radioterapi paliatif untuk meredakan nyeri tulang ishium kanan yang merupakan metastasis dari kanker paru jenis adenokarsinoma dan mendapatkan terapi target EGFR-TKI yaitu gefitinib 250 mg sekali sehari secara peroral, serta untuk mencegah *bone-related event* diberikan *zoledronic acid* 4 mg setiap bulan. Setelah enam bulan pengobatan dengan gefitinib, pasien mengakui adanya perbaikan



Gambar 1. Lesi metastasis pada ishium kanan



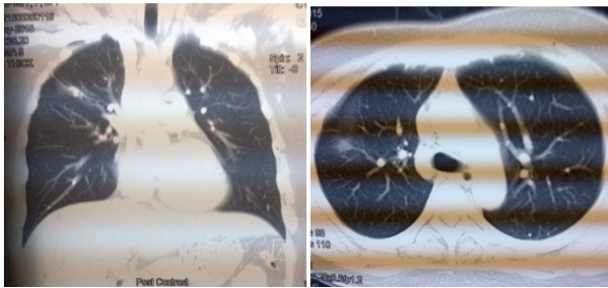
Gambar 2. CT-scan toraks menunjukkan gambaran tumor solid pada paru kanan

gejala yang signifikan yaitu nyeri tulang ishium kanan jauh berkurang dan ukuran tumor paru pada CT-scan toraks juga mengalami perbaikan. Pasien tidak menunjukkan efek samping pengobatan yang berarti, kecuali terdapat keluhan ringan yaitu *acne* di wajah dan badan serta kadang-kadang mengalami diare.

DISKUSI

Insiden NSCLC dengan metastasis pada diagnosis awal sebanyak 47,3%. Lokasi metastasis pada pasien NSCLC paling sering ditemukan pada tulang, diikuti dengan paru, otak, kelenjar adrenal, dan hati.⁴

Seluruh pasien NSCLC dengan metastasis perlu dilakukan pemeriksaan molekular untuk menemukan mutasi dan protein PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) untuk menentukan terapi sistemik yang akan digunakan. Penemuan mutasi somatik dari gen EGFR yang terdapat pada adenokarsinoma paru telah merubah konsep dalam pengobatan NSCLC. Pada populasi wanita, orang yang tidak pernah merokok, penderita adenokarsinoma paru, dan populasi Asia memiliki kejadian mutasi somatik yang relatif tinggi pada regio gen EGFR yang mengkode domain tirosin kinase. Pemeriksaan mutasi EGFR pada kelompok tersebut yang telah direkomendasikan menunjukkan bahwa pada pasien dengan adenokarsinoma paru yang memiliki *base-pair deletion* pada ekson 19 atau *point mutation* pada ekson 21 (L858R), tumor tersebut sangat responsif terhadap terapi EGFR-TKI. *Inhibitor epidermal growth factor receptor –tyrosine kinase inhibitors (EGFR – TKIs)* memiliki efikasi klinis dibandingkan dengan kemoterapi standar sebagai faktor prediktif respons pengobatan dengan EGFR-TKI. Penelitian mengenai EGFR-TKI sebagai terapi lini pertama menunjukkan tingkat respons objektif 54,8-81,6% dan *progression-free survival rate* mencapai 9,7-13,3 bulan (lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi). Penelitian mengenai tingkat kelangsungan hidup dalam 5 tahun menunjukkan bahwa 66,4% pasien bertahan selama ≥ 2 tahun dan 14,6% pasien bertahan selama ≥ 5 tahun.⁵⁻⁹



Gambar 3. CT-scan toraks evaluasi setelah 6 (enam) bulan pengobatan gefitinib 250 mg/hari

Panduan dari *European Society for Medical Oncology* (ESMO) menempatkan EGFR-TKI yaitu gefitinib (I,A), erlotinib (I,A), afatinib (I,A), dan osimertinib (I,A) sebagai lini pertama terapi NSCLC dengan mutasi EGFR positif.¹ Demikian pula panduan dari *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) yang merekomendasikan osimertinib, erlotinib, gefitinib, dan afatinib (kategori 1) sebagai terapi sistemik lini pertama pada pasien dengan *sensitizing EGFR mutations*.¹⁰

Pada studi fase-III Iressa Pan-Asia (IPASS), gefitinib menunjukkan hasil yang lebih baik dalam hal *progression-free survival* dibandingkan dengan kemoterapi (*carboplatin* AUC-5/6 dan *paclitaxel* 200 mg/m²). Dalam penelitian tersebut, terdapat hubungan yang kuat antara pengobatan yang diberikan dengan profil *biomarker*. Di antara pasien mutasi EGFR positif yang menerima gefitinib, *progression-free survival* secara signifikan lebih lama dibandingkan pasien yang menerima *carboplatin-paclitaxel* (HR 0,48; IK 95% 0,36-0,64; $p < 0,001$). Tingkat respons juga lebih besar pada pasien mutasi EGFR positif yang mendapatkan gefitinib dibandingkan dengan kemoterapi (71,2% vs. 47,3%, $p < 0,001$). Studi lain yang menilai efektivitas gefitinib yaitu first-SIGNAL, NEJ002, dan WJTOG 3405 menunjukkan hasil serupa yaitu gefitinib menghasilkan *progression free survival* yang lebih lama dibandingkan kemoterapi bagi pasien dengan mutasi EGFR positif.^{5,6,9}

Efek samping yang paling umum dilaporkan pada kelompok gefitinib yaitu *acne*, diare, dan peningkatan kadar enzim hati. Sedangkan, komplikasi yang terkait dengan efek neurotoksik, myelosupresi, mual, dan muntah secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kemoterapi.^{5,6,9}

SIMPULAN

Pada pasien adenokarsinoma paru metastasis dengan mutasi EGFR positif, obat-obatan terapi target golongan TKIs menunjukkan respons pengobatan yang baik dengan efek samping yang bisa ditoleransi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncology*. 2018;29(Suppl.4):iv192-237.
2. McCarthy WJ, Meza R, Jeon J, Moolgavkar SH. Chapter 6: lung cancer in never smokers: epidemiology and risk prediction models. *Risk Anal*. 2012;32(Suppl.1):S69–84.
3. Assche KV, Ferdinande L, Lievens Y, Vandecasteele K, Surmont V. EGFR mutation positive stage IV non-small-cell lung cancer: treatment beyond progression. *Front Oncol*. 2014;4(350):1-8.
4. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014;3(1):217–21.
5. Arbour KC, Riely GJ. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *JAMA*. 2019;322(8):764-74.
6. Nan X, Xie C, Yu X, Liu J. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8(43):75712-26.
7. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DE, Janne PA, et al. Five-year survival in EGFR-mutant metastatic lung adenocarcinoma treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):556-65.
8. Pirker R, Herth FJ, Kerr KM, Filipits M, Taron M, Gandara D, et al. Consensus for EGFR mutation testing in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5(10):1706-13.
9. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A, Bates V, Vecchio F, Dundar Y, et al. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD010383.
10. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Bazhenova LA, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): non-small cell lung cancer. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network; 2020. p.MS-16.

3-31-2021

Management of Diabetic Ketoacidosis in Patient with HeartFailure

Dicky Febrianto

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, dickyfebrianto88@gmail.com

Est Hindariati

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Febrianto, Dicky and Hindariati, Est (2021) "Management of Diabetic Ketoacidosis in Patient with HeartFailure," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 1, Article 9.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i1.273

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss1/9>

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

Tata Laksana Ketoasidosis Diabetik pada Penderita Gagal Jantung

Management of Diabetic Ketoacidosis in Patient with Heart Failure

Dicky Febrianto¹, Esti Hindariati²

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

²Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Korespondensi:

Dicky Febrianto. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FK Unair-RSUD Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8, Surabaya 60286, Indonesia.
Email: dickyfebrianto88@gmail.com

ABSTRAK

Ketoasidosis diabetik (KAD) merupakan kegawatdaruratan pada diabetes melitus (DM) yang didefinisikan sebagai trias hiperglikemia, ketonemia, dan asidosis. Ketoasidosis diabetik menyebabkan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi meskipun terapi diabetes telah berkembang. Aspek krusial dari tata laksana KAD meliputi pemberian cairan dan elektrolit, terutama kalium, dalam jumlah adekuat, dan pemberian insulin secara kontinu.

Status hidrasi penderita dengan KAD dan gagal jantung dapat dinilai dengan pemeriksaan fisik, seperti kesadaran, tanda-tanda vital, *capillary refill time*, turgor kulit, tekanan vena jugularis, dan tanda-tanda edema paru. Metode invasif dan non-invasif dapat pula menilai kecukupan cairan pada rehidrasi penderita dengan KAD dan gagal jantung. Metode invasif meliputi tekanan vena sentral dan tekanan arteri pulmonal, sementara metode non-invasif meliputi ekokardiografi, *bioimpedance vector analysis (BIVA)*, dan *brain natriuretic peptide (BNP)*. Dengan penilaian status hemodinamik yang tepat di unit perawatan intensif, pasien gagal jantung yang mengalami KAD dapat diberikan cairan dalam jumlah adekuat sehingga terhindar dari dehidrasi ataupun overhidrasi.

Kata Kunci: Gagal jantung, ketoasidosis diabetik, penilaian status hidrasi.

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is diabetes mellitus emergency which is defined by the biochemical triad of hyperglycemia, ketonemia, and acidemia. Diabetic ketoacidosis continues to have high rates of morbidity and mortality despite advances in the treatment of diabetes. Crucial aspects of DKA management involve adequate replacement of fluids and electrolytes, particularly potassium, and the continuous administration of insulin.

Hydration status in patients with DKA and heart failure can be assessed by physical examination, such as consciousness, vital signs, *capillary refill time*, skin turgor, jugular venous pressure, and signs of pulmonary edema. Invasive and non-invasive methods can also assess fluid adequacy in rehydration of patients with DKA and heart failure. Invasive methods include central venous pressure (CVP) and pulmonary artery pressure, while non-invasive methods include echocardiography, *bioimpedance vector analysis (BIVA)*, and *brain natriuretic peptide (BNP)*. By assessing hemodynamic status properly in an intensive care setting, a patient with heart failure who develops DKA can be administered adequate quantities of fluid to avoid dehydration or overhydration.

Keywords: Diabetic ketoacidosis, heart failure, hydration status assessment.

PENDAHULUAN

Ketoasidosis diabetik (KAD) merupakan salah satu kegawatdaruratan pada diabetes melitus (DM). KAD didefinisikan sebagai trias hiperglikemia, ketonemia, dan asidosis. Insidensinya sulit ditentukan, berkisar antara 4-6 sampai 8 episode per 1.000 penderita dengan DM pada studi berbasis populasi di Amerika Serikat.¹ Ketoasidosis diabetik tetap menjadi kondisi yang mengancam jiwa meskipun sudah ada kemajuan dalam hal perawatan penderita DM. Mortalitas akibat KAD pada umumnya terjadi pada 3-5 hari pertama perawatan, oleh karena itu pasien-pasien KAD direkomendasikan dirawat di unit perawatan intensif pada 24-48 jam pertama. Data dari RSUP Cipto Mangunkusumo menunjukkan bahwa angka kematian 72-jam pasien KAD sebesar 28,57%.²

Edema otak tetap menjadi penyebab tersering mortalitas, terutama pada anak-anak dan remaja. Pada dewasa, hipokalemia, *adult respiratory distress syndrome* (ARDS)/*acute lung injury* (ALI) dan keadaan-keadaan komorbid seperti pneumonia, infark miokard akut, dan sepsis, kesemuanya berkaitan dengan peningkatan mortalitas.³

Faktor risiko KAD antara lain penderita yang baru terdiagnosis DM, ketidakpatuhan menggunakan insulin, infeksi, infark miokard, akut abdomen, trauma, tirotoksikosis, kokain, dan antipsikotik. Gambaran klinis KAD meliputi gejala-gejala hiperglikemia, pernapasan Kussmaul, napas beraroma aseton, kehilangan volume cairan ekstraseluler, mual, muntah, nyeri abdomen, dan penurunan kesadaran.⁴

Defisiensi insulin yang terjadi pada KAD menyebabkan hiperglikemia, dan selanjutnya memicu kehilangan cairan dan elektrolit (natrium, kalium, dan klorida) melalui urin, dan akibatnya terjadi kehilangan cairan ekstraseluler.⁴ Oleh karena adanya kehilangan volume yang cukup besar melalui urin akibat hiperglikemia, penderita KAD pada umumnya mengalami dehidrasi yang sangat berat. Tata laksana KAD meliputi penggantian cairan dan elektrolit secara adekuat, terutama kalium, serta pemberian insulin secara kontinu. Penderita dengan penurunan fungsi jantung yang mengalami KAD, bila perlu dirawat di ruang perawatan intensif untuk pemantauan kadar kalium dan hidrasi. Ketoasidosis diabetik juga dilaporkan sering terkait dengan sindroma distres napas, sehingga pemeriksaan klinis saja dapat menimbulkan kebingungan, apakah ronki yang ditemukan merupakan gejala distres napas atau gejala edema paru karena overhidrasi.⁵ Oleh karena itu, asesmen hemodinamik atau status hidrasi pada penderita KAD dengan gagal jantung sangat penting dilakukan.

PATOFISIOLOGI DAN PENEGAKAN DIAGNOSIS KAD

Ketoasidosis diabetik terjadi akibat defisiensi insulin pada penderita DM baru, ketidakpatuhan penggunaan insulin atau obat anti-diabetes, dan peningkatan kebutuhan insulin oleh karena infeksi. Defisiensi insulin menstimulasi peningkatan hormon-hormon kontra-regulasi (glukagon, katekolamin, kortisol, dan hormon pertumbuhan). Tanpa kemampuan menggunakan glukosa akibat defisiensi insulin, tubuh memerlukan sumber energi alternatif. Aktivitas lipase meningkat, menyebabkan pemecahan jaringan lemak menjadi asam lemak bebas. Komponen asam lemak bebas ini dikonversi menjadi asetil koenzim-A, yang sebagian masuk ke dalam siklus Krebs untuk memproduksi energi, sementara sisanya dipecah menjadi keton (aseton, asetoasetat, dan beta-hidroksibutarat). Keton dapat digunakan sebagai energi, namun cepat terakumulasi. Glikogen dan protein dikatabolisis untuk membentuk glukosa. Bersama-sama, faktor-faktor di atas menyebabkan hiperglikemia, yang memicu diuresis osmotik, kemudian mengakibatkan dehidrasi, asidosis metabolik, dan keadaan hiperosmolar.^{1,6}

Terdapat dua faktor pemicu yang paling umum dalam terjadinya KAD, yaitu terapi insulin yang tidak adekuat serta adanya infeksi. Faktor-faktor pemicu lainnya di antaranya infark miokardium, serangan akut serebrovaskular, emboli paru, pankreatitis, serta alkohol.⁷ Kriteria diagnosis KAD antara lain: (i) klinis: poliuria, polidipsia, mual dan/atau muntah, pernapasan Kussmaul (dalam dan cepat), lemah, dehidrasi, hipotensi sampai syok, kesadaran terganggu sampai koma; (ii) darah: hiperglikemia lebih dari 300 mg/dL (biasanya melebihi 500 mg/dL), bikarbonat kurang dari 20 mEq/L, pH kurang dari 7,35, ketonemia; serta (iii) urine: glukosuria dan ketonuria.⁸

TATA LAKSANA KAD SECARA UMUM

Banyak panduan tata laksana KAD yang tersedia di kepustakaan medis, dan tidak semuanya seragam. Penundaan rehidrasi dengan cairan intravena dan pemberian insulin masih didapatkan pada 70% kasus. Rehidrasi dan perbaikan kadar kalium yang kurang adekuat dalam 24 jam pertama didapatkan pada 70% kasus.⁷

Oksigenasi/Ventilasi

Jalan napas dan pernapasan merupakan prioritas pertama. Jika penderita datang dengan penurunan kesadaran/koma (GCS <8), pertimbangkan pemasangan intubasi dan ventilator. Berikan oksigen melalui masker *non-rebreathing* jika ada indikasi. Masukkan selang nasogastrik dan lepaskan ujung yang terbuka jika penderita

tampak mengantuk atau mual. Jalan napas, pernapasan, dan tingkat kesadaran perlu dimonitor selama perawatan KAD.⁹

Penggantian Cairan (Rehidrasi)

Sirkulasi merupakan prioritas kedua setelah oksigenasi. Penderita KAD mengalami dehidrasi yang berat dan dapat terjatuh ke dalam syok hipovolemik. Resusitasi cairan akan menurunkan hiperglikemia, hiperosmolalitas, hormon kontra-regulasi, terutama dalam jam-jam pertama, sehingga menurunkan resistansi terhadap insulin. Oleh karena itu, terapi insulin paling efektif jika didahului oleh penggantian cairan dan elektrolit.⁹

Defisit cairan pada KAD diperkirakan sebesar 100 mL/kgBB, yang berarti rerata sekitar 5-7 liter pada orang dewasa. Dua jalur intravena atau sebuah kateter vena sentral perlu dipasang untuk rehidrasi. Resusitasi cairan secara cepat bertujuan untuk mengganti volume intravaskular dan memperbaiki perfusi ginjal dengan cairan kristaloid, meskipun koloid dapat digunakan jika penderita mengalami syok hipovolemik. Semua panduan merekomendasikan penggunaan larutan NaCl 0,9% sebagai cairan resusitasi awal atau larutan NaCl 0,45% jika kadar natrium serum tinggi. Tidak ada bukti definitif keunggulan penggunaan larutan ringer laktat dibanding larutan berbasis NaCl. Cairan Hartman atau *plasmalyte* juga cocok karena mengandung prekursor bikarbonat. Penggunaan NaCl 0,9% saja seringkali berkontribusi terhadap terjadinya asidosis hiperkloremik beberapa hari kemudian.¹⁰

Jika penderita tidak mengalami gagal jantung, bolus awal cairan sebanyak 15-20 ml/kgBB dalam satu jam, yang ekuivalen dengan 1-1,5 liter dalam satu jam pertama, dan kemudian 4-10 ml/kgBB/jam untuk beberapa jam berikutnya. Idealnya, 50% defisit cairan tubuh total sebaiknya diganti dalam 8 jam pertama dan 50% sisanya dalam 24 jam berikutnya. Sebagai panduan, osmolalitas serum perlu diturunkan sebesar 3 mOsm/liter/jam. Ketika kadar glukosa turun di bawah 200 mg/dL, pada umumnya disarankan untuk mengganti pemberian cairan menjadi larutan yang mengandung dekstrosa. Pemantauan ketat status hemodinamik (pada penderita tidak stabil setiap 15 menit), fungsi ginjal, status mental, dan keseimbangan cairan diperlukan untuk menghindari overhidrasi atau kelebihan cairan.⁹

Keparahan dehidrasi secara klinis dapat dinilai menggunakan denyut nadi dan tekanan darah. Sebagai panduan, 90 mmHg dapat digunakan sebagai parameter hidrasi, namun perlu pertimbangan umur, jenis kelamin, dan riwayat pengobatan sebelumnya. Bila tekanan darah

Tabel 1. Panduan pemberian cairan rehidrasi pada penderita KAD secara umum⁹

Volume cairan	Waktu pemberian
NaCl 0,9% 1 liter	1000 ml dalam 1 jam
NaCl 0,9% 1 liter dengan KCl	1000 ml dalam 2 jam berikutnya
NaCl 0,9% 1 liter dengan KCl	1000 ml dalam 2 jam berikutnya
NaCl 0,9% 1 liter dengan KCl	1000 ml dalam 4 jam berikutnya
NaCl 0,9% 1 liter dengan KCl	1000 ml dalam 4 jam berikutnya
NaCl 0,9% 1 liter dengan KCl	1000 ml dalam 6 jam berikutnya

sistolik di bawah 90 mmHg, maka diberikan 500 ml NaCl 0,9% dalam 10-15 menit. Jika tekanan darah sistolik tetap di bawah 90 mmHg, ini berarti memerlukan cairan yang lebih banyak. Dalam praktiknya, sebagian besar penderita memerlukan antara 500-1.000 ml yang diberikan secara cepat. Jika tidak ada perbaikan klinis, pertimbangkan ulang penyebab-penyebab hipotensi lainnya. Ketika tekanan darah sistolik mencapai >90 mmHg, kita dapat mengikuti panduan cairan sesuai Tabel 1:

Cairan intravena perlu diturunkan segera setelah diuresis osmotik membaik dan volume urin menurun. Penurunan gula darah yang terlalu agresif dan resusitasi cairan yang cepat berkaitan dengan terjadinya edema serebri pada 1% anak-anak dan dewasa. Pada penderita dengan gagal ginjal atau gagal jantung, begitu juga dengan orang lanjut usia dan remaja, laju dan volume rehidrasi cairan perlu dimodifikasi. Tujuan dari beberapa liter pertama rehidrasi adalah untuk mengatasi hipotensi, mengganti defisit intravaskular, dan mengimbangi efek diuresis osmotik dengan koreksi gangguan elektrolit.¹¹

Perbaikan terhadap Gangguan Elektrolit

Dehidrasi dan diuresis osmotik menyebabkan pergeseran elektrolit dalam sel dan serum. Kalium merupakan ion positif utama intraseluler, yang bertanggung jawab untuk mempertahankan gradien elektropotensial dari membran sel. Turunnya kadar kalium intraseluler dapat berasal dari tidak adanya insulin, dehidrasi intraseluler, asidosis, dan pergeseran ion hidrogen. Mual muntah dapat menyebabkan hilangnya kalium lebih lanjut. Selama terapi insulin untuk KAD, koreksi asidosis dan resusitasi cairan akan menurunkan kadar kalium. Oleh karena itu, perlu pengecekan kadar kalium sebelum memulai terapi insulin. Kadar kalium serum dapat mengindikasikan beratnya defisit kalium.⁹

Defisit kalium berkisar 2-5 mEq/kgBB pada KAD. Belum terdapat studi yang memaparkan strategi tertentu untuk penggantian kalium. Rekomendasi secara umum menyarankan suplementasi kalium perlu dimulai jika kadar kalium <5,0 atau 5,5 mEq/L ketika penderita sudah dapat buang air kecil, biasanya diberikan dalam cairan NaCl

0,9% liter kedua. Jika penderita normo- atau hipokalemia, kalium perlu segera diberikan dengan konsentrasi cairan intravena antara 10-40 mEq/L, dengan kecepatan maksimum 40 mEq/jam. Pada kasus hipokalemia berat ($<3,3$ mEq/jam), insulin perlu ditunda hingga koreksi kalium darah $\geq 3,3$ mEq/L.¹²

Kalium diberikan dengan kecepatan 10 mEq/jam sampai kadarnya $>4,0$ mEq/liter. Kalium tidak perlu ditambah jika kadarnya $>5,0$ mEq/liter. Kadar kalium perlu dipantau tiap 2-4 jam. Selama pemberian kalium, penderita perlu dipasang monitor jantung untuk mendeteksi aritmia dan lokasi terpasangnya jalur intravena perlu dilihat secara berkala untuk menghindari kerusakan jaringan. Defisit natrium biasanya sekitar 7-10 mEq/kgBB pada KAD dan disertai kehilangan cairan sebesar 100 mL/kgBB. Defisit natrium ini biasanya membaik dengan rehidrasi menggunakan NaCl 0,9%.⁹

Terapi Insulin

Untuk mengoreksi hiperglikemia lebih lanjut, insulin perlu ditambahkan secara intravena, satu atau dua jam setelah rehidrasi dimulai. Bolus awal insulin diberikan 0,1 unit/kgBB intravena, dilanjutkan insulin *pump* 0,1 unit/kgBB/jam. Beberapa penulis menyatakan bolus ini tidak diperlukan selama insulin *pump* dipertahankan. Insulin *pump* 0,14 unit/kgBB/jam direkomendasikan jika tidak diberikan insulin bolus. Kadar glukosa darah perlu diturunkan 50-70 mg/dL per jam, dan insulin *pump* perlu dititrasi untuk mencapai target ini. Ketika kadar glukosa sudah mencapai 200 mg/dL, kecepatan insulin *pump* perlu diturunkan menjadi 0,05-0,1 unit/kgBB/jam, dan cairan infus diganti dengan yang mengandung dekstrosa untuk mempertahankan kadar glukosa antara 150-200 mg/dL.⁶

Insulin subkutan merupakan alternatif yang efektif selain insulin intravena bagi penderita KAD yang tidak komplikatif. Sebuah meta analisis mendukung pemberian subkutan insulin kerja-cepat, seperti lispro (bolus 0,3 unit/kgBB, kemudian 0,1 unit/kgBB/jam).¹³

Ketoasidosis diabetik dikatakan membaik jika kadar glukosa stabil di bawah 200 mg/dL, pH $>7,3$, dan kadar bikarbonat ≥ 18 mEq/L. Ketika target ini tercapai dan cairan dapat diberikan per oral, maka penderita dapat dimulai pemberian insulin *intermediate-* atau *long-acting* dan insulin *short-* atau *rapid-acting* subkutan.⁶

Penanganan Asidosis Metabolik

Asidosis metabolik merupakan komponen penting pada KAD. Insulin digunakan untuk menghentikan produksi keton, sebab cairan intravena saja tidak memiliki dampak pada parameter ketoasidosis. Insulin *short-acting* (0,1

unit/kgBB/jam) direkomendasikan. Penggunaan insulin intravena bolus insial direkomendasikan oleh beberapa penulis. Pada anak-anak, menggunakan bolus insulin intravena tidak menghasilkan perbaikan ketoasidosis secara lebih cepat, dan justru meningkatkan risiko edema serebri. Penggunaan insulin *rapid-acting* subkutan pada interval 1-2 jam menghasilkan durasi perbaikan ketoasidosis yang sama dengan kejadian hipoglikemia lebih rendah dibandingkan dengan insulin *short-acting* intravena 0,1 unit/kgBB/jam. Kadar glukosa plasma akan menurun dengan beberapa mekanisme, termasuk reekspansi volume cairan ekstraseluler, ekskresi glukosa melalui diuresis osmotik, penurunan produksi glukosa karena perbaikan insulin, serta pengambilan (*uptake*) glukosa oleh sel. Ketika kadar glukosa darah mencapai 14,0 mEq/L, glukosa intravena perlu diberikan untuk mencegah hipoglikemia, dengan target glukosa plasma 12-14 mEq/L.¹⁴

Penggunaan natrium bikarbonat intravena untuk mengatasi asidosis dapat dipertimbangkan pada penderita dewasa dengan pH arterial $\leq 7,0$. Sebagai contoh, dapat diberikan 1 ampul (50 mEq) natrium bikarbonat ke dalam 200 mL cairan D5 (atau akuades jika tersedia) selama 1 jam, diulang tiap 1-2 jam sampai pH $\geq 7,0$.¹² Risiko potensial pemberian natrium bikarbonat antara lain hipokalemia dan terjadinya alkalosis metabolik.⁴

EVALUASI STATUS HIDRASI PADA GAGAL JANTUNG

Gagal jantung terkait dengan aktivasi neurohumoral dan abnormalitas pada kontrol otonomik yang menyebabkan retensi natrium dan air, serta peningkatan ekskresi kalium, sehingga terjadi edema atau asites. Sebagai konsekuensinya, evaluasi status hidrasi merupakan komponen relevan dalam asesmen dan perawatan penderita dengan gagal jantung dekomposisi akut.¹⁵

Tanda-tanda klinis terkait overload cairan meliputi keluarnya cairan serosa dari hidung, takipnea, sesak, takikardia, edema subkutan, *pitting edema*, ronki paru, peningkatan berat badan, mual, muntah, dan tidak bisa tidur.¹⁶ Meskipun asesmen klinis tetap penting dalam memperkirakan status hidrasi penderita dengan gagal jantung, evaluasi hiperhidrasi atau dehidrasi masih merupakan tantangan, yang seringkali menyebabkan morbiditas penderita pada jangka pendek dan jangka panjang. Untuk itu, diperlukan metode baik invasif maupun non-invasif untuk memperkirakan kecukupan cairan pada penderita. Metode invasif yang sering digunakan untuk memperkirakan kecukupan cairan pada penderita gagal jantung adalah pengukuran tekanan vena sentral (*central*

venous pressure/CVP) dan tekanan arteri pulmonal biasa digunakan untuk memperkirakan volume.¹⁶ Metode non-invasif di antaranya pemeriksaan ekokardiografi, *bioimpedance vector analysis* (BIVA), dan *brain natriuretic peptide* (BNP).^{17,18}

Pemeriksaan Klinis Status Hidrasi

Hal pertama yang perlu diperhatikan adalah kesadaran penderita. Adanya kebingungan, gelisah, dan penurunan kesadaran dapat merupakan tanda-tanda hipoperfusi serebri, kelebihan cairan, atau gangguan elektrolit. Jika yang terjadi adalah kelebihan cairan, biasanya disertai dengan distres napas, seperti peningkatan laju napas atau penggunaan otot bantu pernapasan.¹⁹

Pada pemeriksaan kepala leher, status hidrasi dapat dinilai dari tingkat kekeringan membran mukosa, mata yang cowong, dan pemeriksaan tekanan vena jugularis (*jugular venous pressure/JVP*). Tekanan vena jugularis yang meningkat dapat menggambarkan kelebihan cairan intravaskular. Munculnya suara jantung ketiga pada pemeriksaan toraks merupakan tanda kelebihan cairan intravaskular. Edema paru dengan tanda ronki pada pemeriksaan fisik dapat menunjukkan kelebihan cairan intravaskular dan peningkatan tekanan sirkulasi paru. Pada pemeriksaan ekstremitas superior, perbaikan hidrasi dapat diamati dari penurunan *capillary refill time* (CRT), perbaikan turgor kulit, penurunan temperatur, dan munculnya keringat. Takikardia dan hipotensi juga akan membaik seiring dengan perbaikan hidrasi. Pada pemeriksaan ekstremitas inferior, dapat muncul edema perifer, namun edema ini muncul lebih lambat karena merupakan tanda kelebihan cairan ekstrasvaskular.¹⁹

Untuk melengkapi pemeriksaan status hidrasi penderita, perlu juga pengamatan lembar observasi. Petugas medis perlu mengamati denyut nadi, tekanan darah, laju napas, dan saturasi oksigen. Laju napas dapat meningkat pada kehilangan cairan (akibat respons simpatik) ataupun pada kelebihan cairan (edema paru atau efusi pleura). Lembar observasi juga indikator yang berguna untuk mengamati *input* dan *output* cairan penderita. Target produksi urin normal adalah 0,5-1 mL/kgBB/jam. Cara lain yang mudah dan efektif untuk memantau perubahan status hidrasi penderita adalah dengan mengukur berat badan per hari.¹⁹

Tekanan Vena Sentral (*Central Venous Pressure/CVP*)

Tekanan vena sentral menggambarkan tekanan darah yang mengisi atrium kanan (*right atrial pressure/RAP*). Tekanan vena merefleksikan *venous return* ke jantung. Tekanan vena sentral adalah tekanan di vena kava

superior dan inferior ketika keduanya memasuki jantung dan menunjukkan volume darah, tonus vaskular, dan fungsi jantung.²⁰

Tekanan vena sentral dapat diukur dengan satuan milimeter air raksa (mmHg) atau sentimeter air (cmH₂O). Oleh karena air raksa bersifat neurotoksik, manometer yang digunakan dalam CVP biasanya berbasis air, misalnya dekstrosa 5% atau NaCl 0,9%, yang menyediakan hasil bacaan dalam cmH₂O.²⁰

Nilai CVP normal adalah 5-10 mmHg atau 7-14 cmH₂O (mid-aksila) atau 0-5 mmHg atau 0-7 cmH₂O (sudut sternum). Penderita dengan kondisi kritis seringkali didapatkan pengukuran CVP yang normal atau tinggi, dan terapi biasanya bertujuan untuk mempertahankan CVP sedikit lebih tinggi dari normal untuk memastikan *venous return* yang cukup. Pengukuran CVP memberikan informasi mengenai kecukupan cairan dan respons penderita terhadap terapi cairan.²¹

Tekanan vena sentral yang tinggi dapat ditemukan pada penderita dengan fungsi jantung yang normal dan volume intravaskular meningkat (misalnya *overload* cairan) atau pada penderita dengan fungsi jantung yang menurun dan volume intravaskular normal (misalnya gagal jantung).²² Sebaliknya, CVP dapat turun pada individu dengan fungsi jantung meningkat dan volume darah normal (misalnya selama olahraga) atau pada penderita dengan fungsi jantung normal dan volume darah menurun (misalnya kehilangan darah berat), diuresis yang berlebihan akibat diabetes atau terapi diuretik, atau *venous return* yang buruk pada syok kardiogenik.²¹

Baku emas evaluasi respons penderita terhadap terapi cairan adalah respons hemodinamik terhadap *fluid challenge*. Pilihan cairan apa yang akan digunakan, koloid atau kristaloid, tergantung pada penyakit dasarnya. Kombinasi peningkatan CVP dan peningkatan *output* jantung atau perbaikan perfusi menunjukkan bahwa penderita responsif terhadap terapi cairan. Peningkatan CVP tanpa peningkatan *output* jantung atau perbaikan perfusi menunjukkan bahwa tambahan *loading* cairan tidak diperlukan karena penderita tidak responsif terhadap cairan.²³ Gejala klinis dari kelebihan cairan dapat muncul pada pemeriksaan fisik jauh sebelum peningkatan signifikan pada CVP, terutama pada penderita dengan

Tabel 2. Konversi mmHg ke cmH₂O dan sebaliknya²⁰

Konversi cmH ₂ O ke mmHg	Konversi mmHg dan cmH ₂ O
1 cmH ₂ O = 0,74 mmHg	1 mmHg = 1,36 cmH ₂ O
10 cmH ₂ O = 7,4 mmHg	10 mmHg = 13,6 cmH ₂ O
20 cmH ₂ O = 14,8 mmHg	20 mmHg = 27,2 cmH ₂ O

gagal jantung kiri, namun CVP >10 - 12 cm H₂O dapat terkait dengan terjadinya edema paru pada penderita.²⁴

Pengukuran CVP merupakan pemeriksaan non-invasif, cepat, praktis, dan berguna, tetapi kurang akurat. Pemeriksa harus menggunakan vena jugularis interna jika memungkinkan. Pulsasi arteri karotis jauh lebih tinggi dibandingkan vena jugularis. Pengaturan posisi penderita dan pencahayaan yang baik sangat penting.²⁴

Pemberian cairan secara bolus cepat (*fluid challenge*) kepada penderita hipovolemik dengan fungsi ventrikel yang baik akan memberikan peningkatan CVP <2 mmHg. Kembalinya CVP ke nilai dasarnya dalam 10 menit, dikombinasikan dengan perbaikan tekanan darah atau indikator-indikator perfusi yang lain, menunjukkan bahwa penderita responsif terhadap volume. Akan tetapi, jika pemberian bolus menghasilkan peningkatan CVP ≥2 mmHg tanpa disertai perbaikan parameter perfusi, penderita tampaknya tidak responsif terhadap volume.²³

Oleh karena tidak semua penderita dapat menoleransi tes *fluid challenge*, upaya terus dilakukan untuk mendefinisikan nilai CVP yang akurat pada penderita, yang mana tambahan *fluid challenge* tidak meningkatkan *cardiac output*, sebagai indeks kardiak >300 mL/menit/m². Peneliti menyimpulkan bahwa CVP >7,4 mmHg (10 cm air) merupakan batas ambang yang masuk akal sebagai batas atas respons terhadap volume. Secara umum, nilai CVP rendah dapat mengindikasikan bahwa penambahan volume intravena dapat bermanfaat dan nilai CVP tinggi dapat menyebabkan ekspansi volume berbahaya.²⁵

Ekokardiografi

Ekokardiografi dapat menjadi alternatif pemeriksaan untuk menilai hemodinamik pada penderita sekaligus memperkirakan kecukupan hidrasinya. Komponen hemodinamik paling penting yang dapat diukur pada ekokardiografi antara lain tekanan atrium kanan (*right atrial pressure/RAP*), hipertensi pulmonal, tekanan pengisian ventrikel kiri, dan *stroke volume* (SV). Tekanan pengisian ventrikel kiri dapat diestimasi dari *pulmonary artery systolic pressure* (PASP), sementara tekanan atrium kanan diestimasi dari diameter vena kava inferior (*inferior vena cava/IVC*) saat inspirasi.²⁶

Vena kava inferior merupakan pembuluh darah yang ukuran dan dinamikanya bervariasi seiring perubahan CVP dan volume darah. Beberapa studi telah mengevaluasi korelasi antara RAP dengan parameter IVC. Panduan merekomendasikan nilai 3-8 mmHg sebagai nilai normal RAP.²⁶

Tabel 3. Korelasi antara diameter dan kolaps IVC pada pemeriksaan ekokardiografi dengan tekanan atrium kanan (RAP)²⁷

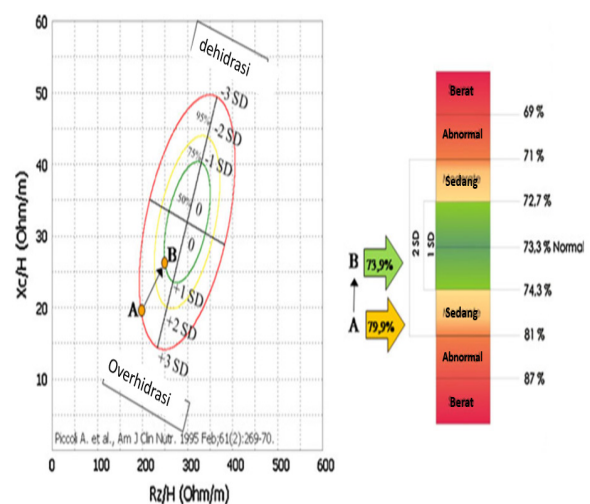
Diameter IVC	Kolaps IVC	RAP
<2,1 cm	>50%	0-5 mmHg
<2,1 cm	<50%	5-10 mmHg
>2,1 cm	>50%	5-10 mmHg
>2,1 cm	<50%	~15 mmHg

Bioimpedance Vector Analysis (BIVA) dan Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Bioimpedance vector analysis (BIVA) merupakan teknik non-invasif untuk memperkirakan massa tubuh dan komposisi cairan dengan pengukuran impedansi bioelektrik, resistansi, dan reaktansi, yang telah digunakan dalam praktik klinis untuk mengevaluasi kadar cairan pada penderita hemodialisis.¹⁵ Pemeriksaan BIVA dilakukan dengan alat portabel berbaterai dan dapat diaplikasikan pada kondisi kritis yang membutuhkan evaluasi yang cepat. Pada pemeriksaan ini, cairan bebas di toraks dan abdomen, seperti efusi pleura, kongesti paru, asites, urin, dan makanan, tidak memengaruhi pengukuran dengan teknik BIVA.²⁸

Brain natriuretic peptide (BNP) merupakan penanda yang dirilis oleh ventrikel sebagai respons terhadap peregangan dindingnya akibat peningkatan volume ataupun tekanan selama fase akut gagal jantung. Kadar BNP pada plasma berkorelasi dengan klasifikasi *New York Heart Association* (NYHA) untuk gagal jantung simptomatik begitu juga dengan prognosis penderita dengan gagal jantung sistolik.¹⁸ *Brain natriuretic peptide* diperiksa dengan menggunakan sampel darah. Kadar BNP normal adalah <250 pg/mL.²⁹

Pemeriksaan BIVA spesifik untuk mendeteksi kelebihan cairan. *Bioimpedance vector analysis* dapat



Gambar 1. Contoh gambaran grafis normogram dan skala numerik dari BIVA^{29, 30}

membedakan sesak kardiogenik dan non-kardiogenik. Melalui kombinasi dengan pemeriksaan klinis dan penanda seperti BNP, BIVA juga berguna untuk menatalaksana penderita gagal jantung akut, terutama dalam hal terapi diuretik. *Bioimpedance vector analysis* dan BNP dapat mengidentifikasi kongesti pada gagal jantung akut dalam hitungan menit. Terdapat korelasi yang kuat antara hiperhidrasi yang dikalkulasi menggunakan BIVA dengan kongesti vena sentral, serta antara hiperhidrasi dengan oliguria.³¹ Penelitian-penelitian lain juga menunjukkan bahwa BIVA memiliki peran prediktif untuk mengevaluasi status hidrasi dan luaran klinis penderita.²⁹

Hasil pengukuran BIVA memiliki korelasi dengan CVP. Pada sebuah studi, nilai CVP berkorelasi terbalik secara signifikan dengan BIVA. Nilai CVP lebih dari 12 mmHg berkaitan dengan vektor BIVA yang lebih pendek pada 93% penderita, menggambarkan adanya overhidrasi, demikian pula sebaliknya. Temuan ini menunjukkan bahwa pemeriksaan BIVA serial dapat digunakan untuk memantau terapi tanpa memerlukan pemeriksaan invasif.³¹

Pada penderita dengan gagal jantung kronik, hiperhidrasi sering tidak dikenali pada penderita yang tidak edema, padahal sudah terjadi kongesti. Oleh karena pelepasan BNP dipicu oleh volume cairan dan peregangan dinding miokard yang meningkat, maka BNP dapat menjadi parameter awal terjadinya kongesti.²⁹

KOMPLIKASI KAD

Edema serebri merupakan komplikasi paling berat dari KAD. Ini terjadi pada 0,5-1% dari seluruh kasus KAD dan menyebabkan tingkat kematian sebesar 21-24%. Mereka yang bertahan hidup berisiko mengalami sisa-sisa masalah neurologis. Edema serebri lebih sering terjadi pada anak-anak, meskipun dilaporkan juga dapat terjadi pada dewasa. Faktor risikonya antara lain usia muda, DM awitan baru, durasi KAD yang memanjang, tekanan parsial CO₂ yang menurun, asidosis berat, kadar bikarbonat awal yang rendah, hiponatremia, glukosa darah awal yang tinggi, dan rehidrasi yang terlalu cepat. Tanda-tanda edema serebri yang memerlukan evaluasi segera meliputi nyeri kepala, muntah persisten, hipertensi, bradikardia, letargi, dan perubahan neurologis lainnya.⁶

Komplikasi lain dari KAD antara lain hipokalemia, hipoglikemia, gagal ginjal akut, dan syok. Masalah lain yang lebih jarang meliputi rabdomyolisis, trombotik dan *stroke*, pneumomediastinum, interval QT yang memanjang, edema paru, dan penurunan fungsi kognitif dan memori pada anak-anak.⁶

SIMPULAN

Ketoasidosis diabetikum (KAD) merupakan salah satu kegawatdaruratan pada diabetes melitus yang ditandai dengan hiperglikemia, ketonemia, dan asidosis. Tingkat mortalitas akibat KAD masih cukup tinggi. Penatalaksanaan KAD meliputi oksigenasi, rehidrasi cairan, terapi insulin, perbaikan gangguan elektrolit, dan perbaikan asidosis metabolik. Pada penderita KAD dengan gagal jantung, penilaian hemodinamik perlu dilakukan untuk memastikan pemberian jumlah cairan yang cukup sehingga tidak menyebabkan overhidrasi.

Pemantauan kecukupan hidrasi pada penderita dengan KAD dan gagal jantung dapat dinilai dari pemeriksaan fisik, di antaranya tingkat kesadaran, tanda-tanda vital, turgor kulit, *capillary refill time*, tekanan vena jugularis, dan kewaspadaan terhadap edema paru. Metode invasif juga dapat digunakan, antara lain pemeriksaan tekanan vena sentral dan tekanan arteri pulmonalis. Sedangkan pemeriksaan non-invasif meliputi ekokardiografi, BIVA, dan BNP.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kohler K, Levy N. Management of Diabetic Ketoacidosis: A Summary of the 2013 Joint British Diabetes Societies Guidelines. *J Intens Care Society*. 2014;15(3):222-5.
2. Siregar NN, Soewondo P, Subekti I, Muhadi M. Seventy-two hour mortality prediction model in patients with diabetic ketoacidosis: a retrospective cohort study. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2018;33(2):124-9.
3. Ahuja W, Kumar N, Kumar S, Rizwan A. Precipitating risk factors, clinical presentation, and outcome of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes. *Cureus*. 2019; 11(5):e4789 9.
4. Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes*. 2018;42:S109-14.
5. Philip L, Poole R. Double trouble: managing diabetic emergencies in patients with heart failure. *Pract Diab*. 2018;35(4):139-43.
6. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2013;87(5):337-46.
7. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. *Hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis (DKA), and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS)* [Updated 2018 May 17]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/>
8. Tjokropawiro A, Murtiwi S. *Kegawatdaruratan diabetes melitus*. Dalam: Tjokropawiro A, Setiawan PB, Effendi C, et al. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*, Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press, 2015. hal.118-25.
9. Islam T, Sherani K, Surani S, Vakili A. Guidelines and Controversies in the Management of Diabetic Ketoacidosis. *World J Diab*. 2018;9(12):226-9.
10. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med*. 2019;19(5):396-8.
11. Alshammari AA, Alahdal LM, Jawi JT, Alnofaie HA, Aldossari NA, Abdulaziz-Alasassaf HM, et al. First line management of adult diabetic ketoacidosis patients. *Egypt J Hosp Med*. 2017;67(2):571-7.
12. Kreider KE. Updates in the management of diabetic ketoacidosis. *J Nurse Pract*. 2018;14(8):591-7.
13. Jouini S, Hebaieb F, Hamed R, Hedhli H, Manai H, Chermiti I, et al. Utility of bolus of insulin in diabetic ketoacidosis management in emergency department. *J Anest & Inten Care Med*. 2019;8(5):1-6.

14. Balili CAV, Gomez MHS. Efficacy and safety of subcutaneous insulin analogue versus intravenous insulin infusion among patients with mild to moderate diabetic ketoacidosis at the University of Santo Tomas Hospital. *Philippine J Int Med*. 2017;55(1):1-7.
15. Pirina P, Martinetti M, Spada C, Zinellu E, Pes R, Chessa E, et al. Prevalence and management of COPD and heart failure comorbidity in the general practitioner setting. *Resp Med*. 2017;131:1-5.
16. Hill BT. Role of central venous pressure monitoring in critical care settings. *Nurs Stand*. 2017;32(23):32-48.
17. Jayanama K, Putadechakun S, Srisuwarn P, Vallibhakara SA, Shantavasinkul PC, Sritara C, et al. Evaluation of body composition in hemodialysis Thai patients: comparison between two models of bioelectrical impedance analyzer and dual-energy x-ray absorptiometry. *J Nutr Metab*. 2018;2018:4537623.
18. Brunner-La Rocca HP, Sanders-van Wijk S. Natriuretic peptides in chronic heart failure. *Card Fail Rev*. 2018;5(1):44-9.
19. Baron S, Courbebaisse M, Lepicard E, Friedlander G. Assessment of hydration status in a large population. *Brit J Nutr*. 2015;113(1):147-58.
20. Shah P, Oduah MTA, Podder V. Physiology, central venous pressure. *Nat Center Biotech Inf*. 2019;2019:1-9.
21. Michard F. Hemodynamic monitoring in the era of digital health. *Ann Intens Care*. 2016;6:1-15.
22. Guarnieri M, Belletti A, Saglietti F, Bignami E. Central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness of fluid responsiveness: is this all you need? *Gen Med*. 2016;4(2):1-5.
23. Harjola VP, Parissis J, Brunner-La Rocca HP, Čelutkienė J, Chioncel O, Collins SP, et al. Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1081-99.
24. De Backer D, Vincent JL. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? ten answers to 10 questions. *Crit Care*. 2018;22(43): 1-6.
25. Gilbert M. Central venous pressure and pulmonary artery pressure monitoring. *Anaesth Intens Care Med*. 2015;16(3):119-23.
26. Beigel R, Cercek B, Luo H, Siegel RJ. Noninvasive evaluation of right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1033-42.
27. Zaidi A, Knight DS, Augustine DX. Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British society of echocardiography. *Brit Soc Echocardiogr*. 2020;7(1):G19-41.
28. Park CS, Lee SE, Cho HJ, Kim YJ, Kang HJ, Oh BH, et al. Body fluid status assessment by bioimpedance analysis in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Korean J Int Med*. 2018;33(5):911-23.
29. Valle R, Aspromonte N, Milani L, Peacock FW, Maisel AS, Santini M, et al. Optimizing fluid management in patient with acute decompensated heart failure (ADHF): the emerging role of combined measurement of body hydration status and brain natriuretic peptide (BNP) levels. *Heart Fail Rev*. 2011;16:519-29.
30. Lukaski HC, Diaz NV, Talluri A. Classification of hydration in clinical conditions: indirect and direct approaches using bioimpedance. *Nutrients*. 2019;11:1-22.
31. Genot N, Bonnefoy-Cudraz E. Bioelectrical impedance analysis for heart failure diagnosis in the ED. *Am J Emerg Med*. 2015;33(8):1025-9.