

Penyakit Dalam Indonesia

pISSN: 2406-8969
eISSN: 2549-0621



Volume 10 Issue 1 Maret 2023



Official Journal of
Department of Internal Medicine,
Universitas Indonesia

3-31-2023

Performa Diagnostik Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) dibandingkan dengan Malnutrition Nutritional Assessment (MNA) dalam Pengkajian Malnutrisi pada Pasien Geriatri di Rawat Inap

Astrine Permata Leoni

Program Studi Magister Ilmu Gizi, Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang / Instalasi Gizi dan Produksi Makanan, RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, astrine.permata@gmail.com

Wita Rizki Amelia

Program Studi Magister Ilmu Gizi, Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang / Instalasi Gizi dan Produksi Makanan, RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, witarizki@gmail.com

Purwita Wijaya Laksmi

Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, adekerahman@gmail.com

Ahmad Syaury

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>
Program Studi Magister Ilmu Gizi, Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, syaury@fkk.undip.ac.id
Part of the [Human and Clinical Nutrition Commons](#), and the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Leoni, Astrine Permata; Amelia, Wita Rizki; Laksmi, Purwita Wijaya; and Syaury, Ahmad (2023) "Performa Diagnostik Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) dibandingkan dengan Malnutrition Nutritional Assessment (MNA) dalam Pengkajian Malnutrisi pada Pasien Geriatri di Rawat Inap," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 1, Article 1.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i1.1104

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss1/1>

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

Performa Diagnostik *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) dibandingkan dengan *Malnutrition Nutritional Assessment* (MNA) dalam Pengkajian Malnutrisi pada Pasien Geriatri di Rawat Inap

Diagnostic Performance of the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) compared with Malnutrition Nutritional Assessment (MNA) in Assessing Malnutrition among Geriatric Inpatients

Astrine Permata Leoni^{1,2}, Wita Rizki Amelia^{1,2}, Purwita Wijaya Laksmi³, Ahmad Syauqy⁴

¹Program Studi Magister Ilmu Gizi, Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

²Instalasi Gizi dan Produksi Makanan, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

³Divisi Geriatri, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

⁴Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

Korespondensi:

Purwita Wijaya Laksmi. Divisi Geriatri, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia. Jl. Diponegoro No. 71 Jakarta 10430. Email: adekerahman@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Sebanyak 76,6% pasien berusia ≥ 60 tahun atau lanjut usia (lansia) mengalami malnutrisi atau berisiko malnutrisi berdasarkan *Malnutrition Nutritional Assessment* (MNA) dalam 48 jam pertama setelah masuk rumah sakit. Perkiraan prevalensi malnutrisi sangat bervariasi tergantung pada populasi yang diteliti, tempat layanan kesehatan, dan alat yang digunakan untuk penilaiannya. Selama ini, *Subjective Global Assessment* (SGA) banyak digunakan dalam diagnosis malnutrisi untuk pasien dewasa dan MNA untuk pasien lansia. Terkini, para pakar terkait merumuskan kriteria *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) untuk mendiagnosis malnutrisi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui performa diagnostik GLIM sebagai konsensus baru dalam menentukan diagnosis malnutrisi dibandingkan dengan MNA sebagai standar semi-emas untuk pengkajian gizi pada lansia.

Metode. Studi potong lintang dilakukan sejak Januari hingga April 2022 terhadap 103 pasien lansia berusia ≥ 60 tahun yang masuk ruang perawatan penyakit dalam Instalasi Pelayanan Rawat Inap Terpadu Gedung A Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta, Indonesia dan direkrut secara *consecutive sampling*.

Hasil. Berdasarkan kriteria GLIM, MNA-SF, dan MNA-LF, berturut-turut terdapat 91,3%, 57,3%, dan 54,4% pasien lansia yang mengalami malnutrisi saat masuk perawatan rumah sakit. GLIM mempunyai performa yang baik dibandingkan dengan MNA, baik MNA-SF maupun MNA-LF, selama penetapan kategori malnutrisi pada MNA adalah penggabungan malnutrisi dan berisiko malnutrisi. Hasil analisis menunjukkan GLIM mempunyai nilai sensitivitas 97,9%, spesifisitas 87,5%, AUC 0,93, NDP 98,9%, NDN 77,8%, RKP 7,83, dan RKN 0,02 terhadap MNA-SF; serta nilai sensitivitas 98,9%, spesifisitas 88,9%, AUC 0,94, NDP 98,9%, NDN 88,9%, RKP 8,91, dan RKN 0,01 terhadap MNA-LF.

Kesimpulan. GLIM memiliki performa diagnostik yang baik untuk menentukan status gizi pada lansia, terutama saat masuk perawatan di rumah sakit, sehingga intervensi gizi yang tepat dapat diberikan sejak dini.

Kata Kunci: GLIM, lansia, malnutrisi, MNA, performa diagnostik

ABSTRACT

Introduction. As many as 76.6% of patients aged 60 years and above (elderly) are malnourished or at risk of malnutrition based on MNA within the first 48 hours of hospital admission. The prevalence of malnutrition varies widely depending on the population studied, the healthcare setting and the tools used for the assessment. To date, SGA is widely used in the diagnosis of malnutrition for adults and MNA for elderly patients. Recently, experts proposed empirical consensus of GLIM criteria for determining the diagnosis of malnutrition in adults. This study aimed to investigate the diagnostic performance of GLIM criteria as a new consensus in determining the diagnosis of malnutrition in comparison to MNA as a semi-gold standard for nutritional assessment in the elderly.

Methods. A cross-sectional study was conducted from January to April 2022 on 103 consecutively recruited elderly patients aged ≥ 60 years in the Internal Medicine Wards at Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital (RSCM), Jakarta, Indonesia.

Results. There were 91.3%, 57.3% and 54.4% malnourished elderly patients upon admission to the hospital, based on GLIM criteria, MNA-SF and MNA-LF, respectively. GLIM has good accuracy compared to both MNA-SF and MNA-LF, as long as the category of malnourished in MNA is a combination of malnutrition and at risk of malnutrition. GLIM had 97.9% sensitivity, 87.5% specificity, AUC 0.93, 98.9% PPV, 77.8% NPV, 7.83 positive LR and 0.02 negative LR towards MNA-SF, and a sensitivity value of 98.9%, specificity 88.9%, AUC 0.94, PPV 98.9%, NPV 88.9%, positive LR 8.91, and negative LR 0.01 towards MNA-LF.

Conclusion. GLIM showed good diagnostic accuracy to determine nutritional status in the elderly, especially upon admission to the hospital, so that appropriate early nutritional interventions can be given.

Keywords: diagnostic performance, elderly, GLIM, malnutrition, MNA

PENDAHULUAN

Dalam 50 tahun terakhir (1971 hingga 2021), populasi penduduk berusia lanjut (lansia) di Indonesia meningkat dua kali lipat menjadi 10,82% (sekitar 29,3 juta jiwa). Hal ini sejalan dengan peningkatan Angka Harapan Hidup (AHH) penduduk di Indonesia yang mana secara keseluruhan mencapai 69,67 tahun untuk laki-laki dan 73,55 tahun untuk perempuan pada tahun 2021.¹

Penurunan berat badan pada lansia seringkali terjadi sehingga dibutuhkan pencegahan yang efektif dan dukungan nutrisi yang cukup. Deteksi dan intervensi dini sangat penting dalam mencegah malnutrisi.² Malnutrisi, atau dalam hal ini status gizi kurang, adalah suatu keadaan akibat ketidakcukupan zat gizi yang mengakibatkan perubahan komposisi tubuh (kehilangan massa tubuh bebas lemak) dan perubahan massa sel tubuh, yang mengganggu fisik dan mental, serta menurunkan performa fisik/status fungsional.³ Malnutrisi dikaitkan dengan peningkatan komplikasi klinis, kematian, lama rawat di rumah sakit, perawatan kembali di rumah sakit, dan biaya perawatan kesehatan.⁴ Malnutrisi di rumah sakit, terutama saat masuk rumah sakit, dapat memperburuk luaran klinis, berdampak pada morbiditas dan mortalitas pasien, meningkatkan biaya perawatan dan kebutuhan sumber daya, serta memperpanjang masa rawat inap di rumah sakit (RS).⁵

Penelitian di RS Universitas King Abdulaziz di Jeddah, Arab Saudi menemukan bahwa sebanyak 76,6% pasien berusia 60 tahun ke atas mengalami malnutrisi atau berisiko malnutrisi berdasarkan *Mini Nutritional Assessment* (MNA). Mereka mengalami peningkatan kecenderungan untuk menjalani perawatan di rumah sakit dalam jangka waktu yang lebih lama (median = 5-11 hari; rerata = 7 hari) dengan angka kematian mencapai 6,9%.⁶ Di Indonesia, penelitian multisenter oleh Setiati, dkk.⁷ pada pasien lansia yang berobat ke poliklinik di 10 rumah sakit di Indonesia menemukan bahwa berdasarkan MNA, sebanyak 2,14% pasien mengalami malnutrisi, 56,70% pasien berisiko malnutrisi, dan 41,17% pasien dengan status gizi normal berdasarkan MNA.

Penelitian di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Haji Adam Malik tahun 2016 menunjukkan bahwa sebanyak 68,4% pasien lansia masuk kategori normal dan 31,6% lansia dikategorikan mengalami malnutrisi berdasarkan Lingkar Lengan Atas (LiLA). Berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT), sebanyak 61,8% kasus malnutrisi terjadi pada pasien dengan berat badan kurang dan 38,2% kasus terjadi pada pasien dengan berat badan normal.⁸ Sejalan dengan penelitian tersebut, sebuah studi di Puskesmas Kota Matsum, Kecamatan Medan Area Kota Medan tahun 2018 melaporkan lansia dengan status gizi normal berdasarkan IMT sebesar 64,5% dan sebanyak 59,2% lansia berisiko malnutrisi berdasarkan MNA.⁹

Lansia dengan malnutrisi dalam hal ini kekurangan gizi, membutuhkan tata laksana untuk memperbaiki status gizi sehingga dapat mengurangi angka kematian dan komplikasi. Oleh karena itu, diperlukan alat atau metode untuk deteksi dini dalam rangka identifikasi malnutrisi lebih awal pada lansia sehingga intervensi gizi juga dapat dimulai sejak dini.²

Penapisan dan pengkajian status gizi dapat dilakukan dengan berbagai metode. *Subjective Global Assessment* (SGA) merupakan standar emas untuk menilai status gizi sejak tahun 1980-an, terutama untuk pasien dengan penyakit ginjal, hemodialisis, transplantasi organ, serta keganasan gastrointestinal dan ginekologi.¹⁰ Di sisi lain, *Mini Nutritional Assessment* (MNA) merupakan metode skrining dan pengkajian yang umum digunakan dan sudah tervalidasi untuk masalah gizi pada lansia.¹¹ Selain itu, ada banyak metode lain yang tersedia. Penelitian menunjukkan bahwa metode terbaik untuk skrining di setiap pelayanan kesehatan untuk lansia sebagai berikut: i) *DETERMINE* untuk di komunitas; ii) *the Nutritional Form for the Elderly* (NUFFE) untuk di rehabilitasi; iii) *Short Nutritional Assessment Questionnaire-Residential Care* (SNAQRC) untuk perawatan di panti werdha; dan iv) *Malnutrition Screening Tools* (MST) dan MNA-SF versi 1 (MNA-SF-V1) untuk di rumah sakit.¹² MNA secara khusus dikembangkan dan divalidasi untuk mengidentifikasi lansia yang malnutrisi atau berisiko kekurangan gizi sehingga

dapat dikatakan bahwa MNA adalah 'standar semi-emas' untuk identifikasi malnutrisi pada lansia.^{13,14}

Dalam perkembangannya, *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) dan *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) menerbitkan konsensus terbaru pada tahun 2019, yaitu *Global Leadership Initiative on Malnutrition* (GLIM) untuk menilai status gizi pada dewasa.^{15,16} Identifikasi dilakukan dengan mengkaji dua kriteria, yaitu kriteria fenotipik dan kriteria etiologik. Seseorang masuk dalam kategori malnutrisi bila memenuhi minimal 1 kriteria fenotipik dan 1 kriteria etiologik. Kriteria fenotipik terdiri atas penurunan berat badan yang tidak diharapkan, IMT rendah, dan massa otot rendah. Kriteria etiologik terdiri atas asupan makanan kurang atau adanya gangguan asimilasi makan, serta beban penyakit atau kondisi inflamasi.^{15,16}

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa konsensus GLIM merupakan metode yang tervalidasi dengan baik untuk menilai malnutrisi pada pasien dewasa dan geriatri serta merupakan prediktor independen dari lama rawat di rumah sakit, kematian di rumah sakit, dan kematian dalam waktu 6 bulan setelah keluar dari rumah sakit.¹⁷ Sebuah studi di sebuah rumah sakit universitas di Sao Paulo, Brasil mengklasifikasikan 50,3% subjek sebagai lansia yang mengalami malnutrisi, dan 29,1% di antaranya dalam kondisi malnutrisi berat berdasarkan skrining MNA-SF yang diikuti pengkajian dengan konsensus GLIM. Validasi GLIM yang menggunakan MNA-LF sebagai referensi tersebut menunjukkan akurasi diagnostik yang baik (*Area Under Curve/AUC* 0,84), dengan sensitivitas sedang (76%) dan spesifisitas sedang (75,1%).¹⁸

Penelitian mengenai performa diagnostik GLIM terhadap MNA untuk menilai status gizi pasien lansia belum pernah dilakukan di Indonesia. Penelitian sebelumnya yang pernah dilakukan adalah penelitian performa diagnostik MNA dibandingkan terhadap *Patient-Generated Subjective Global Assessment* (PG-SGA), serta performa diagnostik kriteria GLIM terhadap SGA pada pasien dewasa.^{19,20} Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui performa diagnostik GLIM dibandingkan terhadap MNA, baik MNA-*short form* (MNA-SF) dan MNA-*long form* (MNA-LF) sebagai referensi, pada pasien lansia yang masuk perawatan di rumah sakit. Penelitian ini juga menganalisis performa diagnostik MNA-SF terhadap MNA-LF agar dapat diketahui performa MNA-SF sebagai instrumen pengkajian status gizi tanpa melanjutkan hasil penapisan dengan MNA-SF ke MNA-LF. Hasil akhir penelitian ini diharapkan dapat membuktikan performa diagnostik GLIM sehingga dapat digunakan untuk mengkaji status gizi lansia di rumah sakit, khususnya rumah sakit tersier di Indonesia.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain studi potong lintang yang dilakukan dari Januari–April 2022 pada pasien lansia di ruang perawatan penyakit dalam Instalasi Pelayanan Rawat Inap Terpadu Gedung A Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dokter Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta, Indonesia. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian utama yang berjudul Faktor Risiko dan Dampak Malnutrisi Pasien Penyakit Dalam di Instalasi Pelayanan Rawat Inap Terpadu Gedung A RSCM. Penelitian ini telah mendapatkan izin etik pada tanggal 13 Desember 2021 dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia–RSCM dengan nomor KET-1202/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2021. Setiap subjek/wali subjek menandatangani persetujuan tertulis sebelum berpartisipasi dalam penelitian ini.

Sampel penelitian adalah pasien penyakit dalam berusia lanjut yang dirawat di Instalasi Pelayanan Rawat Inap Terpadu Gedung A RSCM selama periode penelitian dan memenuhi kriteria penelitian. Kriteria inklusi terdiri atas pasien baru penyakit dalam yang berusia ≥ 60 tahun yang dirawat di Instalasi Pelayanan Rawat Inap Terpadu Gedung A RSCM dalam 48 jam sejak masuk ruang perawatan penyakit dalam, pasien atau pendamping pasien (orang yang mengetahui keadaan pasien serta menjaga pasien baik sebelum dan selama di rumah sakit) yang dapat berbicara Indonesia dengan baik dan lancar, dapat memahami instruksi, dan memiliki data yang lengkap. Pasien yang tidak dapat ditimbang, namun memiliki massa otot yang normal/tidak ada penurunan berat badan (sehingga tidak dapat ditentukan kriteria fenotipik GLIM), memiliki anggota gerak badan yang tidak lengkap akibat amputasi bermakna, serta tidak bersedia menjadi responden dieksklusi dari penelitian ini.

Rekrutmen subjek dilakukan dengan metode *consecutive sampling*. Menurut Israel, dkk.²¹, perhitungan besar sampel estimasi proporsi, dengan jumlah populasi kurang dari 100.000 orang, nilai akurasi 10%, dan kepercayaan 95% membutuhkan 100 subjek sebagai sampel. Oleh karena itu, besar sampel minimal penelitian ini adalah 100 subjek. Pada penelitian ini didapatkan total 103 subjek yang memenuhi kriteria penelitian.

Data karakteristik subjek yang diambil mencakup usia, jenis kelamin, dan tingkat pendidikan. Usia dibagi menjadi tiga kategori, yaitu lansia muda (60–69 tahun), lansia madya (70–79 tahun), dan lansia tua (≥ 80 tahun).¹ Jenis kelamin dibagi menjadi dua kategori, yaitu laki-laki dan perempuan.²² Tingkat pendidikan dibagi menjadi 2 kategori, yaitu tamat Sekolah Menengah Atas (SMA) atau lebih rendah dan tamat pendidikan tinggi (D3/S1/S2/S3).²³

Status gizi pasien dikaji dengan menggunakan MNA dan GLIM. Evaluasi status gizi dengan MNA menggunakan MNA-SF dan MNA-LF. Kuesioner MNA-SF terdiri atas 6 pertanyaan dengan skor maksimal adalah 14 poin. Kategori status gizi normal bila skor 12–14 poin, berisiko malnutrisi bila skor 8–11 poin, dan malnutrisi bila skor 0–7 poin. Kuesioner MNA-LF terdiri atas pertanyaan dalam MNA-SF ditambah dengan 12 pertanyaan yang memiliki skor maksimal 16 poin.²⁴ Pada MNA-LF terdapat data antropometri yang meliputi LiLA dan lingkaran betis (LB). Data LiLA dan LB diukur menggunakan pita pengukur (SECA, Cina) dengan akurasi 0,1 cm. Pita pengukur telah dikalibrasi sebelum penelitian dimulai. Total skor MNA-LF adalah 30 poin dengan pengkategorian status gizi normal bila total skor 24–30 poin, berisiko malnutrisi bila total skor 17–23,5, dan malnutrisi bila total skor <17 poin. Pengisian MNA dan pengukuran antropometri dilakukan oleh peneliti yang merupakan seorang ahli gizi RSCM tersertifikasi dan dokter yang menangani pasien.

Menurut algoritma MNA, baik MNA-SF maupun MNA-LF, kategori berisiko malnutrisi dibedakan lagi berdasarkan ada/tidaknya penurunan berat badan selama 3 bulan terakhir. Bila tidak ada penurunan berat badan, pasien berisiko malnutrisi tidak diberikan intervensi atau dipantau secara khusus, tetapi dilakukan skrining ulang setiap 3 bulan. Bila terdapat penurunan berat badan, pasien berisiko malnutrisi tersebut perlu diberikan intervensi berupa suplementasi nutrisi.²⁴

Untuk kebutuhan analisis performa diagnostik, status gizi berisiko malnutrisi pada MNA digabungkan menjadi variabel dikotom. Pertama, kelompok berisiko malnutrisi dan malnutrisi digabungkan menjadi satu kelompok.^{25–27} Kedua, sesuai algoritma intervensi MNA, kelompok berisiko malnutrisi dengan penurunan berat badan dimasukkan ke dalam kelompok malnutrisi, sedangkan kelompok berisiko malnutrisi tanpa penurunan berat badan dimasukkan ke dalam kelompok normal. Data yang diambil adalah penurunan berat badan dalam 3 bulan terakhir sebelum pasien masuk ruang perawatan sesuai dengan pertanyaan dalam MNA.²⁴

Pengkajian malnutrisi berdasarkan GLIM mengacu pada dua kriteria, yaitu kriteria fenotipik dan kriteria etiologik. Kriteria fenotipik meliputi penurunan berat badan yang tidak diharapkan, IMT rendah, dan massa otot rendah. Kriteria etiologik meliputi asupan makanan kurang atau gangguan asimilasi makanan, serta adanya beban penyakit atau kondisi inflamasi. Subjek dikategorikan malnutrisi jika memenuhi setidaknya satu kriteria fenotipik dan satu kriteria etiologik.^{15,16}

Data untuk kriteria fenotipik didapatkan dari

pengukuran antropometri dan wawancara. Berat badan (BB) diukur menggunakan timbangan badan digital (SECA, Cina) dengan akurasi 0,1 kg. Pasien yang tidak dapat berdiri ditimbang dengan timbangan badan digital kursi (SECA, Cina) dengan akurasi 0,1 kg. Bagi pasien yang tidak dapat berdiri atau duduk, digunakan timbangan badan digital tempat tidur (Sotamax, Indonesia) dengan akurasi 0,1 kg. Untuk pasien dengan edema dan asites, berat badan diukur setelah parasentesis atau prediksi berat badan dengan mengurangi persentase berat berdasarkan tingkat keparahan asites (ringan 5%; sedang 10%; berat 15%), dengan tambahan dikurangi 5% jika ada edema kaki/tungkai bilateral.²⁸ Persentase penurunan berat badan yang tidak diharapkan didapatkan dari hasil perhitungan dalam rumus $[(BB \text{ biasanya} - BB \text{ saat ini}) \times 100 / BB \text{ biasanya}]$. Berat badan biasanya adalah BB 6 bulan sebelumnya atau lebih (didapatkan dengan wawancara). Pasien masuk dalam kriteria fenotipik bila penurunan berat badan yang tidak diharapkan >5% dalam 6 bulan terakhir atau >10% jika lebih dari 6 bulan.^{15,16} Bila pasien tidak dapat ditimbang, data penurunan berat badan tidak dikaji.

Tinggi badan diukur menggunakan stadiometer tubuh digital (SECA, Cina) dengan akurasi 0,1 cm. Bagi pasien yang tidak mampu berdiri, tinggi badan diprediksi berdasarkan tinggi lutut. Tinggi lutut diukur dengan kaliper tinggi lutut (Indonesia) dengan akurasi 0,1 cm. Setelah itu, data tinggi lutut dikonversikan menjadi tinggi badan menggunakan rumus Shahar dan Pooy.²⁹ Indeks massa tubuh diklasifikasikan menjadi IMT rendah jika $IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$ untuk usia <70 tahun atau $IMT < 20,0 \text{ kg/m}^2$ untuk usia >70 tahun.^{15,16}

Massa otot rendah diukur menggunakan LB atau lingkaran otot lengan atas (LOLA) bila lingkaran betis tidak dapat diukur.^{15,16} Nilai ambang LB rendah pada laki-laki <34 cm dan perempuan <33 cm.³⁰ Nilai ambang LOLA rendah pada laki-laki <21,1 cm dan perempuan <19,2 cm.³¹ Tebal lipatan kulit trisep diukur menggunakan kaliper lipatan kulit (Baseline, USA) dengan akurasi 1 mm. Ukuran LOLA diperoleh setelah memasukkan data LiLA dan tebal lipatan kulit ke dalam rumus Nunes, dkk.³² Semua alat pengukur telah dikalibrasi sebelum penelitian dimulai.

Data untuk kriteria etiologik didapatkan dari wawancara dan data sekunder (rekam medis). Asupan makanan diukur dengan kuesioner frekuensi makanan semi-kuantitatif (SQ-FFQ) dengan mewawancarai pasien atau kerabat pasien yang mengetahui tentang kebiasaan diet pasien. Kuesioner SQ-FFQ digunakan sesuai dengan penelitian sebelumnya di Indonesia.³³ Peneliti menggunakan Nutrisurvey 2007 dengan

database Panganku³⁴ (<https://www.panganku.org>) untuk menganalisis asupan makanan. Wawancara asupan makanan dilakukan dan dianalisis oleh ahli gizi RSCM yang tersertifikasi. Gangguan asimilasi makanan, beban penyakit, dan kondisi inflamasi merupakan data sekunder yang diperoleh dari *Health Information System* (HIS). Platform HIS berisi rekam medis elektronik/*Electronic Health Record* (EHR) pasien yang menyediakan semua data pasien selama perawatan di RSCM. Asupan makanan dikategorikan kurang bila asupan $\leq 50\%$ kebutuhan energi selama >1 minggu, atau asupan kurang selama >2 minggu, atau kondisi saluran pencernaan kronis yang berdampak buruk pada asimilasi makanan. Beban penyakit adalah penyakit/cedera akut atau yang berhubungan dengan penyakit kronis. Kondisi inflamasi bila nilai *C-reactive protein* (CRP) >5 mg/dL¹⁷ dan data tersebut diambil bila tersedia pada HIS atau EHR.

Penelitian ini menggunakan IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versi 20 untuk analisis univariat dan uji performa diagnostik. Semua variabel data kategorik dijabarkan dengan frekuensi dan persentase, sedangkan data numerik berupa rerata (standar deviasi) jika distribusi data normal atau median (rentang) jika distribusi data tidak normal berdasarkan uji Kolgomorov-Smirnov. Uji performa diagnostik dilakukan dengan melakukan analisis sensitivitas, spesifisitas, dan *Area Under the Curve* (AUC). Sensitivitas dan spesifisitas dikategorikan baik bila nilai >80%.³⁵ Nilai AUC didapatkan dengan melakukan analisis *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Nilai AUC dikategorikan menjadi >50–60% (sangat lemah), >60–70% (lemah), >70–80% (sedang), >80–90% (baik), >90–100% (sangat baik).³⁶ Selain uji performa diagnostik, efikasi suatu metode juga dapat dilihat dari Nilai Duga (ND) dan Rasio Kemungkinan (RK).³⁷ Nilai ambang batas ND adalah sangat baik (>90%), baik (71–90%), cukup (60–70%), dan kurang (<60%).³⁸ Nilai ambang batas RKP adalah tinggi (>10), sedang (5–10), dan rendah (2–5), sedangkan nilai ambang batas RKN adalah tinggi (<0,1), sedang (0,1–0,2), dan rendah (0,2–0,5).³⁹

HASIL

Terdapat 103 subjek pasien lansia dengan median usia 68,0 (60–87) tahun. Kelompok lansia muda merupakan proporsi tertinggi subjek penelitian (55,3%) dibandingkan dengan lansia madya (35,9%) dan lansia tua (8,7%), dengan proporsi subjek perempuan (53,4%) lebih banyak dibandingkan dengan subjek laki-laki (46,6%). Mayoritas lansia memiliki tingkat pendidikan lulusan SMA atau lebih rendah (73,8%). Deskripsi selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek (N=103)

Variabel	Rerata (standar deviasi) atau median (rentang)*	N (%)
Demografi		
Usia (tahun)	68,0 (60–87)	
Lansia muda (60–69 tahun)	65,0 (60–69)	57 (55,3)
Lansia madya (70–79 tahun)	74,0 (70–79)	37 (35,9)
Lansia tua (≥ 80 tahun)	82,9 (2,21)	9 (8,8)
Jenis kelamin		
Perempuan		55 (53,4)
Laki-laki		48 (46,6)
Tingkat Pendidikan		
D3/S1/S2/S3		27 (26,2)
SMA atau lebih rendah		76 (73,8)
Status Gizi		
Berdasarkan MNA-SF	7,0 (1–14)	
Normal	12,5 (12–14)	8 (7,8)
Berisiko malnutrisi	9,0 (8–11)	36 (34,9)
Malnutrisi	5,0 (1,0–7,0)	59 (57,3)
Berdasarkan MNA-LF	15,3 (4,52)	
Normal	13,0 (12,00–25,00)	9 (8,7)
Berisiko malnutrisi	19,8 (2,23)	38 (36,9)
Malnutrisi	12,4 (3,07)	56 (54,4)
Berdasarkan GLIM		
Normal		9 (8,7)
Malnutrisi		94 (91,3)
GLIM		
Kriteria Fenotipik		
Penurunan berat badan yang tidak diharapkan		47 (45,6)
IMT rendah		13 (12,6)
Massa otot yang rendah		85 (82,5)
Kriteria Etiologi		
Penurunan asupan/ Gangguan asimilasi makanan		83 (80,6)
Beban penyakit/Inflamasi		103 (100)
Antropometri		
Penurunan Berat Badan (%)	14,6 (8,65)	
Subjek tidak tahu		47 (45,6)
Tidak sesuai kriteria fenotipik	3,6 (1,54)	9 (8,8)
Sesuai kriteria fenotipik	14,7 (5,56–38,46)	47 (45,6)
IMT (kg/m ²)	21,6 (4,20)	
Tidak dapat diperiksa		66 (64,1)
Tidak rendah	23,5 (2,96)	24 (23,3)
Rendah	16,6 (1,80)	13 (12,6)
Lingkar Betis (cm)**	29,3 (3,76)	
Tidak dapat diperiksa		1 (1,0)
Normal	35,4 (1,66)	17 (16,5)
Rendah	28,1 (2,76)	85 (82,5)

*Data disajikan berdasarkan distribusi data; **Cut-off point sesuai Asian Working Group for Sarcopenia⁴⁰, yaitu lingkar betis rendah laki-laki <34 cm dan perempuan <33 cm; D3= Diploma 1; GLIM= global leadership initiative on malnutrition; IMT= indeks massa tubuh; lansia= lanjut usia; MNA= mini nutritional assessment; SMA= sekolah menengah atas; S1= strata 1; S2= strata 2; S3= strata 3; Kriteria fenotipik bila penurunan berat badan yang tidak diharapkan > 5% dalam 6 bulan terakhir atau > 10% jika lebih dari 6 bulan dan IMT rendah jika IMT <18,5 kg/m² untuk usia <70 tahun atau IMT <20,0 kg/m² untuk usia >70 tahun; asupan makanan kurang bila asupan <50% kebutuhan energi selama >1 minggu, atau kurang selama >2 minggu.

Status gizi saat masuk perawatan berdasarkan MNA-LF menunjukkan 54,4% subjek mengalami malnutrisi, 36,9% subjek berisiko malnutrisi, dan 8,7% subjek normal. Di sisi lain, berdasarkan GLIM terdapat 91,3% subjek mengalami malnutrisi dan 8,7% normal saat masuk perawatan.

Bila ditinjau lebih jauh, kriteria fenotipik dan etiologik subjek berdasarkan konsensus GLIM dapat dilihat pada Tabel 1. Proporsi kriteria fenotipik tertinggi berasal dari massa otot yang rendah yaitu sebesar 82,5% subjek, sedangkan proporsi kriteria etiologik tertinggi berasal dari beban penyakit/inflamasi yaitu semua subjek (100%).

Bila dibandingkan, MNA-SF mempunyai performa yang baik terhadap MNA-LF. Tabel 2 menunjukkan bahwa baik penggabungan kategori malnutrisi dan berisiko malnutrisi, maupun berdasarkan algoritma intervensi pada MNA, MNA-SF mempunyai sensitivitas yang baik, yaitu masing-masing 100% dan 92,8%. Walaupun demikian, MNA-SF lebih spesifik (88,9%) berdasarkan penggabungan kategori malnutrisi dan berisiko malnutrisi dibandingkan berdasarkan algoritma intervensi pada MNA (79,4%). Parameter performa diagnostik lainnya seperti AUC, ND, dan RK juga lebih baik berdasarkan penggabungan kategori malnutrisi dan berisiko malnutrisi pada MNA, yaitu AUC 0,94 (sangat baik), NDP 98,9% (sangat baik), NDN 100% (sangat baik), RKP 9,01 (sedang), dan RKN 0 (tinggi).

Tabel 3 dan 4 menyajikan hasil uji performa diagnostik GLIM terhadap MNA. Berdasarkan kedua tabel, performa diagnostik GLIM dibandingkan dengan MNA, baik pada MNA-SF maupun MNA-LF, yang terbaik bila dilakukan penggabungan kategori malnutrisi dan berisiko malnutrisi pada MNA (bukan berdasarkan algoritma intervensi). GLIM mempunyai performa diagnostik yang baik terhadap MNA-SF dengan sensitivitas 97,9% (baik), spesifisitas 87,5% (baik), AUC 0,93 (sangat baik), NDP 98,9% (sangat baik), NDN 77,8% (baik), RKP 7,83 (sedang), dan RKN 0,02 (tinggi). GLIM juga mempunyai performa

Tabel 2. Perbandingan MNA-SF dengan MNA-LF

Metode	MNA-LF (N=103)		
		Risiko malnutrisi- malnutrisi, N (%)	Normal, N (%)
Penggabungan kategori malnutrisi dan risiko malnutrisi pada MNA			
MNA-SF (N=103)	Malnutrisi	94 (100,0)	1 (11,1)
	Normal	0 (0)	8 (88,9)
	Total	94 (100)	9 (100)
Penggabungan sesuai algoritma intervensi pada MNA			
MNA-F (N=103)	Malnutrisi	64 (92,8)	7 (20,6)
	Normal	5 (7,2)	27 (79,4)
	Total	69 (100)	34 (100)

GLIM= global leadership initiative on malnutrition; MNA= mini nutritional assessment; N= jumlah

Tabel 3. Perbandingan GLIM terhadap MNA-SF dan MNA-LF

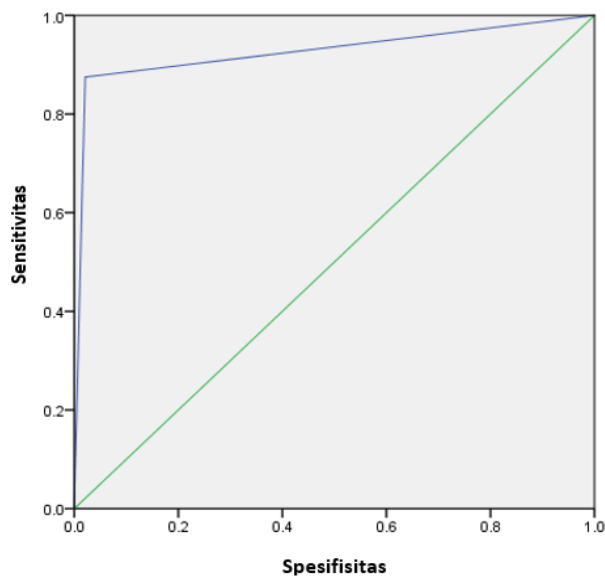
Metode		MNA (N=103)	
		Risiko malnutrisi-malnutrisi, N (%)	Normal, N (%)
Penggabungan Kategori Malnutrisi dan Risiko Malnutrisi pada MNA-LF			
GLIM (N=103)	Malnutrisi	93 (98,9)	1 (11,1)
	Normal	1 (1.1)	8 (88,9)
	Total	94 (100)	9 (100)
Penggabungan sesuai Algoritma Intervensi pada MNA-LF			
GLIM (N=103)	Malnutrisi	68 (98,6)	26 (76,5)
	Normal	1 (1,4)	8 (23,5)
	Total	69 (100)	34 (100)

GLIM= global leadership initiative on malnutrition; MNA= mini nutritional assessment; N= jumlah

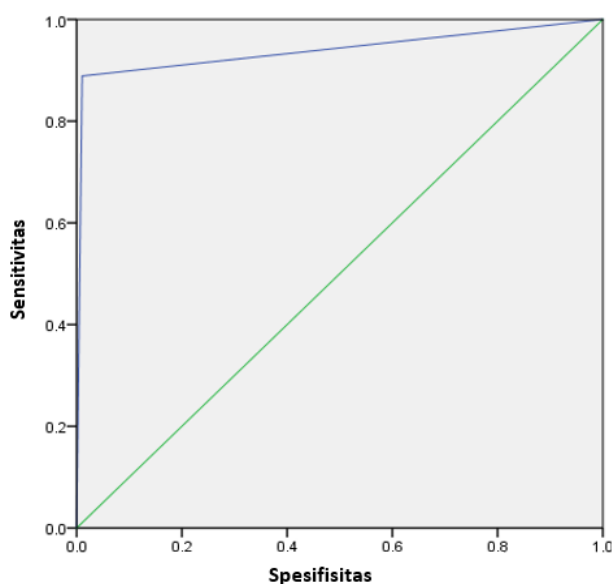
Tabel 4. Performa Diagnostik GLIM terhadap MNA-SF dan MNA-LF

Uji	Nilai	Kategori
MNA-SF dengan penggabungan kategori malnutrisi dan berisiko malnutrisi pada MNA		
Sensitivitas (%)	97,9	Baik
Spesifisitas (%)	87,5	Baik
AUC	0,93	Sangat Baik
NDP (%)	98,9	Baik
NDN (%)	77,8	Baik
RKP	7,83	Sedang
RKN	0,02	Tinggi
MNA-SF dengan penggabungan sesuai algoritma intervensi pada MNA		
Sensitivitas (%)	98,6	Baik
Spesifisitas (%)	25,0	Buruk
AUC	0,62	Lemah
NDP (%)	74,5	Baik
NDN (%)	88,9	Baik
RKP	1,31	Sangat Rendah
RKN	0,06	Tinggi
MNA-LF dengan penggabungan kategori malnutrisi dan berisiko malnutrisi pada MNA		
Sensitivitas (%)	98,9	Baik
Spesifisitas (%)	88,9	Baik
AUC	0,94	Sangat Baik
NDP (%)	98,9	Sangat baik
NDN (%)	88,9	Baik
RKP	8,91	Sedang
RKN	0,01	Tinggi
MNA-LF dengan penggabungan sesuai algoritma intervensi pada MNA		
Sensitivitas (%)	98,6	Baik
Spesifisitas (%)	23,5	Buruk
AUC	0,61	Lemah
NDP (%)	72,3	Baik
NDN (%)	88,9	Baik
RKP	1,29	Rendah
RKN	0,06	Tinggi

AUC= area under the curve; GLIM= global leadership initiative on malnutrition; MNA= mini nutritional assessment; NDN= nilai duga negatif; NDP= nilai duga positif; RKN= rasio kemungkinan negatif; RKP= rasio kemungkinan positif



Gambar 1. Kurva ROC GLIM terhadap MNA-SF



Gambar 2. Kurva ROC GLIM terhadap MNA-LF

diagnostik terhadap MNA-LF yang baik dengan nilai sensitivitas 98,9% (baik), spesifisitas 88,9% (baik), AUC 0,94 (baik), NDP 98,9% (sangat baik), NDN 88,9% (baik), nilai RKP 8,91 (sedang), dan RKN 0,01 (tinggi). Gambar 1 dan 2 menunjukkan kurva ROC GLIM terhadap MNA, baik MNA-SF maupun MNA-LF, yang hampir mendekati angka 1 (AUC > 0,9).

DISKUSI

Proporsi lansia pada penelitian ini yang tertinggi adalah lansia muda (55,3%) diikuti oleh lansia madya (35,9%), dan lansia tua (8,8%). Hasil ini sejalan dengan prevalensi lansia di Indonesia dimana tahun 2021 prevalensi lansia muda tertinggi dibandingkan dengan

lansia madya dan lansia tua yaitu 63,65% lansia muda, 27,66% lansia madya, dan 8,68% lansia tua.¹ Penelitian sebelumnya oleh Sumiati, dkk.⁴⁰ tahun 2021 di RSUD Sanjiwani Gianyar, Denpasar juga menemukan bahwa sebagian besar lansia yang dirawat adalah lansia berusia 61–70 tahun yaitu sebesar 62,16%. Demikian juga di RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat tahun 2017, sebesar 68% pasien lansia berusia 60–70 tahun.⁴¹ Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar lansia yang dirawat di rumah sakit adalah lansia muda yang berusia 60–69 tahun.

Berdasarkan jenis kelamin, proporsi lansia perempuan pada penelitian ini lebih tinggi dibandingkan dengan lansia laki-laki, yaitu masing-masing sebesar 53,4% dan 46,6%. Proporsi ini sejalan dengan proporsi lansia berdasarkan jenis kelamin di Indonesia tahun 2021, yaitu lansia perempuan (52,32%) lebih banyak dibandingkan lansia laki-laki (47,68%).¹

Berdasarkan MNA-SF, sebanyak 57,3% lansia dengan malnutrisi saat masuk perawatan, 34,9% lansia berisiko malnutrisi, dan 7,8% lansia dengan status gizi normal, sedangkan berdasarkan MNA-LF lansia dengan malnutrisi, berisiko malnutrisi, dan dengan status gizi normal saat masuk perawatan berturut-turut sebesar 54,4%, 36,9%, dan 8,7%. Di sisi lain, lansia yang mengalami malnutrisi saat masuk perawatan berdasarkan GLIM sebesar 91,3%, sedangkan normal sebesar 8,7%. Hasil ini sejalan dengan penelitian pada pasien lansia di ruang perawatan penyakit dalam di 35 rumah sakit di Spanyol yang menunjukkan lansia dengan malnutrisi mempunyai proporsi lebih tinggi berdasarkan GLIM yaitu sebesar 52,9%, sedangkan berdasarkan MNA (dalam penelitian tersebut menggunakan MNA-LF) hanya sebesar 35,2%.⁴¹ Walaupun GLIM dan MNA-LF mempunyai kesamaan adanya penilaian mengenai asupan makanan, penurunan berat badan, dan penilaian indeks massa tubuh, perbedaan hasil dapat disebabkan oleh perbedaan indikator kategori penilaian. Kuesioner MNA mempunyai gradasi *cut-off point* sehingga menghasilkan kategori normal, berisiko malnutrisi, dan malnutrisi, sedangkan *cut-off point* GLIM hanya membagi 2 kategori yaitu normal dan malnutrisi. Selain itu, komponen pertanyaan MNA mencakup beberapa faktor risiko status gizi, seperti gangguan mobilitas, gangguan fungsi kognitif, dan depresi. Di sisi lain, GLIM hanya menilai ada atau tidaknya penyakit secara umum.^{15,16,24} Oleh karena perbedaan jumlah klasifikasi tersebut, peneliti membagi hasil MNA menjadi dua klasifikasi sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu malnutrisi dan berisiko malnutrisi dijadikan satu kategori dan kategori normal.^{25,26} Hal ini dilakukan untuk menunjang analisis performa diagnostik GLIM terhadap MNA.

Menurut algoritma intervensi pada MNA, pasien yang berisiko malnutrisi dibagi menjadi tanpa dan adanya penurunan berat badan. Bila tidak ada penurunan berat badan, pasien berisiko malnutrisi tidak diberikan intervensi atau dipantau secara khusus, tetapi dilakukan skrining ulang setiap 3 bulan. Sebaliknya, bila ada penurunan berat badan maka intervensi pemberian suplemen nutrisi perlu diberikan.²⁴ Analisis performa diagnostik MNA-SF dibandingkan dengan MN-LF, baik dengan penggabungan kategori malnutrisi dan berisiko malnutrisi maupun berdasarkan algoritma intervensi pada MNA, menunjukkan hasil yang sama baiknya (dilihat dari nilai sensitivitas, AUC, ND, dan RKN). Walaupun demikian, spesifisitas MNA-SF lebih baik bila digabungkan menjadi kategori malnutrisi dan berisiko malnutrisi (88,9%) daripada berdasarkan algoritma intervensi pada MNA (79,4%). Nilai RKP juga lebih baik yaitu 9,01 (sedang) pada penggabungan kategori malnutrisi dan berisiko malnutrisi daripada berdasarkan algoritma intervensi pada MNA yaitu 4,50 (rendah). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa MNA-SF sama baiknya dengan MNA-LF selama pembagian kategorinya adalah penggabungan malnutrisi dan berisiko malnutrisi pada MNA. Hal ini mendukung hasil penelitian sebelumnya oleh Young, dkk.⁴² dimana MNA-SF merupakan instrumen penapisan terbaik dibandingkan instrumen penapisan *Malnutrition Screening Tools* (MST), *Nutrition Risk Screening* (NRS-2002), *Malnutrition Universal Screening Tools* (MUST), *Short Nutritional Questionnaire* (SNAQ), dan *Simplified Nutritional Appetite Questionnaire* (SNAQ). Performa diagnostik MNA-SF dibandingkan dengan MNA-LF sebagai referensi, juga menunjukkan AUC yang sangat baik yaitu 0,96 (0,92–0,99) dan sensitivitas yang baik yaitu 95,6% (88,4–98,6%).

Pasien dikatakan malnutrisi bila memenuhi minimal satu kriteria fenotipik dan satu kriteria etiologik berdasarkan konsensus GLIM.^{15,16} Hasil penelitian ini menunjukkan kriteria fenotipik terbanyak adalah massa otot yang rendah (82,5%). Menurut *the Asian Working Group for Sarcopenia* (AWGS) 2019, massa otot yang rendah atau sarkopenia adalah “hilangnya massa otot rangka terkait usia disertai hilangnya kekuatan otot dan atau penurunan kinerja/performa fisik,” tanpa mengacu pada komorbiditas.³⁰ Secara umum, massa otot bebas lemak menyumbang sekitar 50% dari total berat badan pada orang dewasa muda, tetapi menurun seiring bertambahnya usia menjadi sekitar 25% dari total berat badan pada usia 75–80 tahun. Massa otot dapat menurun lebih dari yang diharapkan, terutama sekitar usia 60–70 tahun. Hilangnya massa otot kaki terkait usia paling

menonjol dalam hal mobilitas, dengan luas penampang *vastus lateralis* (paha depan) menurun hingga 40% pada usia 80 tahun dibandingkan usia 20 tahun.⁴³

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kriteria etiologik terbanyak adalah beban penyakit/inflamasi (100%). Hal ini disebabkan oleh RSCM adalah rumah sakit umum pusat rujukan nasional.⁴⁴ Selain itu, seiring bertambahnya usia, lansia lebih cenderung mengalami multimorbiditas, yaitu adanya beberapa kondisi kronis pada saat yang bersamaan. Multimorbiditas ini dapat berdampak pada fungsi, kualitas hidup, dan risiko kematian yang jauh lebih besar daripada efek yang mungkin diharapkan dari tiap kondisi morbiditas secara tersendiri. Dapat diperkirakan, multimorbiditas juga dikaitkan dengan tingkat pemanfaatan layanan kesehatan dan biaya yang lebih tinggi. Satu tinjauan sistematis besar terhadap studi di tujuh negara berpenghasilan tinggi menyimpulkan bahwa lebih dari separuh lansia memiliki multimorbiditas, dengan prevalensi meningkat tajam pada usia sangat tua.⁴⁵ Studi lain di China dan Spanyol menunjukkan hasil serupa, dengan lebih dari setengah lansia berusia 70 tahun atau lebih di China dan setengah hingga dua pertiga lansia berusia lebih dari 65 tahun di Spanyol, memiliki dua atau lebih kondisi kronis.^{46,47}

Uji diagnostik dan skrining perlu dilakukan dalam bidang kesehatan dengan tujuan untuk mengetahui performa diagnostik suatu alat/metode/tes dalam menentukan ada/tidaknya penyakit lebih awal. Uji performa dapat dilihat dari sensitivitas dan spesifisitas alat/metode/tes tersebut. Sensitivitas merupakan kemampuan alat/metode/tes untuk menguji positif pada orang sakit, dan spesifisitas adalah kemampuan tes untuk menguji negatif pada orang yang tidak sakit.³⁷

Seperti yang tercantum pada Tabel 4, ketika GLIM dibandingkan dengan MNA yang mana kategori MNA disesuaikan dengan algoritma intervensi, GLIM mempunyai performa yang kurang baik. Baik dibandingkan dengan MNA-SF maupun MNA-LF, GLIM mempunyai spesifisitas yang buruk (di bawah 50%), AUC yang kurang baik (di bawah 0,8), dan RKP yang sangat rendah (di bawah 2). Sebaliknya, GLIM mempunyai indikator performa diagnostik yang baik bila MNA dikategorikan dengan penggabungan kategori malnutrisi dan berisiko malnutrisi. Hal ini menandakan performa diagnostik GLIM dibandingkan dengan MNA, baik MNA-SF maupun MNA-LF adalah baik dalam menentukan status gizi, terutama malnutrisi. Hasil ini lebih baik dari penelitian di rumah sakit universitas di Sao Paulo (Brasil) yang mendapati sensitivitas dan spesifisitas dari GLIM terhadap MNA masuk dalam kategori cukup (masing-masing sebesar 76%

dan 75,1%) dan AUC masuk dalam kategori baik (0,84).¹⁸ Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa GLIM sama baiknya, baik dengan MNA-SF maupun MNA-LF, selama pembagian kategorinya adalah penggabungan malnutrisi dan risiko malnutrisi pada MNA sehingga pemberian intervensi gizi dini pada malnutrisi berdasarkan GLIM dapat segera diberikan.

Penelitian ini juga menghitung ND dan RK untuk menunjang kemampuan GLIM terhadap MNA, baik MNA-SF maupun MNA-LF. Analisis ND dan RK digunakan untuk melihat kemampuan suatu alat/metode/tes dalam memberikan manfaat pada subjek.³⁷ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa GLIM terhadap MNA-SF mempunyai NDP sebesar 98,9% (sangat baik) dan NDN sebesar 77,8% (baik), serta terhadap MNA-LF mempunyai NDP sebesar 98,9% (sangat baik) dan NDN sebesar 88,9% (baik). Hasil ini juga lebih baik dibandingkan penelitian sebelumnya di rumah sakit universitas di Sao Paulo (Brasil) dimana GLIM terhadap MNA menghasilkan NDP sebesar 74,1% dan NDN 75%.¹⁸ Nilai NDP penelitian ini lebih tinggi karena masuk dalam kategori sangat baik, sedangkan nilai NDP penelitian tersebut masuk dalam kategori baik. Nilai NDN baik penelitian sebelumnya maupun penelitian ini masuk dalam kategori baik.

Nilai RK GLIM terhadap MNA-SF dan MNA-LF pada penelitian ini cukup baik dimana RKP masuk dalam kategori rendah (4,45) terhadap MNA-SF dan sedang (8,91) terhadap MNA-LF, serta RKN masuk dalam kategori tinggi (0,01) terhadap MNA-SF dan MNA-LF. Hasil ini sejalan dengan penelitian Arini, dkk.²⁰ tahun 2022 dimana kedua nilai RK pada penelitian tersebut juga dalam kategori sedang untuk RKP dan tinggi untuk RKN. Walaupun penelitian tersebut membandingkan GLIM terhadap SGA pada pasien dewasa, hal ini menandakan GLIM cukup memberikan manfaat bagi subjek untuk mengetahui status gizinya dalam hal ini malnutrisi atau tidak.

Oleh karena itu, GLIM dapat digunakan untuk identifikasi status gizi pasien lansia dengan lebih cepat, praktis, dan mudah sehingga intervensi gizi dapat segera diberikan mengingat kategori berisiko malnutrisi pada MNA masuk dalam kategori malnutrisi pada GLIM. MNA tetap memiliki keunggulan dalam hal penentuan intervensi terhadap faktor risiko dari malnutrisi itu sendiri dengan lebih detail.

Penelitian ini merupakan studi pertama di Indonesia yang membandingkan penggunaan GLIM dan MNA untuk mengidentifikasi malnutrisi pada lansia di rumah sakit. Selain itu, keunggulan penelitian ini adalah riwayat asupan makanan pasien sebelum masuk rumah sakit didapatkan melalui wawancara mendalam dengan menggunakan

kuesioner frekuensi makanan semi-kuantitatif (SQ-FFQ). Oleh karena itu, data asupan makanan yang didapatkan merupakan asupan makanan satu bulan terakhir yang terperinci. Perbedaan dengan penelitian sebelumnya adalah asupan makanan diperoleh dari wawancara asupan makanan 24 jam terakhir.²⁷ Kuesioner FFQ memiliki kelebihan lebih banyak dibandingkan wawancara asupan makanan 24 jam terakhir. Kelebihan FFQ adalah FFQ mudah distandarisasi, dapat bermanfaat bila dipertimbangkan dalam kombinasi dengan asupan harian biasa, dan memberikan gambaran keseluruhan asupan, sedangkan kelebihan wawancara asupan makanan 24 jam terakhir hanya cepat dan mudah.⁴⁸ Selain itu, penelitian ini menggunakan MNA-LF sebagai pembanding dari GLIM dimana hal ini sebuah keunggulan dibandingkan dengan salah satu penelitian sebelumnya yang menggunakan MNA-SF sebagai pembanding GLIM.²⁵

Keterbatasan dari penelitian ini adalah penelitian ini menggunakan lingkaran betis untuk mengkaji massa otot pasien karena adanya keterbatasan alat dan dana. Lingkaran betis dapat digunakan sebagai alternatif bila tidak tersedia *Dual-Energy X-ray Absorptiometry* (DXA) atau standar metode pengukuran komposisi tubuh lain, seperti *Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA), *Computerized Tomography* (CT), atau *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) untuk pemeriksaan massa otot.^{15,16} Lingkaran betis juga mempunyai akurasi yang baik terhadap BIA (nilai AUC di atas 80% baik untuk lansia laki-laki maupun perempuan).⁴⁸ Selain itu, rincian mengenai gangguan asimilasi makanan belum digunakan dalam penelitian ini karena belum tersedianya referensi mengenai rincian tersebut, khususnya nilai ambang batas terkait intensitas, frekuensi, dan durasi dari gangguan asimilasi makanan.^{15,16} Walaupun demikian, dengan adanya batas ambang asupan makanan berdasarkan kriteria etiologi GLIM, persentase asupan makanan pasien sebelum masuk rumah sakit dapat dinilai dengan mudah. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat menggunakan metode pengukuran massa otot yang lebih akurat seperti DXA atau BIA. Selain itu, pengkajian asupan makanan tetap menggunakan metode yang sesuai dengan waktu pengambilan data, seperti saat masuk rumah sakit menggunakan SQ-FFQ atau mengkaji asupan setiap hari ketika pengambilan data dilakukan selama perawatan.

Validitas penelitian ini dinilai sesuai dengan prinsip representasi sampel terhadap populasi dan teknik pengambilan sampel. Penelitian ini memiliki validitas interna dan validitas eksternal yang baik, karena perekrutan 103 subjek dilakukan secara konsekutif sesuai kriteria penelitian sehingga telah mencukupi besar sampel

minimal yang diperlukan dan dapat mewakili populasi terjangkau, yaitu pasien penyakit dalam yang dirawat di Instalasi Pelayanan Rawat Inap Terpadu Gedung A RSCM selama periode penelitian. Walaupun demikian, sampel penelitian ini adalah pasien berusia lanjut di RSCM yang merupakan rumah sakit pusat rujukan nasional sehingga generalisasi terhadap populasi di rumah sakit tipe lain membutuhkan uji validasi lebih lanjut.

SIMPULAN

Pasien lansia yang mengalami malnutrisi saat masuk perawatan sebesar 91,3% subjek berdasarkan kriteria GLIM. Penelitian ini menemukan bahwa GLIM mempunyai performa diagnostik yang baik bila dibandingkan dengan MNA, baik MNA-SF maupun MNA-LF (dengan penggabungan kategori malnutrisi dan berisiko malnutrisi) yang merupakan standar semi-emas untuk menentukan status gizi lansia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) Republik Indonesia (RI) yang telah mendanai penelitian ini. Terima kasih juga kami sampaikan kepada Program Studi Magister Ilmu Gizi Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo terutama Instalasi Gizi dan Produksi Makanan, Instalasi Pelayanan Rawat Inap Terpadu Gedung A, Divisi Geriatri dan Divisi Hepatobilier Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia atas dukungannya terhadap penelitian ini. Secara khusus, kami juga menyampaikan rasa terima kasih kepada Ari Wijayanti, DCN, MPH, RD; Lora Sri Nofi, PGNutr, MNutrDiet, RD; Fitri Hudayani, S.Gz, MKM, RD; Martha Susanty, STP, MPH, RD; Dhi Ajeng Kusuma Wicitra, S.Gz, RD; Befi Sundari, S.Gz; Mita Arini, S.Gz; seluruh rekan-rekan yang membantu.

DAFTAR PUSTAKA

- Girsang APL, Ramadani KD, Nugroho SW, Sulistyowati NP, Putrianti R, Wilson H. *Statistik Penduduk Lanjut Usia*. 2021st ed. (Mustari AS, Santoso B, Maylasari I, Sinang R, eds.). Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2021.
- Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2009(2):CD003288.
- Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49-64.
- Inciong JFB, Chaudhary A, Hsu HS, Joshi R, Seo JM, Trung LV, et al. Hospital malnutrition in northeast and southeast Asia: a systematic literature review. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;39:30-45.
- Nigatu YD, Gebreyesus SH, Allard JP, Endris BS. The effect of malnutrition at admission on length of hospital stay among adult patients in developing country: a prospective cohort study. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;41:217-24.
- Alzahrani SH, Alamri SH. Prevalence of malnutrition and associated factors among hospitalized elderly patients in King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):1-7.
- Setiati S, Istanti R, Andayani R, Kuswardhani RAT, Aryana IGP, Putu ID, et al. Cut-off of anthropometry measurement and nutritional status among elderly outpatient in Indonesia: multi-centre study. *Acta Med Indones*. 2010;42(4):224-30.
- Arif SH. Prevalensi malnutrisi berdasarkan antropometri pada pasien lansia di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik tahun 2016 [Skripsi]. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2017.
- Boy E. Prevalensi malnutrisi pada lansia dengan pengukuran mini nutritional assessment (MNA) di puskesmas. *Herb-Medicine J*. 2019;2(1):5-9.
- Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel TD, Guirguis J, Vallabh H, Jevonn A, et al. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep*. 2016;4(4):272-80.
- Cereda E, Pedrolli C, Klersy C, Bonardi C, Quarleri L, Cappello S, Turri A, et al. Nutritional status in older persons according to healthcare setting: A systematic review and meta-analysis of prevalence data using MNA®. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1282-90.
- Power L, de van der Schueren MAE, Leij-Halfwerk S, Bauer J, Clarke M, Visser M, et al. Development and application of a scoring system to rate malnutrition screening tools used in older adults in community and healthcare settings – A MaNuEL study. *Clin Nutr*. 2019;38(4):1807-19.
- Morley JE. Assessment of malnutrition in older persons: A focus on the mini nutritional assessment. *J Nutr Heal Aging*. 2011;15(2):87-90.
- de van der Schueren MAE, Keller H, Cederholm T, Barazzoni R, Compher C, Correia MITD, et al. Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM): Guidance on validation of the operational criteria for the diagnosis of protein-energy malnutrition in adults. *Clin Nutr*. 2020;39(9):2872-2880.
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MZ, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38(1):1-9.
- Jensen GL, Cederholm T, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Criteria for the diagnosis of malnutrition: a consensus report from the global clinical nutrition community. *J Parenter Enter Nutr*. 2019;43(1):32-40.
- Brito JE, Burgel CF, Lima J, Chites VS, Saragiotto CB, Rabito EI, et al. GLIM criteria for malnutrition diagnosis of hospitalized patients presents satisfactory criterion validity: a prospective cohort study. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4366-72.
- Muñoz Fernandez SS, Garcez FB, Alencar JCG de, Cederholm T, Aprahamain I, Morley JE, et al. Applicability of the GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition in older adults in the emergency ward: A pilot validation study. *Clin Nutr*. 2021;40(11):5447-56.
- Anam K, Tahir T, Ilkafah I. The nutritional status sensitivity of the assessment of nutritional status based on mini nutritional assessment (MNA) was compared with patient-generated subjective global assessment (PG-SGA) in cancer patients undergoing chemotherapy in RSUP Dr Wahidin S. *NurseLine J*. 2020;4(2):76.
- Arini M, Ratnayani, Amelia WR, Syauqi A, Laksmi PW, Wijayanti A, et al. Studi komparasi kriteria Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) dengan Subjective Global Assessment (SGA) dalam mendiagnosis malnutrisi pada pasien rawat inap di bangsal penyakit dalam RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. *Gizi Indones*. 2022;45(2):161-72.
- Israel GD. Determining sample size. *Can Entomol*. 1992;85(3):108-13.
- Kasim DA, Harikedua VT, Paruntu OL. Asupan makanan, status gizi dan lama hari rawat inap pada pasien penyakit dalam di Rumah Sakit Advent Manado. *GIZIDO*. 2016;8(2):22-34.
- Pusat Data dan Statistik Pendidikan dan Kebudayaan Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia. *Indonesia educational statistics in brief 2016/2017*. Jakarta: Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia; 2017.
- Nestle Nutrition Institute. A guide to completing the Mini Nutritional Assessment (MNA®). Available from: http://www.mna-elderly.com/forms/mna_guide_english.pdf

25. Kaluźniak-szymanowska A, Krzyżnińska-siemaszkó R, Lewandowicz M, Deskur-Śmielecka E, Stachnik K, Wieczorowska-tobis K. Diagnostic performance and accuracy of the mna-sf against glim criteria in community-dwelling older adults from Poland. *Nutrients*. 2021;13(7):2183.
26. Lengelé L, Bruyère O, Beaudart C, Reginster JY, Locquet M. Malnutrition, assessed by the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria but not by the mini nutritional assessment (MNA), predicts the incidence of sarcopenia over a 5-year in the SarcoPhAge cohort. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(6):1507-17.
27. Ozer NT, Akin S, Gunes Sahin G, Sahin S. Prevalence of malnutrition diagnosed by the Global Leadership Initiative on Malnutrition and Mini Nutritional Assessment in older adult outpatients and comparison between the Global Leadership Initiative on Malnutrition and Mini Nutritional Assessment. *J Parenter Enter Nutr*. 2022;46(2):367-77.
28. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL clinical practice guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(1):172-93.
29. Shahar S, Pooy NS. Predictive equations for estimation of stature in Malaysian elderly people. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2003;12(1):80-4.
30. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian working group for sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(3):300-7.
31. Landi F, Russo A, Liperoti R, Pahor M, Tosato M, Capoluongo E, et al. Midarm muscle circumference, physical performance and mortality: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (iSIRENTE study). *Clin Nutr*. 2010;29(4):441-7.
32. Nunes G, Santos CA, Barosa R, Fonseca C, Barata AT, Fonseca J. Outcome and nutritional assessment of chronic liver disease patients using anthropometry and Subjective Global Assessment. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(3):225-31.
33. Wibowo N, Bardosono S, Irwinda R, Syafitri I, Putri AS, Prameswari N. Assessment of the nutrient intake and micronutrient status in the first trimester of pregnant women in Jakarta. *Med J Indones*. 2017;26(2):109-15.
34. Sulistiyono P, Heriyanto Y, Priyadi I, Putri LF, Rilkiyanti O. Analisis dan sinkronisasi tabel komposisi pangan aplikasi Nutrisurvey versi Indonesia. *J Nutr*. 2020;22(1):39-45.
35. Power L, Mullally D, Gibney ER, Clarke M, Visser M, Volkert D, et al. A review of the validity of malnutrition screening tools used in older adults in community and healthcare settings – A MaNuEL study. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;24:1-13.
36. Dahlan MS. Analisis penelitian diagnostik: penelitian diagnostik. 1st ed. Jakarta: Salemba Medika; 2009.
37. Putra IWGAE, Sutarga IM, Kardiwinata MP, Suariyani NLP, Septarini NW, Subrata IM. Modul penelitian uji diagnostik dan skrining. Denpasar: Program Studi Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Udayana; 2016.
38. Watters JM, Clancey SM, Moulton SB, Briere KM, Zhu JM. Impaired recovery of strength in older patients after major abdominal surgery. *Ann Surg*. 1993;218(3):380-93.
39. Liao HF, Yao G, Chien CC, Cheng LY, Hsieh WS. Likelihood ratios of multiple cutoff points of the Taipei City Developmental Checklist for Preschoolers, 2nd version. *J Formos Med Assoc*. 2014;113(3):179-86.
40. Sumiati NKR. Tingkat kepuasan pasien geriatri terhadap pelayanan gizi di ruang rawat inap interna RSUD Sanjiwani Gianyar [Skripsi]. Denpasar: Politeknik Kesehatan Denpasar; 2021.
41. Lestari MC, Hasina R, Dewi NMAR. Pola pemberian obat antihipertensi pada pasien geriatri di instalasi rawat inap RSUD Provinsi NTB tahun 2017. *J Pharmascience*. 2021;8(1):23.
42. Young AM, Kidston S, Banks MD, Mudge AM, Isenring EA. Malnutrition screening tools: Comparison against two validated nutrition assessment methods in older medical inpatients. *Nutrition*. 2013;29(1):101-6.
43. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci L. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(10):819-29.
44. RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo. RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo; 2017. Accessed April 4, 2021. Available from: <https://rscm.co.id/>
45. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430-9.
46. Garin N, Olaya B, Perales J, Moneta MV, Miret M, Ayuso-Mateos JL, et al. Multimorbidity patterns in a national representative sample of the Spanish adult population. *PLoS One*. 2014;9(1):e84794.
47. Wang HHX, Wang JJ, Wong SYS, Wong MCS, Li FJ, Wang PX, et al. Epidemiology of multimorbidity in China and implications for the healthcare system: cross-sectional survey among 162,464 community household residents in southern China. *BMC Med*. 2014;12(1):188.
48. Hammond KA, Mahan LK. Intake: Analysis of the diet. In: Mahan LK, Raymond JL, eds. *Krause's Food & the Nutrition Care Process*. Fourteenth. Amsterdam: Elsevier Inc; 2017. p.52-63.

3-31-2023

Vaksin Influenza sebagai Modalitas Pencegahan Kejadian Rawat Inap Akibat Penyakit Kardiovaskular

Lusiani Rusdi

1.Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok; 2.Divisi Kardiologi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Nurhayati Adnan

Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

Kevin Fernando Suhardi

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

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Rusdi, Lusiani; Adnan, Nurhayati; and Suhardi, Kevin Fernando (2023) "Vaksin Influenza sebagai Modalitas Pencegahan Kejadian Rawat Inap Akibat Penyakit Kardiovaskular," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 1, Article 2.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i1.1424

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss1/2>

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

Vaksin Influenza sebagai Modalitas Pencegahan Kejadian Rawat Inap Akibat Penyakit Kardiovaskular

Lusiani Rusdi^{1,2}, Nurhayati Adnan¹, Kevin Fernando Suhardi²

¹Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok

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

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyakit terbanyak penyebab perawatan pasien di rumah sakit. Pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, infeksi virus seperti influenza dapat menjadi pencetus terjadinya sindrom koroner akut dan gagal jantung akut. Beberapa studi menunjukkan keterkaitan kuat antara infeksi influenza dan kejadian kardiovaskular.^{1,2} Penelitian Kwong, dkk.³ menunjukkan seseorang yang terinfeksi virus influenza memiliki risiko 10 kali lebih tinggi untuk terjadi infark miokard akut dalam periode tertentu dibandingkan kelompok kontrol. Virus influenza menyebabkan respons inflamasi yang pro-trombotik dan memicu reaksi silang terhadap antigen yang terdapat pada plak pembuluh darah koroner yang berujung pada pecahnya plak aterosklerosis.⁴

Tren kejadian sindrom koroner akut terus meningkat tiap tahunnya. Hal ini mengakibatkan jumlah hospitalisasi pasien, serta mortalitas dan morbiditas saat masa rawat juga meningkat.^{5,6} Penelitian Pramudyo, dkk.⁷ menyebutkan beberapa prediktor mortalitas pasien sindrom koroner akut yang menjalani perawatan, seperti presentasi pasien saat datang ke instalasi gawat darurat (IGD), usia >65 tahun, perokok, dan pemberian obat-obatan (statin, *beta-blocker*) sebelum perawatan. Infeksi virus influenza juga dikaitkan dengan perpanjangan masa rawat pada pasien dengan sindrom koroner akut. Lebih lanjut, penelitian Yu, dkk.⁸ menyebutkan bahwa infeksi influenza berat pada pasien sindrom koroner akut usia 45-65 tahun pasca perawatan dapat meningkatkan risiko hospitalisasi kembali dalam rentang 12 bulan.

Vaksin influenza sebagai salah satu pencegahan primer dari infeksi influenza, dikatakan memiliki efek protektif terhadap penyakit kardiovaskular. Di Indonesia, semua orang dewasa direkomendasikan untuk mendapatkan vaksinasi influenza setiap tahunnya. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) pada tahun 2021 merekomendasikan beberapa kelompok khusus yang sangat dianjurkan untuk mendapatkan vaksinasi influenza, seperti penyakit ginjal kronik, gangguan sistem pernapasan kronik, gagal jantung, penyakit jantung koroner, hipertensi, dan gangguan katup jantung.⁹

Studi-studi mengenai vaksinasi influenza terhadap kejadian rawat inap akibat penyakit kardiovaskular memberikan hasil yang bervariasi. Sebuah meta-analisis oleh Yedlapati, dkk.¹⁰ menyebutkan bahwa vaksin influenza secara signifikan menurunkan mortalitas akibat kardiovaskular [RR 0,82 (IK95% 0,80-0,84); $p < 0,001$] dan *major adverse cardiovascular events* [RR 0,87 (IK95% 0,60-0,93); $p < 0,001$] dalam pemantauan selama 19 bulan, tetapi tidak berpengaruh signifikan terhadap kejadian [RR 0,73 (IK95% 0,49-1,09); $p = 0,12$]. Penelitian lain, seperti oleh Phrommintikul, dkk.¹¹ menyatakan insiden rawat inap akibat sindrom koroner akut lebih rendah pada kelompok yang mendapatkan vaksinasi influenza dibandingkan kontrol [HR 0,68 (IK95% 0,47-0,98); $p = 0,039$]. Liu, dkk.¹² dan Wu, dkk.¹³ menemukan penurunan kejadian rawat inap akibat gagal jantung yang lebih rendah pada kelompok yang mendapatkan vaksin influenza dibandingkan kontrol. Hasil yang berbeda ditunjukkan penelitian Ciszewski, dkk.¹⁴ yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap tingkat rawat inap akibat sindrom koroner akut antara kelompok yang mendapatkan vaksin dan kelompok kontrol [HR 0,55 (IK95% 0,22-1,37; $p = 0,20$).

Faktor-faktor yang menyebabkan pertentangan hasil studi-studi mengenai vaksinasi influenza antara lain usia pasien dan tingkat kepatuhan terapi pasien. Vaksinasi influenza yang diberikan pada pasien dengan usia >65 tahun disebut lebih memiliki efek protektif dibandingkan dengan pasien <65 tahun. Pasien usia >65 tahun diketahui lebih rentan terkena infeksi influenza, sehingga efek vaksinasi influenza lebih tampak pada populasi tersebut. Selain itu, tingkat kepatuhan terapi juga berpengaruh pada efek vaksinasi influenza terhadap kejadian kardiovaskular. Penelitian yang menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dari pemberian vaksinasi influenza memiliki karakteristik studi dengan tingkat kepatuhan terapi yang lebih baik, contohnya pengobatan rutin.

Walaupun bukti-bukti penelitian cenderung mendukung peran dari vaksinasi influenza dalam pencegahan kejadian kardiovaskular, jumlah vaksinasi pada pasien masih rendah. Di Indonesia, belum ada peraturan vaksinasi influenza musiman (*seasonal*

influenza vaccination policies) yang sudah diadopsi oleh banyak negara di dunia.¹⁵ Program pemberian vaksinasi influenza yang dimulai sejak tahun 2009 hanya ditargetkan pada peserta jamaah haji dan wanita hamil.¹⁶ Selibuhnya, vaksinasi influenza bersifat opsional. Harga vaksinasi influenza dewasa di Indonesia berkisar Rp300.000 - Rp500.000. Hal ini membuat jumlah vaksinasi influenza Indonesia di sektor publik masih sangat rendah.

Vaksinasi influenza dapat dipertimbangkan sebagai salah satu upaya pencegahan kejadian rawat inap pada kejadian penyakit kardiovaskular, terutama pada populasi usia lebih dari 65 tahun. Mengingat semakin meningkatnya prevalensi penderita penyakit jantung, diperlukan upaya spesifik yang berfokus pada upaya pencegahan. Pemerintah perlu mengulas kembali pentingnya program vaksinasi influenza, terutama di sektor publik, serta memudahkan akses dan ketersediaan vaksin influenza di seluruh daerah di Indonesia. Saat ini, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo sudah memiliki klinik vaksin terintegrasi di Klinik Gagal Jantung Instalasi Pelayanan Jantung Terpadu RSCM. Adapun klinik vaksin ini dapat dimanfaatkan oleh semua pasien jantung maupun non-jantung yang berobat ke RSCM, keluarga dan masyarakat secara umumnya.¹⁷

DAFTAR PUSTAKA

1. Zangiabadian M, Nejadghaderi SA, Mirsaeidi M, Hajikhani B, Goudarzi M, Goudarzi H, et al. Protective effect of influenza vaccination on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10:20656.
2. Raina MC, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart*. 2016;102:1953-6.
3. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):345-53.
4. Muscente F, Caterina R. Causal relationship between influenza infection and risk of acute myocardial infarction: pathophysiological hypothesis and clinical implication. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22:E68-72.
5. Pinaire J, Aze J, Bringay S, Cayla G, Landais P. Hospital burden of coronary artery disease: trends of myocardial infarction and/or percutaneous coronary interventions in France 2009-2014. *PLoS ONE*. 2019;14(5):e0215649.
6. Qanitha A, Uiterwaal CS, Henriques JP, Mappangara, Idris I, Mol BA, et al. Predictors of medium-term mortality in patients hospitalized with coronary artery disease in a resource-limited South-East Asian setting. *Open Heart*. 2018;5:e0000801.
7. Pramudyo M, Fauzi AY, Martanto E, Tiksnadi BB, Karwiy G, Rafidhin R, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute coronary syndrome in hasan sadikin hospital, bandung, indonesia: a retrospective cohort study. *Acta Med Indones*. 2022;54(3):379:88.
8. Yu HC, Fung E, Chow KC, Jing HZ, Ying SC. Early risk of acute myocardial infarction following hospitalization for severe influenza infection in the middle-aged population of Hongkong. *PLoS ONE*. 2022;17(8):e0272661.
9. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI). (update) Jadwal imunisasi dewasa (rekomendasi satgas imunisasi dewasa PAPDI tahun 2021) [Online]. Jakarta: PAPDI; 2021. Available from: <https://papdi.or.id>
10. Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, Lone AN, Zia MK, Shahzeb MK, et al. Effect of influenza vaccine on mortality and cardiovascular outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e019636.
11. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:1730-5.
12. Liu IF, Huang CC, Chan WL, Huang PH, Chung CM, Lin SJ, et al. Effects of annual influenza vaccination on mortality and hospitalization in elderly patients with ischemic heart disease: A nationwide population-based study. *Prev Med*. 2012;54:431-3.
13. Wu HH, Chang YY, Kuo SC, Chen YT. Influenza vaccination and secondary prevention of cardiovascular disease among Taiwanese elders—A propensity score-matched follow-up study. *PLoS ONE*. 2019;14:e0219172.
14. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 2008;29:1350-8.
15. Gupta V, Dawood FS, Muangchana C, Trong PL, Xueatvongsa A, Sovann L, et al. Influenza vaccination guidelines and vaccine sales in southeast asia:2008-2011. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e52842.
16. World Health Organization (WHO). Indonesia national influenza programme: influenza fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2019.
17. Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr Cipto Mangunkusumo. Layanan unggulan: pelayanan jantung terpadu, klinik gagal jantung [Online]. Jakarta: RSCM. Available from: <https://rscm.co.id>

3-31-2023

Sensitisasi Alergen Makanan pada Pasien Kolitis Eosinofilik: Laporan Kasus

Agnes Dina Irene Dorothy Zagoto

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKMK Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta,
agneszagoto@yahoo.com

Deshinta Putri Mulya

Divisi Alergi Imunologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKMK Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, deshintamulya@yahoo.com

Neneng Ratnasari

Divisi Gastroentero-Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKMK Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Zagoto, Agnes Dina Irene Dorothy; Mulya, Deshinta Putri; and Ratnasari, Neneng (2023) "Sensitisasi Alergen Makanan pada Pasien Kolitis Eosinofilik: Laporan Kasus," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 1, Article 3.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i1.1425

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss1/3>

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.

Sensitisasi Alergen Makanan pada Pasien Kolitis Eosinofilik: Laporan Kasus

Food Allergen Sensitization in Eosinophilic Colitis Patient: A Case Report

Agnes Dina Irene Dorithy Zagoto¹, Deshinta Putri Mulya², Neneng Ratnasari³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKMK Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

²Divisi Alergi Imunologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKMK Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

³Divisi Gastroentero-Hepatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKMK Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Korespondensi:

Deshinta Putri Mulya, Divisi Alergi Imunologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKMK Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.
Email: deshintamulya@yahoo.com

ABSTRAK

Kolitis eosinofilik adalah penyakit yang sangat jarang yang dapat terjadi pada populasi bimodal, yakni pada neonatus dan dewasa muda dengan prevalensi secara keseluruhan adalah 2,1/100.000 populasi dan pada dewasa 2,3/100.000. Tetapi, yang terdiagnosis dari biopsi hasil kolonoskopi hanya sekitar 0,1%. Tidak adanya kriteria histologis yang pasti terhadap jumlah eosinofil di mukosa kolon membuat diagnosis kolitis eosinofil menjadi suatu tantangan. Eosinofilia pada saluran pencernaan dapat diperantarai oleh IgE dan non-IgE, dan pada dewasa dominan non-IgE. Laporan ini membahas mengenai kasus seorang laki-laki usia 64 tahun yang datang dengan keluhan diare bercampur darah selama dua tahun. Dari hasil anamnesis didapatkan gejala-gejala yang mengarah kepada kolitis eosinofilik seperti keluhan diare yang disertai nyeri perut dan penurunan berat badan. Pada pemeriksaan laboratorium terdapat peningkatan eosinofil perifer dan peningkatan kadar IgE. Hasil *skin prick test* positif mendukung adanya sensitisasi alergen makanan. Dari hasil endoskopi didapatkan gambaran kolitis ulseratif, namun dari hasil biopsi mengarah gambaran kolitis eosinofilik. Pada awalnya pasien ini diterapi sebagai kolitis ulseratif namun keluhan tidak membaik. Setelah diberikan terapi sesuai dengan terapi pada kolitis eosinofilik, kondisi klinis pasien menunjukkan perbaikan. Kolitis eosinofilik cenderung menjadi kronis dan dapat kambuh kembali sehingga diperlukan diagnosis dan tata laksana yang tepat agar remisi komplit tercapai.

Kata Kunci: diare kronis, eosinofilia perifer, IgE, kolitis eosinofilik, sensitisasi alergen makanan

ABSTRACT

Eosinophilic colitis is a very rare disease that can occur in the bimodal population (neonates and young adults) with a prevalence was 2.1/100,000 in overall population and 2.3/100,000 in adults. However, only about 0.1% of cases were diagnosed from biopsy results obtained during colonoscopy. The lack of precise histological criteria for the quantity of eosinophils in the colon mucosa creates a distinct challenge in diagnosing eosinophilic colitis. Eosinophilia in the gastrointestinal tract can be mediated by IgE and non-IgE, but non-IgE tends to be dominant in adults. This report discusses about a case of a 64-year-old male with bloody diarrhea that has been occur for two years. The anamnesis revealed symptoms suggestive of eosinophilic colitis, including complaints of diarrhea with abdominal pain and weight loss. Laboratory tests revealed an increase in peripheral eosinophil count and elevated levels of IgE. A positive skin prick test supported the presence of food allergen sensitization. The endoscopy revealed signs of ulcerative colitis, but the biopsy showed evidence of eosinophilic colitis. Initially, the patient was treated for ulcerative colitis but did not show improvement. Following treatment for eosinophilic colitis, the patient's clinical status showed improvement. Since eosinophilic colitis can be chronic and recur, an accurate diagnosis and proper management are crucial for achieving complete remission.

Keywords: chronic diarrhea, eosinophilic colitis, food allergen sensitization, IgE, peripheral eosinophilia

PENDAHULUAN

Kolitis eosinofilik merupakan suatu penyakit gastrointestinal eosinofilik yang sangat jarang, dengan prevalensi bimodal pada neonatus dan dewasa muda.¹ Prevalensi keseluruhan adalah 2,1/100.000 populasi dan pada dewasa 2,3/100.000, tetapi yang terdiagnosis dari biopsi hasil kolonoskopi hanya sekitar 0,1%.^{2,3}

Kolitis eosinofilik adalah inflamasi idiopatik yang ditandai oleh infiltrasi eosinofil di dinding kolon, edema submukosa masif, dan eosinofilia perifer dengan gejala-gejala seperti nyeri perut, mual, muntah, dan diare.¹ Penyakit ini juga berhubungan dengan penyakit alergi dan sering bersamaan dengan alergi obat, rinitis, asma, dermatitis, eksema makanan, dan urtikaria.² Pada dewasa, biasanya penyakit ini tidak berhubungan dengan IgE.

Ditemukannya eosinofil dari hasil biopsi memerlukan upaya untuk mencari penyebab sekunder oleh karena kolitis eosinofil merupakan suatu diagnosis eksklusif. Tidak adanya kriteria histologis yang pasti terhadap jumlah eosinofil di mukosa kolon membuat diagnosis kolitis eosinofil menjadi suatu tantangan.⁴⁻⁶ Padahal, kolitis eosinofilik cenderung menjadi kronis dan dapat kambuh kembali sehingga diperlukan diagnosis dan tata laksana yang tepat agar remisi komplikat tercapai. Pada artikel ini, dibahas mengenai sebuah kasus yang sangat jarang, yaitu lelaki usia 64 tahun yang didiagnosis kolitis eosinofilik.

ILUSTRASI KASUS

Seorang pasien laki-laki berusia 64 tahun mengeluh buang air besar bercampur darah berwarna merah segar yang sudah terjadi selama dua tahun. Frekuensi buang air besar $\pm$ 5-6 kali/hari, tidak disertai lendir, namun disertai perut mules dan kembung yang tidak membaik setelah buang air besar. Buang air besar terutama dipicu bila makan kacang tanah dan makanan pedas. Pasien mengalami penurunan berat badan sebanyak $\pm$ 13 kg dalam satu tahun terakhir. Pasien mengeluh riwayat seluruh badan gatal-gatal dan muncul bentol-bentol kemerahan apabila pasien berkeringat dan membaik dengan konsumsi insidal. Pasien menyangkal adanya riwayat asma, rinitis alergi, alergi makanan dan obat, serta riwayat alergi pada keluarga.

Dari hasil pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran kompos mentis, tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 88 kali/menit, laju pernapasan 20 kali/menit, suhu 36,5°C, dan saturasi oksigen 99%. Hasil pemeriksaan kepala, jantung, abdomen, dan ekstremitas menunjukkan tidak ada kelainan.

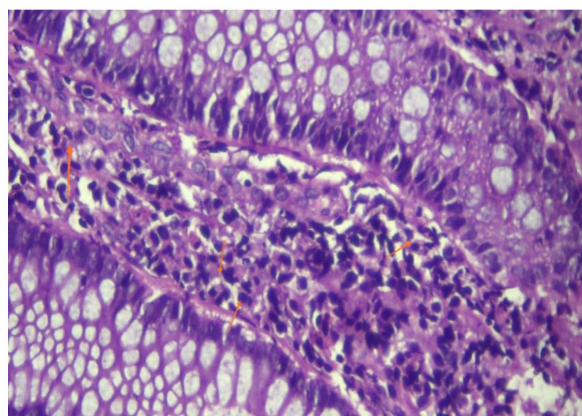
Pada pemeriksaan darah didapatkan hasil hemoglobin 14,0 g/dL, leukosit $10,01 \times 10^3/\mu\text{L}$, eosinofil

$1,29 \times 10^3/\mu\text{L}$ (12,9%), dan IgE 727,14 kU/L. Kemudian pasien dilakukan pemeriksaan kolonoskopi dan ditemukan gambaran mukosa hiperemis dan erosi pada kolon transversum, kolon desendens, sigmoid, dan rektum, serta terdapat polip pada kolon transversum dan sigmoid. Dari hasil tersebut disimpulkan adanya gambaran kolitis ulseratif sisi kiri dengan polip kecil multipel dan polipoid.

Pasien diberikan terapi salofalk 3 x 500 mg selama 1 bulan, namun keluhan tidak membaik. Hasil pemeriksaan biopsi pada kolon transversum, kolon desendens, sigmoid tampak mukosa tidak utuh, sebagian erosi, kriptit terdistorsi, fokus kriptitis (infiltrat limfosit intraepitelial), lamina propria dengan banyak limfosit dan eosinofil. Berdasarkan hasil tersebut disimpulkan adanya kolitis eosinofilik.



Gambar 1. Kolon transversum, desendens, dan sigmoid tampak mukosa hiperemis dan erosi



Gambar 2. Jaringan mukosa usus dengan banyak limfosit dan eosinofil pada lamina propria

Tabel 1. Daftar hasil tes alergi lingkungan

Alergen	Hasil
Kontrol negatif	0
Kontrol positif	5 mm
Daging ayam	3 mm (+2)
Terigu	2,5 mm (+2)
Coklat	3 mm (+2)
Kerang	2,5 mm (+2)
House dust mite	4,5 mm (+2)
Pindang	3 mm (+2)
Kapuk	2,5 mm (+2)
Ikan air tawar	3 mm (+2)
Teh	3 mm (+2)
Kacang hijau	3 mm (+2)

Pasien diberikan terapi salofalk 3 x 500 mg peroral, metilprednisolon 1 x 8 mg peroral, lansoprazole 1 x 30 mg peroral, dan sucralfat 3 x C1 peroral selama satu bulan. Pasien juga diberikan edukasi untuk menghindari makanan dan alergen lingkungan yang positif dari pemeriksaan tes alergi. Kemudian, dilakukan evaluasi dan didapati keluhan berkurang, lalu terapi dilanjutkan hingga tiga bulan. Pada saat kontrol setelah tiga bulan pengobatan, keluhan buang air besar normal (tidak ditemukan darah), berat badan naik, dan tidak ada nyeri perut, serta tanda vital dalam batas normal. Hasil evaluasi darah rutin menunjukkan kadar hemoglobin 15,8 g/dL, leukosit $14,94 \times 10^3/\mu\text{L}$, dan eosinofil $0,02 \times 10^3/\mu\text{L}$ (0,1%).

DISKUSI

Kolitis eosinofilik adalah penyakit yang sangat jarang. Prevalensi kolitis eosinofilik sulit dipastikan, sebagian oleh karena panduan untuk diagnosis klinis dan patologis masih belum ada. Meskipun demikian, pendekatan diagnosis pada kolitis eosinofilik harus berdasarkan pada diagnosis klinikopatologik, yang memerlukan gejala yang mengarah pada disfungsi kolon dan biopsi kolon yang menunjukkan eosinofil yang berlebihan.⁷

Pada traktus gastrointestinal orang sehat, eosinofil biasanya terlihat pada biopsi mukosa lamina propria gaster dalam jumlah sedikit, sedangkan mulai dari usus halus hingga kolon berjumlah banyak.⁶ Peran eosinofil normal adalah melindungi saluran pencernaan dari patogen lumen, termasuk mikroba, makanan dan antigen lain yang diatur oleh imunitas humoral IgA dan respons sel T untuk mempertahankan homeostasis.⁸

Eosinofil dapat melindungi kolon dari respons inflamasi yang berlebihan dengan menurunkan jumlah neutrofil, mengurangi pelepasan sitokin proinflamasi, dan menghasilkan mediator lipid antiinflamasi.¹⁰ Namun, pada kondisi eosinofil yang berlebihan seperti pada

kolitis eosinofilik, eosinofil menyebabkan kerusakan jaringan melalui pelepasan granula intraseluler yang dapat merusak epitel dan arsitektur jaringan oleh *remodeling* matriks ekstraseluler. Kerusakan jaringan tersebut juga mengaktifasi platelet yang sebaliknya mengaktifasi eosinofil dan berkontribusi terhadap inflamasi dan *remodeling* jaringan serta kerusakan barier epitel usus. Hal tersebut menyebabkan munculnya gejala nyeri perut, diare, dan penurunan berat badan.^{11,12}

Etiologi pasti dari kolitis eosinofilik primer masih belum jelas. Akan tetapi, terdapat komponen genetik yang dapat menjadi penyebab gangguan ini, yang mana sekitar 16% kasus memiliki anggota keluarga dengan gangguan yang sama. Selain itu, terdapat komponen alergi dengan 80% kasus memiliki penyakit atopi dan 62% memiliki sensitivitas terhadap makanan tertentu.¹³ Pada kasus ini tidak ditemukan riwayat penyakit yang sama pada keluarga.

Manifestasi klinis penyakit ini biasanya tidak spesifik dan bergantung pada lapisan kolon yang dipengaruhi oleh infiltrasi eosinofil, termasuk nyeri perut, mual, muntah, diare (darah atau tidak berdarah), perdarahan gastrointestinal, obstruksi, malabsorpsi, penurunan berat badan, dan asites.¹⁴ Penyakit ini dibagi berdasarkan pada lapisan dinding usus yang paling banyak diinfiltrasi oleh eosinofil, dibedakan menjadi predominan mukosa, muskularis propria, dan serosa.^{14,15} Gangguan mukosa yang predominan berhubungan dengan injuri mukosa dan bermanifestasi malabsorpsi, diare, dan enteropati karena kehilangan protein. Gangguan transmural menunjukkan adanya penebalan dinding kolon dan gambaran obstruksi usus. Asites merupakan manifestasi klinis oleh infiltrasi eosinofil yang dominan pada lapisan serosa (hingga 95%). Kolitis eosinofilik dapat terjadi akut dengan gejala-gejala abdominal seperti volvulus *caecum* yang menyebabkan obstruksi intestinal, intususepsi, dan perforasi.^{5,14,15} Pada kasus ini, pasien mengeluhkan diare bercampur darah kronis yang disertai dengan nyeri perut yang menunjukkan adanya gangguan yang dominan melibatkan mukosa kolon.

Penyakit eosinofilik gastrointestinal primer memiliki tiga tanda khas, yaitu eosinofilia perifer (sekitar 5-35%), infiltrasi eosinofil di gastrointestinal segmental, dan kelainan fungsional.¹⁴ Pada kasus ini, pasien memenuhi ketiga ciri khas dari penyakit eosinofilik gastrointestinal primer, yakni adanya peningkatan eosinofil perifer $1,29 \times 10^3/\mu\text{L}$ (12,9%), infiltrasi eosinofil di kolon transversum, desendens, dan sigmoid, serta didapatkan gejala-gejala gangguan gastrointestinal seperti diare dan nyeri perut. Kasus-kasus lainnya menunjukkan bahwa sekitar 23%

pasien tanpa eosinofilia perifer dan sekitar sepertiga asimtomatik. Kolitis eosinofilik dapat memengaruhi bayi dan dewasa hanya dengan gambaran infiltrasi eosinofil di kolon yang segmental atau difus.¹⁵

Eosinofilia pada saluran pencernaan memiliki spektrum yang luas, mulai dari yang dominan diperantarai IgE (seperti anafilaksis makanan), hingga kolitis eosinofilik primer yang tidak diperantarai oleh IgE (seperti *inflammatory bowel diseases* dan *celiac disease*).¹³ Pada orang dewasa, anafilaksis berkaitan dengan makanan jarang terjadi, lebih sering tidak diperantarai oleh IgE, tetapi melalui mekanisme yang diperantarai oleh CD4+ Th2-limfosit.⁵ Pada kasus ini, ditemukan peningkatan kadar IgE sebesar 727,14 kUI/L yang menunjukkan bahwa kolitis eosinofilik pada pasien ini diperantarai oleh IgE.

Evaluasi alergi termasuk *skin prick tests* (SPTs) dan *radioallergosorbent tests* (RASTs) dapat mendeteksi antibodi IgE spesifik terhadap alergen inhalasi dan ingesti. Tes alergi umumnya memiliki hasil positif palsu yang tinggi dan kurang sensitif dan spesifik, sehingga tes alergi harus diinterpretasi dengan hati-hati. Pada gangguan yang berhubungan dengan IgE, respons SPT negatif sangat berguna untuk mengonfirmasi tidak adanya alergi makanan yang dimediasi oleh IgE, sedangkan hasil tes kulit positif mendukung adanya klinis alergi makanan.⁵ Hasil tes alergi pada kasus ini ditemukan positif pada beberapa makanan tertentu seperti daging ayam, terigu, coklat, kerang, pindang, ikan air tawar, teh, dan kacang hijau. Pada pasien ini tidak terdapat riwayat alergi makanan seperti jenis makanan yang menunjukkan hasil SPT positif tersebut. Hal ini kemungkinan menunjukkan sensitisasi makanan yang mencetuskan keluhan-keluhan seperti diare pada kasus ini. Upaya untuk menghindari makanan yang dapat memicu keluhan tersebut sangat diperlukan untuk mencegah kekambuhan penyakit.

Kolonoskopi menunjukkan temuan yang tidak spesifik.¹⁶ Kelainan yang ditemukan dari kolonoskopi dapat berupa gambaran edema mukosa dengan kehilangan pola vaskular normal, eritema, erosi, lesi yang meninggi, mukosa granular pucat, dan ulkus dangkal.¹⁷ Hasil kolonoskopi pada kasus ini tampak mukosa hiperemis dan erosi pada kolon transversum, kolon desendens, sigmoid, dan rektum. Selain itu, terdapat pula polip pada kolon transversum dan sigmoid. Namun, dari hasil ini belum dapat dibedakan jenis kolitis pada pasien dan sementara pasien didiagnosis sebagai kolitis ulseratif. Selanjutnya, dilakukan pengambilan sampel jaringan untuk pemeriksaan histopatologis.

Tidak adanya kriteria histologis yang pasti terhadap jumlah eosinofil di mukosa kolon membuat diagnosis

kolitis eosinofilik menjadi suatu tantangan.⁴ Hasil biopsi khasnya menunjukkan lapisan infiltrasi eosinofil di lamina propria, sering meluas ke mukosa muskularis ke dalam submukosa dan khasnya masuk ke dalam muskularis propria. Abses kriptal dan hiperplasia limfonodular juga dapat ditemukan.¹⁸ Pada orang dewasa sehat, eosinofil normal ditemukan 5-35 per lapang pandang, dengan gradien dari proksimal ke distal. Biopsi multipel sangat diperlukan dan diagnosis bergantung pada ditemukannya infiltrasi eosinofil yang padat pada satu atau lebih segmen dari kolon.^{19,20} Pada kasus ini, hasil pemeriksaan biopsi pada kolon transversum, kolon desendens, sigmoid menunjukkan gambaran mukosa tidak utuh, sebagian erosi, kriptal terdistorsi, fokus kriptitis (infiltrat limfosit intraepitelial), lamina propria dengan banyak limfosit dan eosinofil. Hal ini sesuai dengan diagnosis kolitis eosinofilik.

Infiltrasi eosinofilik kolon dapat terjadi sekunder karena beberapa kondisi seperti infeksi cacing dan obat-obatan (seperti clozapine, carbamazepine, rifampicin, dan naproxen).⁹ Peningkatan jumlah eosinofil di kolon dapat ditemukan pada pasien immunosupresi yang menggunakan tacrolimus dan menjalani transplantasi organ.²¹ Penyakit kolitis eosinofilik juga berhubungan dengan penyakit autoimun jaringan ikat seperti skleroderma, dermatomiositis, dan polimiositis. Sindrom hipereosinofilik juga memengaruhi kolon, tetapi kondisi ini biasanya ditandai dengan eosinofil perifer yang tinggi dengan kerusakan organ selain gastrointestinal, seperti jantung dan kulit. Oleh karena itu, kolitis eosinofilik primer merupakan suatu diagnosis eksklusif.⁹ Pada kasus ini, tidak didapatkan riwayat terapi dengan obat-obatan yang meningkatkan kadar eosinofil di kolon, serta tidak ditemukan infeksi cacing maupun penyakit autoimun lainnya.

Pendekatan terapi pada kolitis eosinofilik kebanyakan adalah berdasarkan laporan kasus dan beberapa kasus serial, sedangkan penelitian RCT (*randomized controlled trials*) masih sedikit. Kolitis eosinofilik pada neonatus lebih jinak, sering berhubungan dengan makanan, sehingga eliminasi makanan-makanan yang menjadi pencetus dapat mengurangi gejala dalam beberapa hari. Sedangkan tata laksana pada orang dewasa memerlukan terapi yang lebih agresif dengan menggunakan kortikosteroid, antihistamin, antagonis reseptor leukotrien, dan pendekatan terapi terbaru dengan agen biologis yang menargetkan interleukin-5 (IL-5) dan IgE.⁵

Eliminasi diet, yaitu diet oligoantigenik dan diet elemental murni yang berisi bahan-bahan yang siap dicerna (seperti asam amino, lemak terhidrolisis, dan karbohidrat) dapat mengurangi gejala dan juga

mengeliminasi alergen makanan tertentu yang memicu kekambuhan penyakit pada banyak pasien dengan kolitis eosinofilik.⁵ Eliminasi diet kurang efektif pada remaja dan orang dewasa karena pencetus yang berhubungan dengan IgE jarang ditemukan. Pada kasus yang lebih berat, terapi medis menjadi dibutuhkan secara klinis.²²

Keuntungan penggunaan steroid melalui inhibisi faktor-faktor pertumbuhan eosinofil seperti IL-3, IL-5, dan GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*). Regimen steroid yang digunakan pada kolitis eosinofilik mirip dengan yang digunakan pada *inflammatory bowel disease* dengan prednisolon dosis induksi 40–60 mg/kg/hari selama 2 bulan, kemudian diturunkan dosis selama 6–8 minggu. Kortikosteroid dosis rendah rumatan dapat digunakan pada penyakit yang sering kambuh dan kronis.^{5,13} Pada kasus ini, pemberian metilprednisolon 8 mg/hari selama 1 bulan pertama dan penghindaran terhadap makanan-makanan alergi menunjukkan respons klinis yang membaik. Untuk itu, pemberian obat dipertahankan selama 3 bulan kemudian dosis diturunkan. Hasil evaluasi klinis menunjukkan diare sudah tidak ada, berat badan naik, dan nafsu makan normal.

Agon *sparring* kortikosteroid yang berhasil digunakan dalam terapi kolitis eosinofilik termasuk 5-*aminosalicylic acid* dan azatioprin, agen *antitumor necrosis factor* (seperti infliximab dan adalimumab). Agen imunomodulator seperti azatioprin dapat menghambat faktor-faktor pertumbuhan eosinofil, mengurangi infiltrasi eosinofil, memperbaiki gejala dan dapat digunakan pada kolitis eosinofilik yang berat/refrakter/ketergantungan steroid. Kombinasi kortikosteroid dan azatioprin menurunkan eosinofilia jaringan dan memperbaiki gejala diare. Meskipun demikian, perjalanan penyakit ini bervariasi, beberapa *self-limiting* dan prognosis baik terutama pada anak-anak sedangkan pada dewasa lebih sering menjadi kronis.⁵

SIMPULAN

Kolitis eosinofilik merupakan suatu penyakit yang jarang ditemukan yang ditandai dengan infiltrasi eosinofil abnormal di kolon. Presentasi penyakit pada dewasa tergantung pada lapisan kolon yang dominan diinfiltrasi oleh eosinofil. Manifestasi klinis bervariasi, tetapi gejala yang paling sering adalah nyeri perut, diare dan penurunan berat badan. Diagnosis kolitis eosinofil adalah diagnosis eksklusi setelah menyingkirkan penyebab sekunder dari eosinofilia di kolon seperti infeksi, medikasi, penyakit jaringan ikat dan *inflammatory bowel disease*. Diagnosis histopatologis berdasarkan biopsi kolon dan

hal ini masih menjadi tantangan karena belum ada kriteria diagnosis sehingga perlu menyingkirkan penyebab sekunder lainnya. Terapi utama adalah eliminasi makanan yang menjadi alergen dan terapi kortikosteroid. Beberapa agen terapi terbaru pada pasien yang memerlukan terapi jangka panjang, yakni imunomodulator dan agen biologis. Perjalanan penyakit ini bervariasi, beberapa *self-limiting* terutama pada anak-anak dan pada dewasa lebih sering menjadi kronis. Untuk itu, diperlukan diagnosis dini dan tata laksana yang tepat serta edukasi untuk menghindari alergen yang dapat memicu penyakit sehingga remisi dapat tercapai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Katsanos KH, Zinovieva E, Lambri E, Tsianos EV. Eosinophilic-Crohn overlap colitis and review of the literature. *J Crohns Colitis*. 2011;5:256–61.
2. Mansoor E, Saleh MA, Cooper GS. Prevalence of eosinophilic gastroenteritis and colitis in a population-based study, from 2012 to 2017. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1733–41.
3. Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 62:36–42.
4. Bates A. Diagnosing eosinophilic colitis: histopathological pattern or nosological entity? *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:682576.
5. Alfadda AA, Storr MA, Eldon A, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010;4(5):301–9.
6. Yantiss RK. Eosinophils in the GI tract: how many is too many and what do they mean? *Mod Pathol*. 2015;28(Suppl 1):S7–21.
7. Collins MH, Capocell K, Yang G. Eosinophilic gastrointestinal disorders pathology. *Front Med*. 2017;4:261.
8. Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic eosinophils: characteristics and functions. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:101.
9. Walker MM, Potter M, Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:271–80.
10. Masterson JC, McNamee EN, Fillon SA, Hosford L, Harris R, Fernando SD, et al. Eosinophil-mediated signalling attenuates inflammatory responses in experimental colitis. *Gut*. 2015;64(8):1236–47.
11. Walker MM, Potter MD, Talley NJ. Eosinophilic colitis and colonic eosinophilia. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35:42–50.
12. Ramirez GA, Yacoub MR, Ripa M, Mannina D, Cariddi A, Saporiti N, et al. Eosinophils from physiology to disease: a comprehensive review. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9095275.
13. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1128.
14. Yan BM, Shaffer EA. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut*. 2009;58:721–32.
15. Okpara N, Aswad B, Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol*. 2009;28;15(24): 2975–9.
16. Samiullah, Bhurgri H, Sohail U. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Primary Care Clin Off*. 2016;(43):495–504.
17. Jawairia M, Shahzad G, Mustacchia P. Eosinophilic gastrointestinal diseases: review and update. *ISRN Gastroenterol*. 2012;2012:463689.
18. Turner KO, Sinkre RA, Neumann WL, Genta RM. Primary colonic eosinophilia and eosinophilic colitis in adults. *Am J Surg Pathol*. 2017;41:225–33.
19. Gonsalves N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness. *Gastroenterol Clin North Am*. 2007;36:75–91.
20. Lucendo AJ. Eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(9):1013–21.

21. Bush JW, Mohammad S, Melin-Aldana H, Kagalwalla AF, Arva NC. Eosinophilic density in graft biopsies positive for rejection and blood eosinophil count can predict development of post-transplant digestive tract eosinophilia. *Pediatr Transplant*. 2016;20:540–51.
22. Alfadda AA, Storr MA, Eldon A, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: an update on pathophysiology and treatment. *Br Med Bull*. 2011;100:59–72.

3-31-2023

Penilaian Domain Pengkajian Paripurna Pasien Geriatri (P3G) sebagai Faktor yang Berpengaruh terhadap Kejadian Pneumonia Nosokomial pada Pasien Usia Lanjut yang Dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo

Hildebrand Hanoch Victor

Universitas Indonesia, hildebrandhanoch@gmail.com

Edy Rizal Wahyudi

Divisi Geriatri, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, er_wahyudi@yahoo.com

C. Martin Rumende

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

C. H. Soejono

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

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



Crossref

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

Recommended Citation

Victor, Hildebrand Hanoch; Wahyudi, Edy Rizal; Rumende, C. Martin; Soejono, C. H.; Rooshoeroe, A. G.; Setiarto, R.; Nandijana, Luthans; and Irawan, Cosphiadi (2023) "Penilaian Domain Pengkajian Paripurna Pasien Geriatri (P3G) sebagai Faktor yang Berpengaruh terhadap Kejadian Pneumonia Nosokomial pada Pasien Usia Lanjut yang Dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 1, Article 4.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i1.1293

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss1/4>

Penilaian Domain Pengkajian Paripurna Pasien Geriatri (P3G) sebagai Faktor yang Berpengaruh terhadap Kejadian Pneumonia Nosokomial pada Pasien Usia Lanjut yang Dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo

Authors

Hildebrand Hanoch Victor, Edy Rizal Wahyudi, C. Martin Rumende, C. H. Soejono, A. G. Rooshoeroe, Hamzah Shatri, Leonard Nainggolan, and Cosphiadi Irawan

Penilaian Domain Pengkajian Paripurna Pasien Geriatri (P3G) sebagai Faktor yang Berpengaruh terhadap Kejadian Pneumonia Nosokomial pada Pasien Usia Lanjut yang Dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo

Domain Evaluation of Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) as Influencing Factors of Nosocomial Pneumonia in Elderly Patient Treated at Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital

Hildebrand Hanoch Victor¹, Edy Rizal Wahyudi², C. Martin Rumende³, C. H. Soejono², A. G. Rooshoeroe², Hamzah Shatri⁴, Leonard Nainggolan⁵, Cosphiadi Irawan⁶

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

²Divisi Geriatri, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁵Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁶Divisi Hematologi dan Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Edy Rizal Wahyudi. Divisi Geriatri, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Email: er_wahyudi@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Pneumonia nosokomial adalah infeksi paru yang terjadi setelah pasien dirawat di rumah sakit setelah lebih dari 48 jam, tanpa adanya tanda dari infeksi paru pada saat perawatan. Jika dibandingkan dengan individu usia muda, pada individu usia lanjut lebih sering didapatkan adanya penyakit infeksi yang bersumber dari komunitas dan nosokomial dengan hasil akhir yang lebih buruk. Penilaian domain Pengkajian Paripurna Pasien Geriatri (P3G) diharapkan dapat menjelaskan faktor yang berperan terhadap pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui proporsi pasien usia lanjut yang dirawat di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo yang mengalami pneumonia nosokomial dan apakah domain P3G merupakan faktor yang berpengaruh terhadap kejadian pneumonia nosokomial.

Metode. Kohort retrospektif dengan melihat rekam medis pasien usia ≥ 60 tahun yang menjalani rawat inap dalam rentang waktu Januari - September 2019 di ruang rawat medis Ilmu Penyakit Dalam Geriatri RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan mengambil data sekunder dari penelitian divisi geriatri. Sampel yang diambil adalah pasien yang dirawat inap dengan usia ≥ 60 tahun dengan masa perawatan lebih dari 48 jam. Subjek yang meninggal dalam perawatan 48 jam pertama dan subjek dengan data domain P3G yang tidak lengkap dieksklusi dari penelitian ini. Kriteria pneumonia nosokomial pada penelitian ini memakai kriteria pneumonia pada pasien geriatri berdasarkan CDC. Pengolahan data menggunakan aplikasi *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) 16.0.

Hasil. Dari 228 subjek, proporsi pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut yang menjalani rawat inap adalah 31,14%. Rerata usia adalah 69 tahun dengan rentang usia subjek antara 60-89 tahun. Status nutrisi (OR 2,226; IK95% 1,027-4,827) dan status fungsional (OR 3,578; IK95% 1,398-9,161) merupakan faktor yang berpengaruh terhadap kejadian pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut yang menjalani rawat inap di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo.

Kesimpulan. Proporsi pasien usia lanjut yang mengalami pneumonia nosokomial adalah 31,14%. Status nutrisi dan status fungsional merupakan faktor yang berpengaruh terhadap kejadian pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut yang dirawat di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo.

Kata Kunci: Pengkajian paripurna pasien geriatri, pneumonia nosokomial, usia lanjut.

ABSTRACT

Introduction. Nosocomial pneumonia is a lung infection that occurs after the patient is hospitalized for more than 48 hours, without any signs of pulmonary infection at the time of treatment. When compared with young individuals, elderly individuals are more likely to have community-sourced and nosocomial infections with worse outcomes. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) domains are expected to explain the factors that contribute to nosocomial pneumonia in elderly patients. This study aimed to determine the proportion of elderly treated at Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital who experienced nosocomial pneumonia and whether the CGA domains influence the occurrence of nosocomial pneumonia.

Methods. A retrospective cohort study was conducted by analyzing the medical records of patients aged 60 years or older who were hospitalized in the medical ward of Geriatric Internal Medicine at Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital in January – September 2019. We also collected secondary data from the geriatric division's research. The sample consisted of inpatients aged ≥ 60 years who were hospitalized for more than 48 hours. Those who died within the first 48 hours of hospitalization and subjects with incomplete CGA domain data were excluded from the study. The criteria for nosocomial pneumonia used in this study followed the CDC's pneumonia criteria for geriatric patients. Data processing was conducted using the application of Statistical Product and Service Solutions (SPSS) 16.

Results. Of 228 subjects, the proportion of nosocomial pneumonia in elderly patients hospitalized was 31,14%. The mean age was 69 years with the subject's age range between 60-89 years. Nutritional status (OR 2.226; CI95% 1.027-4.827) and functional status (OR 3.578; 95%CI 1.398-9.161) are factors that influence the incidence of nosocomial pneumonia in elderly patients who are hospitalized at Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital.

Conclusions. The proportion of elderly patients with nosocomial pneumonia was 31.14%. Nutritional status and functional status are factors that influence the incidence of nosocomial pneumonia in elderly patients who are hospitalized at Dr. Cipto Mangunkusumo National Central General Hospital.

Keywords: Comprehensive geriatric assessment, elderly, nosocomial pneumonia

PENDAHULUAN

Pasien usia lanjut pada dasarnya akan mengalami kondisi *immunosenescence*, yaitu menurunnya kekebalan tubuh pada seseorang terhadap paparan antigen dari luar karena usia yang akan menyebabkan respons imun tubuh terhadap pertahanan infeksi menurun. Akibatnya, usia lanjut rentan terkena infeksi dan sering disertai dengan komplikasi yang berat. Salah satu infeksi yang sering terjadi adalah *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP) atau pneumonia nosokomial yang umum terjadi pada perawatan usia lanjut di rumah sakit.¹ Pneumonia nosokomial adalah infeksi paru yang terjadi setelah pasien dirawat di rumah sakit setelah lebih dari 48 jam, tanpa adanya tanda dari infeksi paru pada saat perawatan.² Pneumonia nosokomial merupakan salah satu infeksi nosokomial yang paling sering ditemukan, dengan dampak morbiditas dan mortalitas yang tinggi terhadap pasien, begitu juga dengan biaya perawatannya.^{3,4}

Di Indonesia, hasil penelitian Halim⁵ di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo menemukan bahwa angka kejadian pneumonia nosokomial di ruang rawat inap dalam kurun waktu enam tahun adalah sebanyak 204 pasien, dengan proporsi pada usia lanjut sebanyak 65 pasien (31,8%), dengan tingkat mortalitas sebesar 44,1%. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Oktariani⁶ pada periode Oktober 2017 sampai April 2018 di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, menunjukkan bahwa proporsi angka kejadian pneumonia nosokomial yang terjadi adalah sebesar 19,57%.

Insiden terjadinya pneumonia nosokomial beragam dan berdasarkan berbagai penelitian mengemukakan bahwa banyak faktor risiko yang dapat berperan dalam terjadinya pneumonia nosokomial pada populasi geriatri. Faktor risiko tersebut antara lain lansia hidup sendiri, malnutrisi, adanya riwayat pneumonia sebelumnya, AF (Atrial Fibrilasi), peningkatan *C-reactive Protein* (CRP), penurunan fungsi ginjal, terapi oksigen, dan gagal jantung. Faktor risiko lainnya yaitu terapi antibiotik dalam sebulan terakhir, dependensi dalam makan, makan secara enteral dengan selang nasogastrik, rawat inap jangka panjang, disfagia, prosedur invasif, dan imobilisasi.⁷⁻⁹

Beberapa faktor risiko yang telah disebutkan di atas, seperti contohnya kondisi malnutrisi, status fungsional yang buruk dan riwayat penggunaan obat-obatan sebelumnya merupakan sebagian dari domain yang diperiksa dalam Pengkajian Paripurna Pasien Geriatri (P3G). Pengkajian Paripurna Pasien Geriatri (P3G) merupakan proses diagnostik multidimensi yang bertujuan untuk menilai masalah dari aspek fisik, kognitif, sosiopsikologis, dan fungsional pasien usia lanjut. Pada P3G, pasien usia lanjut tidak hanya harus dilakukan evaluasi kondisi fisiknya, tetapi juga fungsi kognisi, status fungsional, mentalitas, sosial ekonomi, kualitas hidup, dan faktor lain yang dapat memengaruhi prognosis pasien usia lanjut.¹⁰

Di Indonesia, belum ada penelitian yang mencari faktor yang berpengaruh terhadap kejadian pneumonia nosokomial pada usia lanjut dengan menggunakan domain P3G secara keseluruhan. Maka dari itu, penelitian

ini dilakukan untuk mengetahui proporsi pasien usia lanjut yang dirawat di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan mengalami pneumonia nosokomial dan apakah domain P3G berpengaruh terhadap kejadian pneumonia nosokomial.

METODE

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif yang diambil dari rekam medis dan data sekunder dari penelitian Divisi Geriatri. Subjek diambil dari pasien usia lanjut yang dirawat di ruang rawat medis Ilmu Penyakit Dalam RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo secara konsekutif, dengan besar sampel minimal dari hasil perhitungan adalah 228 sampel. Kriteria inklusi penelitian adalah semua subjek yang berusia sama atau diatas 60 tahun dan dirawat di ruang rawat inap lebih dari 48 jam. Kriteria eksklusi penelitian adalah subjek yang dipulangkan dalam perawatan 48 jam pertama, subjek yang meninggal dalam perawatan 48 jam pertama dan subjek dengan data domain P3G yang tidak lengkap. Domain P3G yang dimaksud terdiri atas *frailty*, status kognitif, status nutrisi, status mental, polifarmasi, komorbiditas dan status fungsional. Kriteria pneumonia nosokomial pada penelitian ini memakai kriteria pneumonia pada pasien geriatri berdasarkan CDC, yaitu awitan pneumonia yang terjadi 48 jam setelah dirawat di rumah sakit, atau bila terjadi infeksi paru saat masuk perawatan kemudian menjadi progresif atau persisten setelah diberikan terapi setelah 48 jam.

Data yang diambil yaitu data dasar demografi, laboratorium dasar awal, daftar obat-obatan yang dikonsumsi oleh pasien secara rutin, status gizi dengan MNA *short form*, indeks komorbiditas dengan skor CCI, indeks *frailty* dengan skor FRAIL, status kognitif dengan MiniCog dan status mental dengan GDS. Data dicatat dalam lembar catatan penelitian dan dipindahkan dalam data elektronik kemudian diolah menggunakan aplikasi SPSS. Analisis data dilakukan secara deskriptif (rerata, simpang baku, frekuensi, persentase), bivariat menggunakan metode *chi square/Fisher-exact*, serta multivariat menggunakan regresi logistik. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor protokol 22-01-0065.

HASIL

Selama periode penelitian, didapatkan sebanyak 330 pasien usia lanjut yang dirawat di ruang rawat medis Ilmu Penyakit Dalam RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Sebanyak 102 subjek dieksklusi karena tidak memiliki

data yang lengkap, yaitu data *frailty*, status nutrisi, status mental, dan status fungsional sehingga subjek yang memenuhi kriteria inklusi adalah 228 subjek. Dari 228 subjek, didapatkan sebanyak 71 subjek yang mengalami pneumonia nosokomial.

Total 228 subjek pada penelitian ini terdiri dari 119 (52,2%) pria dan 109 (47,8%) wanita. Dari 71 (31,14%) pasien yang mengalami pneumonia nosokomial, sebanyak

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Status pneumonia nosokomial, n (%)	
	Tidak (n=157)	Ya (n=71)
Usia (tahun), rerata 68; SB 6,258		
60-70	110 (70,1)	45 (63,4)
71-80	39 (24,8)	22 (31,0)
>80	8 (5,1)	4 (5,6)
Jenis kelamin		
Pria	82 (52,2)	37 (52,1)
Wanita	75 (47,8)	34 (47,9)
Indeks komorbiditas (skor CCI)		
Ringan	48 (30,6)	12 (16,9)
Sedang	52 (33,1)	17 (23,9)
Berat	57 (36,3)	42 (59,2)
Status <i>frailty</i> (skor FRAIL)		
<i>Robust</i>	22 (14,0)	5 (7,0)
<i>Pre-frail</i>	73 (46,5)	20 (28,2)
<i>Frail</i>	62 (39,5)	46 (64,8)
Status nutrisi (skor MNA)		
Tidak malnutrisi	58 (36,9)	10 (14,1)
Berisiko malnutrisi	68 (43,3)	24 (33,8)
Malnutrisi	31 (19,7)	37 (52,1)
Status mental (skor GDS)		
Tidak ada gejala depresi	117 (74,5)	47 (66,2)
Kemungkinan depresi	37 (23,6)	20 (28,2)
Menunjukkan gejala depresi	3 (1,9)	4 (5,6)
Polifarmasi		
Tidak polifarmasi	13 (8,3)	0 (0)
Polifarmasi	144 (91,7)	71 (100)
Status kognitif (skor miniCog)		
Kemungkinan tidak ada gangguan	106 (67,5)	34 (47,9)
Kemungkinan gangguan atau delirium	51 (32,5)	37 (52,1)
Status fungsional (skor ADL-Barthel index)		
Mandiri	9 (5,7)	1 (1,4)
Ketergantungan ringan	70 (44,6)	11 (15,5)
Ketergantungan sedang	32 (20,4)	15 (21,1)
Ketergantungan berat	29 (18,5)	12 (16,9)
Ketergantungan total	17 (10,8)	32 (45,1)
Lama perawatan (rerata 14,58 hari, SB 10,135)		
3-7 hari	46 (29,3)	2 (2,8)
8-14 hari	72 (45,9)	21 (29,6)
>14 hari	39 (24,8)	48 (67,6)

SB: standar baku, CCI= charlson comorbidity index, MNA=mini nutritional assessment, GDS= geriatric depression scale, ADL= activity of daily living

46 (63,4%) pasien berada pada rentang usia antara 60-70 tahun, 37 (52,1%) pasien berjenis kelamin pria, 42 (59,2%) pasien memiliki indeks komorbiditas berat, dan 46 (64,8%) pasien dengan status *frail*. Pada penelitian ini, lama perawatan menjadi hasil tambahan yang dianggap penting karena memengaruhi kejadian pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut. Rerata lama perawatan pasien usia lanjut secara keseluruhan adalah 14,58 hari, sedangkan rerata lama perawatan pasien yang mengalami pneumonia nosokomial adalah 21 hari (5-114 hari). Karakteristik subjek pasien selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis bivariat serta hasil akhir analisis multivariat antara semua domain P3G (*frailty*, status kognitif, status nutrisi, status mental, polifarmasi, komorbiditas, dan status fungsional). Dari hasil analisis bivariat, didapatkan beberapa variabel dengan nilai $p < 0,25$ yang selanjutnya dimasukkan ke dalam analisis multivariat. Variabel-variabel tersebut yaitu indeks komorbiditas (OR=1,634), status *frailty* (OR=1,058), status nutrisi (OR=1,621), status mental (OR=1,053), adanya polifarmasi (OR=1,348), status kognitif (OR=1,197), status fungsional (OR=1,679), dan lama perawatan (OR=3,835). Hasil analisis multivariat menunjukkan status nutrisi, status fungsional, dan lama perawatan yang bermakna secara statistik.

DISKUSI

Pada penelitian ini subjek yang mengalami pneumonia nosokomial adalah sebanyak 71 (31,14%) subjek dan memiliki rerata usia 69 dengan rentang antara 60-70 tahun dan jenis kelamin terbanyak adalah pria. Hasil penelitian Halim⁵ di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda. Studi tersebut melaporkan angka kejadian pneumonia nosokomial di ruang rawat inap dalam kurun waktu 6 tahun adalah sebanyak 204 pasien, dengan proporsi pada usia lanjut sebanyak 65 pasien (31,8%) dan tingkat mortalitas sebesar 44,1%. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Oktariani⁶ pada periode Oktober 2017 sampai April 2018 di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo melaporkan proporsi angka kejadian pneumonia nosokomial adalah sebesar 19,57%. Studi yang dilakukan oleh Fei, dkk.¹¹ melaporkan bahwa rerata pasien usia lanjut yang dirawat di Chinese PLA General Hospital adalah berusia 70 tahun dengan 73,5% pasien berjenis kelamin pria. Studi yang dilakukan oleh Mendez, dkk.¹² juga memberikan hasil bahwa rerata pasien usia lanjut yang dirawat di rumah sakit di Portugal berusia 68 tahun dan jenis kelamin terbanyak adalah pria sebanyak 51,8%.

Gangguan refleks muntah, melemahnya imunitas,

gangguan respons pengaturan suhu dan berbagai derajat kelainan kardiopulmoner menyebabkan pasien usia tua lebih mudah untuk terinfeksi pneumonia. Sistem imunitas humoral tergantung pada keutuhan fungsi limfosit B. Pasien geriatri memiliki banyak gangguan sistemik yang dapat mengganggu fungsi limfosit B sehingga menurunkan produksi antibodi. Gangguan ini juga menjadi faktor predisposisi infeksi mikroorganisme patogen yang merupakan penyebab umum pneumonia bakterial.¹³ Keadaan sistem imun pada lansia merupakan suatu hasil dari proses *remodelling* yang terus menerus. Stres oksidatif dapat menjadi faktor utama terjadinya penuaan karena terjadi peningkatan kecepatan pemendekan telomer akibat kerusakan DNA.¹⁴

Perubahan dari sistem imun yang berkaitan dengan proses penuaan memengaruhi semua komponen sistem imun, baik *innate* maupun *adaptive*. Perubahan yang paling signifikan adalah terjadinya perubahan *barrier* mukosa yang menyebabkan mudahnya terjadi invasi mikroorganisme, yaitu penurunan sel T, diferensiasi, dan proliferasi sel T. Invasi mikroorganisme juga menyebabkan perubahan subtipe sel T ($\downarrow$ CD4+/ $\uparrow$ CD8+), defisiensi limfosit B, dan gangguan produksi antibodi spesifik, dan ketidakseimbangan sitokin ($\downarrow$ IL-2, IL-1, dan IFN, dan $\uparrow$ IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, dan TNF). Hal ini meningkatkan dan mempercepat proses terjadinya infeksi.¹⁵

Imunitas alami merupakan elemen kunci dari respons imun termasuk beberapa komponen seluler seperti makrofag, sel NK, dan neutrofil, yang memberikan pertahanan lini pertama yang cepat terhadap patogen. Fungsi sel-sel ini menurun seiring bertambahnya usia. Meskipun produksinya meningkat seiring bertambahnya usia, pada makrofag lansia memiliki kemampuan yang berkurang untuk menyekresi *Tumor Necrosis Factor* (TNF). *Tumor necrosis factor* yang diturunkan dari makrofag dan interleukin (IL)-1 sangat penting untuk sekresi sitokin lain. Sel NK juga berperan dalam interaksi antara respons imun alami dan adaptif. Tingkat produksi sel NK menurun pada usia lanjut akibat terjadi gangguan respons IL-2. Pengurangan fungsi dan dinamika sel NK yang dimediasi aktivitas sitotoksik secara klinis relevan bila dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi dan kematian pasien geriatri.¹⁴

Pada penelitian ini, alat yang digunakan untuk menilai status nutrisi pasien adalah menggunakan skor MNA *short form* dan didapatkan bahwa pasien dengan malnutrisi lebih banyak yang mengalami pneumonia nosokomial. Sementara itu, pada pasien-pasien dengan risiko malnutrisi, ditemukan lebih banyak yang tidak mengalami pneumonia nosokomial. Hal ini dapat

Tabel 2. Hasil analisis faktor yang berpengaruh pneumonia nosokomial

Variabel	Status pneumonia nosokomial, n (%)		Bivariat		Multivariat	
	Ya (n=71)	Tidak (n=157)	OR	Nilai p	OR (IK95%)	Nilai p
Usia (tahun)						
60-70	45 (63,4)	110 (70,1)	0,951	0,744		
71-80	22 (31,0)	39 (24,8)				
>80	4 (5,6)	8 (5,1)				
Jenis kelamin						
Pria	37 (52,1)	82 (52,2)	0,820	0,987		
Wanita	34 (47,9)	75 (47,8)				
Indeks komorbiditas						
Ringan	12 (16,9)	48 (30,9)	1,634	0,010*		
Sedang	17 (23,9)	52 (33,1)				
Berat	42 (59,2)	57 (36,3)				
Status <i>frailty</i>						
<i>Robust</i>	5 (7,0)	22 (14,0)	1,058	0,005*		
<i>Pre-frail</i>	20 (28,2)	73 (46,5)				
<i>Frail</i>	46 (64,8)	62 (39,5)				
Status nutrisi						
Tidak malnutrisi	10 (14,1)	58 (36,9)	1,621	<0,001*	1	0,014
Berisiko malnutrisi	24 (33,8)	68 (43,3)			3,61 (1,486-8,770)	0,005
Malnutrisi	37 (52,1)	31 (19,8)			2,226 (1,027-4,827)	0,043
Status mental						
Tidak ada gejala depresi	47 (66,2)	117 (74,5)	1,053	0,221*		
Kemungkinan depresi	20 (28,2)	37 (23,6)				
Menunjukkan gejala depresi	4 (5,6)	3 (1,9)				
Polifarmasi						
Tidak polifarmasi	0 (0)	13 (8,3)	1,348	0,011*		
Polifarmasi	71 (100)	144 (91,7)				
Status kognitif						
Kemungkinan tidak ada gangguan	34 (47,9)	106 (67,5)	1,197	0,012*		
Kemungkinan gangguan atau delirium	37 (52,1)	51 (32,5)				
Status fungsional						
Mandiri	1 (1,4)	9 (5,7)	1,679	<0,001*	1	0,001
Ketergantungan ringan	11 (15,5)	70 (44,6)			6,612 (0,714-61,262)	0,096
Ketergantungan sedang	15 (21,1)	32 (20,4)			6,82 (2,711-17,157)	<0,001
Ketergantungan berat	12 (16,9)	29 (18,5)			2,577 (1,056-6,287)	0,038
Ketergantungan total	32 (45,1)	17 (10,8)			3,578 (1,398-9,161)	0,008
Lama perawatan						
3-7 hari	2 (2,8)	46 (29,3)	3,835	<0,001*	1	<0,001
8-14 hari	21 (29,6)	72 (45,9)			27,025 (6,169-118,38)	<0,001
>14 hari	48 (67,6)	39 (24,8)			3,792 (2,004-7,174)	<0,001

*p<0,25

terjadi karena selama menjalani perawatan di rumah sakit dilakukan perbaikan gizi sehingga pasien-pasien yang tadinya termasuk kategori berisiko malnutrisi, tidak menjadi malnutrisi dan risiko menjadi pneumonia nosokomial menjadi turun. Namun, pada pasien-pasien malnutrisi, perbaikan gizi membutuhkan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan pasien yang masih berisiko malnutrisi sehingga risiko mengalami pneumonia nosokomial menjadi lebih tinggi.

Penelitian yang dilakukan oleh Li, dkk.⁹ melaporkan bahwa salah satu faktor risiko terjadinya infeksi nosokomial pada pasien-pasien di bangsal geriatri adalah malnutrisi (OR 3,463; $p < 0,01$). Penelitian yang dilakukan oleh Sopena, dkk.¹⁶ mendapati sebanyak 23,5% dari 119 pasien yang dirawat di luar ruang perawatan ICU mengalami malnutrisi (OR 3,41; $p < 0,001$). Penelitian tersebut mendefinisikan malnutrisi dengan keadaan nilai albumin serum < 30 g/L. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa hipalbumin merupakan indikator dari status nutrisi yang buruk dan dapat menjadi faktor risiko terjadinya pneumonia nosokomial. Hasil yang serupa juga didapatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Rothan-Tondeur, dkk.⁸ yang menyebutkan bahwa malnutrisi merupakan salah satu faktor risiko independen terhadap kejadian pneumonia nosokomial (OR 4,81; $p < 0,001$). Penelitian tersebut menggunakan beberapa penanda untuk mendefinisikan malnutrisi, yaitu berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) dan malnutrisi berat dengan kadar plasma albumin ≤ 30 g/L atau prealbumin ≤ 150 mg/L. Pasien usia lanjut yang dirawat di rumah sakit di fasilitas perawatan jangka panjang dengan malnutrisi dan penurunan berat badan menunjukkan hubungan yang signifikan dengan angka kejadian pneumonia nosokomial.

Keadaan malnutrisi sering dihubungkan dengan berbagai komplikasi infeksi. Malnutrisi juga menempatkan pasien usia lanjut dalam risiko untuk terjadinya gangguan fungsional, morbiditas, dan mortalitas.¹⁷⁻¹⁹ Pasien dengan malnutrisi menyebabkan menurunnya daya tahan tubuh sehingga rentan terhadap infeksi. Kurangnya asupan nutrisi menyebabkan status nutrisi menjadi buruk sehingga dapat mengganggu fungsi pernapasan, mengganggu fungsi kekebalan tubuh, dan terjadi pneumonia.^{8,20}

Status gizi yang buruk juga meningkatkan kolonisasi bakteri gram negatif pada orofaring pasien. Proses penyakit yang mengganggu mekanisme menelan dan refleks muntah dapat menyebabkan malnutrisi dan menimbulkan risiko mikroaspirasi yang dapat mengakibatkan terjadinya pneumonia nosokomial.²¹ Asupan energi yang rendah pada pasien dengan penyakit katabolik juga dapat menyebabkan malnutrisi energi protein dan menimbulkan

risiko terjadinya pneumonia nosokomial.²²

Pada penelitian ini, pasien usia lanjut dengan status fungsional ketergantungan total lebih banyak yang mengalami pneumonia nosokomial. Semakin buruk status fungsional pasien, maka risiko untuk mengalami pneumonia nosokomial menjadi lebih besar. Penelitian yang dilakukan oleh Li, dkk.⁹ menyebutkan bahwa salah satu faktor risiko dari 60 pasien usia lanjut yang mengalami pneumonia nosokomial adalah kondisi imobilisasi (OR 3,463; $p < 0,01$). Penelitian lain yang dilakukan oleh Maziere, dkk.²³ memberikan kesimpulan bahwa salah satu faktor risiko penting terjadinya pneumonia nosokomial pada pasien yang dirawat di ruang akut geriatri adalah adanya penurunan status fungsional pada usia lanjut (ADL < 3) ($p < 0,01$). Penelitian yang dilakukan oleh Rothan-Tondeur, dkk.⁸ menyebutkan bahwa beberapa faktor risiko terjadinya pneumonia nosokomial pada unit perawatan jangka pendek adalah ketergantungan untuk mandi, makan, dan inkontinensia alvi. Namun, faktor risiko independen yang signifikan untuk terjadinya pneumonia nosokomial pada unit perawatan jangka panjang (*long-term unit*) hanya ketergantungan untuk makan dengan OR 1,87. Hal yang serupa juga disebutkan oleh penelitian yang dilakukan oleh High, dkk.²⁴ yang mengatakan bahwa pasien usia lanjut dengan ketergantungan berat merupakan faktor risiko independen terjadinya pneumonia nosokomial.

Adanya gangguan fungsional pada pasien usia lanjut telah terbukti menjadi salah satu faktor risiko terjadinya pneumonia nosokomial. Namun, terdapat hubungan dua arah antara status fungsional dan infeksi nosokomial, yaitu gangguan fungsional dapat menjadi faktor risiko infeksi dan juga sebagai akibat dari infeksi yang berkepanjangan.²³ Adanya kelemahan motorik seringkali terjadi pada pasien dengan status fungsional yang buruk. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya gangguan pada kemampuan untuk membersihkan sekret pada saluran pernapasan sehingga dapat menyumbat saluran pernapasan dan menyebabkan atelektasis dan pneumonia hipostatik. Keadaan ini akan membentuk lingkungan yang ideal untuk bakteri sehingga dapat terjadi pneumonia bakterial.²⁵

Kondisi imobilisasi yang lama dapat memengaruhi daya tahan otot sebagai akibat dari penurunan massa otot, atrofi, dan stabilitas. Hal tersebut menyebabkan otot menjadi mudah lelah dan tidak mampu mempertahankan aktivitas. Pada akhir tahap atrofi degeneratif terjadi penghancuran serabut otot dan digantikan oleh jaringan fibrosis dan lemak. Jaringan fibrosis yang terjadi akibat atrofi degeneratif juga memiliki kecenderungan untuk memendek sehingga terjadilah kontraktur.²⁶ Imobilisasi dapat menyebabkan retensi sputum dan aspirasi. Pada

posisi berbaring, otot diafragma dan interkostal tidak berfungsi dengan baik sehingga gerakan dinding dada juga menjadi terbatas yang menyebabkan sputum sulit keluar. Kondisi ini dapat disertai dengan daya recoil yang sudah berkurang sehingga terjadi perubahan tekanan penutup saluran udara kecil. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya atelektasis paru dan pneumonia. Beberapa komplikasi juga dapat terjadi akibat keadaan imobilisasi yang berkepanjangan, yaitu terjadinya DVT (*Deep Vein Thrombosis*), emboli paru, kelemahan otot, kontraktur otot dan sendi, osteoporosis, ulkus dekubitus, dan hipotensi postural. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan risiko mortalitas pada pasien pneumonia nosokomial dengan keadaan status fungsional yang buruk.²⁷

Pada penelitian ini, indeks komorbiditas merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kejadian pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut yang bermakna secara statistik pada analisis bivariat. Namun, pada analisis multivariat variable tersebut tidak menunjukkan hasil yang bermakna. El Solh, dkk.²⁸ melakukan penelitian mengenai kejadian pneumonia pada populasi geriatri post tindakan pembedahan jantung. Hasilnya dilaporkan bahwa prevalensi pasien dengan komorbiditas lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak memiliki komorbiditas. Hasil penelitian Sopena, dkk.¹⁶ menyebutkan bahwa skor CCI >3 merupakan salah satu faktor risiko independen terjadinya pneumonia nosokomial pada pasien yang dirawat di luar ruang rawat intensif (OR 3,14; p=0,04). Hal yang serupa juga disebutkan oleh Jiao, dkk.²⁹ bahwa skor CCI yang tinggi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya pneumonia nosokomial pada pasien geriatri yang dirawat inap, yang mana 770 pasien di antaranya memiliki skor CCI >7 (p<0,05).

Pada pasien dengan usia yang sudah tua ditambah dengan adanya komorbid, dapat terjadi penurunan progresif dari fungsi paru-paru sehingga pertukaran gas menjadi tidak adekuat. Selain itu, terjadi penurunan recoil yang elastis dari paru, penurunan compliance dinding dada, dan penurunan kekuatan dari otot napas. Terjadinya sarkopenia akibat usia lanjut juga dapat menyebabkan penurunan kekuatan dari otot napas. Seiring dengan proses penuaan, terjadi penurunan dari *forced expiratory volume* dan *peak expiratory flow* yang menyebabkan terjadinya perubahan struktural dan inflamasi kronis di saluran napas perifer. Penurunan *expiratory flow rates* juga menyebabkan efektivitas dari batuk untuk membersihkan sekret dari saluran napas menjadi berkurang. Hal-hal ini dapat menyebabkan pasien usia lanjut dengan komorbid rentan terkena infeksi nosokomial.³⁰

Pada penelitian yang dilakukan oleh Chen, dkk.²⁰

menyebutkan bahwa pasien usia lanjut dengan komorbid PPOK, demensia, dan penyakit serebrovaskular lebih rentan untuk terjadi pneumonia nosokomial. Hal ini dapat disebabkan adanya kesulitan dalam melakukan mobilitas sehingga imunitas menjadi turun dan bakteri mudah untuk berkolonisasi. Aspirasi juga mudah terjadi akibat adanya penurunan dari pembersihan mukosiliar dan perubahan dalam mekanisme pernapasan sehingga pertahanan jalan napas menjadi terganggu. Pasien dengan komorbid tumor juga disebutkan sebagai faktor risiko terjadinya pneumonia nosokomial. Hal ini diakibatkan adanya penurunan imunitas setelah penggunaan imunosupresan atau kemoterapi. Keadaan disfagia juga dapat menyebabkan terjadinya refluks dari makanan dan menyebabkan terjadinya infeksi paru.^{9,30}

Penelitian yang dilakukan oleh Jiao, dkk.²⁹ mengatakan bahwa indeks komorbiditas dianggap sebagai prediktor penting bagi pasien usia lanjut sebagai faktor risiko terjadinya pneumonia nosokomial. Hal ini karena semakin berat komorbid yang dimiliki pasien, maka semakin rentan pasien tersebut untuk mengalami pneumonia nosokomial.

Penyebab adanya perbedaan secara statistik multivariat antara penelitian ini dengan teori yang ada disebabkan karena pada analisis statistik tidak dibedakan secara spesifik mengenai komorbid yang dimiliki pasien. Kemudian, indikator yang digunakan untuk menilai komorbid hanya berdasarkan skor CCI yang mana skor tersebut tidak spesifik terhadap pasien usia lanjut saja.

Pada penelitian ini, status kognitif tidak memiliki kemaknaan secara statistik terhadap kejadian pneumonia nosokomial pada lansia. Hasil yang serupa didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Shah, dkk.³¹ Hasil studi tersebut mengatakan bahwa pada pasien rawat inap dengan pneumonia, sebanyak 67,1% tidak mengalami penurunan kognitif, 22,8% mengalami penurunan kognitif minimal, dan 10% mengalami penurunan kognitif yang berat dan cepat (p<0,001). Hal ini menunjukkan bahwa status kognitif pasien tidak selalu berpengaruh secara signifikan terhadap terjadinya pneumonia nosokomial.

Perubahan kecil pada fungsi kognitif dikatakan dapat menyebabkan terjadinya stimulasi pada nervus vagus sehingga dapat terjadi proses inhibisi pelepasan mediator-mediator proinflamasi dengan makrofag dan dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi terutama pneumonia.³¹ Beberapa penelitian mengatakan terdapat hubungan timbal balik antara status kognitif dengan infeksi akut. Pada saat seseorang terkena infeksi akut akan terjadi peningkatan penanda inflamasi secara sistemik dan secara langsung akan memengaruhi sawar darah otak. Kondisi

tersebut menyebabkan neuroinflamasi dan perubahan pada sel-sel neuroimun. Hal ini menjelaskan bahwa status kognitif dapat menjadi faktor risiko terjadinya pneumonia dan pneumonia juga dapat memperburuk status kognitif.³²

Gangguan fungsi kognitif yang berat seperti pada demensia sering menyebabkan terjadinya imobilisasi. Keadaan imobilisasi menyebabkan terjadinya retensi sputum dan aspirasi sehingga dapat terjadi pneumonia. Perburukan status gizi dapat terjadi pada seseorang dengan kondisi imobilisasi akibat ketidakmampuan untuk makan sehingga terjadi penurunan status imunologi dan meningkatkan risiko terjadinya pneumonia nosokomial.³³

Pada penelitian ini, *frailty* merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kejadian pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut yang bermakna secara statistik pada analisis bivariat namun hasil analisis multivariat menunjukkan hasil yang tidak bermakna. Walaupun dapat terjadi hubungan antara *frailty*, disabilitas, dan komorbiditas, namun tidak semua pasien yang *frail* adalah pasien dengan disabilitas, begitu juga pasien dengan disabilitas tidak semuanya adalah pasien yang *frail*, dan komorbiditas juga tidak selalu berpengaruh terhadap kejadian *frail* dan disabilitas. *Frailty*, disabilitas, dan komorbiditas dapat diperhatikan secara keseluruhan, namun masing-masing aspek tetap harus diperhatikan secara khusus karena setiap aspek dapat memberikan luaran yang berbeda. Selain itu, masing-masing kondisi akan menghasilkan prognosis yang berbeda.³⁴ Hal ini dapat menjadi penyebab *frailty* tidak memiliki kemaknaan secara statistik multivariat.

Frailty berkaitan dengan disregulasi fisiologis yang melibatkan berbagai sistem organ, diantaranya sistem muskuloskeletal, imun, endokrin, hematologi, dan kardiovaskular.³⁵ Pasien usia lanjut lebih rentan terhadap infeksi oleh patogen-patogen penyebab pneumonia karena terjadinya penurunan kekebalan dan kemampuan menyekresi IgA yang lebih buruk dari dewasa muda. IgA merupakan komponen yang penting untuk kekebalan mukosa, yaitu kemampuan pembersihan mukosiliar yang berfungsi sebagai perlindungan garis terdepan terhadap infeksi. Sel mukosiliar saluran napas bagian atas bekerja menghilangkan partikel besar sebelum partikel tersebut memasuki saluran napas kecil. Sementara, sel mukosiliar saluran napas bagian bawah menghilangkan partikel halus dari jalan napas untuk periode waktu yang lebih lama. Terdapat perubahan pada kedua bersihan partikel besar dan kecil seiring dengan penuaan. Asosiasi antara usia dan penurunan bersihan mukosiliar dapat terjadi karena frekuensi gerakan silia menjadi melambat.^{36,37}

Frailty yang didefinisikan sebagai *wasting syndrome*

disertai dengan peningkatan kerentanan terhadap disabilitas fungsional, morbiditas, dan mortalitas dikatakan dapat berpengaruh pada peningkatan proses inflamasi terutama pada pasien dengan usia lanjut.²⁴ Pada pasien usia lanjut dengan kondisi *frail* sering ditemukan adanya massa tubuh yang rendah, kekuatan keseimbangan yang buruk, dan aktivitas yang rendah. *Frailty* dapat berkorelasi satu sama lain sehingga dapat dianggap sebagai sindrom multisistemik. Tingkat keparahan *frailty* dikaitkan dengan risiko disabilitas dan kehilangan kemandirian. *Frailty* juga berkaitan dengan penyakit komorbid, terutama yang berhubungan dengan etiologi inflamasi sehingga pasien dengan multimorbiditas kronik cenderung lebih *frail*.³⁸

Adanya peningkatan akut pada jumlah sel darah putih, yaitu neutrofil dan monosit sering dikenali sebagai sebuah indikator klinis pada inflamasi sistemik, terutama pada infeksi bakterial akut.^{35,39,40} Pada pasien usia lanjut dengan komorbid dapat terjadi stres oksidatif, delesi dari mitokondria, perpendekan telomer, dan kerusakan DNA yang berkorelasi dengan proses inflamasi yang terjadi pada tubuh. Proses inflamasi dan disregulasi dari neuroendokrin akan menyebabkan terjadinya anoreksia, sarkopenia, dan osteopenia. Hal ini akan berpengaruh pada fungsi imun, kognitif, proses pembekuan darah, dan metabolisme glukosa dan dapat terjadi kelemahan, penurunan berat badan, imobilisasi, dan *fatigue*.³⁸

Pada pasien dengan imobilisasi, terutama pada pasien yang menjalani tirah baring, akan terjadi kesulitan dari otot-otot pernapasan untuk melakukan kontraksi secara baik untuk melakukan inspirasi secara penuh. Hal ini dapat memengaruhi rasio ventilasi terhadap perfusi dan ventilasi yang buruk. Sementara itu, perfusi yang meningkat dapat menyebabkan *shunting* pada arteriovena dan penurunan perfusi oksigen. Akibatnya, dapat terjadi komplikasi-komplikasi terhadap sistem pernapasan yang berhubungan dengan peningkatan risiko untuk terjadinya berbagai penyakit di sistem pernapasan.²⁵

Pada penelitian ini, polifarmasi merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kejadian pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut yang bermakna secara statistik pada analisis bivariat namun tidak bermakna pada analisis multivariat. Perbedaan secara statistik multivariat antara penelitian ini dengan teori yang ada kemungkinan disebabkan karena analisis tidak membedakan kelas dan jenis obat yang dikonsumsi pasien.

Polifarmasi sering dikaitkan dengan peningkatan risiko *frailty*, disabilitas, interaksi antarobat, efek samping obat, dan mortalitas.⁴¹ Penelitian yang dilakukan oleh Gamble, dkk.⁴¹ menyebutkan bahwa pasien usia lanjut dengan pneumonia seringkali awalnya datang

dengan keadaan polifarmasi. Sementara itu, penelitian lainnya mengatakan bahwa pasien yang memiliki lebih dari tiga penyakit kronis memiliki kecenderungan untuk polifarmasi. Hal tersebut menyebabkan pasien dengan indeks komorbid yang berat berisiko terjadi banyak interaksi antarobat. Interaksi obat yang bersifat farmakokinetik dapat menyebabkan perubahan dalam absorpsi, distribusi, penurunan pengikatan protein, penurunan metabolisme, serta menghambat kerja enzim dan ekskresi. Sementara itu, perubahan farmakodinamik yang dapat terjadi adalah adanya interaksi serius antara obat yang memiliki toksisitas tinggi dan obat yang memiliki indeks terapeutik yang rendah. Pada pasien dengan indeks komorbid yang berat cenderung akan menjadi polifarmasi dan menyebabkan terjadinya banyak interaksi antarobat sehingga meningkatkan risiko terjadinya pneumonia nosokomial. Proses penuaan sendiri sudah memiliki peran penting pada peningkatan efek samping dari obat. Kombinasi antara usia tua, komorbid, dan polifarmasi dapat menjelaskan bahwa terdapat hubungan antara hal-hal tersebut dengan peningkatan risiko pneumonia nosokomial.⁴²⁻⁴⁴

Pada penelitian ini, status mental tidak memiliki kemaknaan statistik sebagai faktor yang berpengaruh terhadap kejadian pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut, baik pada analisis bivariat maupun multivariat. Secara statistik status mental tidak memiliki kemaknaan karena secara karakteristik hanya sebagian kecil pasien dengan depresi yang mengalami pneumonia nosokomial. Maka dari itu, pada penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa status mental tidak menjadi faktor yang berpengaruh terhadap kejadian pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut.

Penelitian yang dilakukan oleh Andersson, dkk.⁴⁵ menemukan bahwa populasi dengan riwayat depresi memiliki hubungan dengan serangkaian kejadian infeksi [IRR 1,61 (IK95% 1,49-1,74); $p < 0,001$]. Infeksi tersering yang ditemukan adalah hepatitis [30,3%; IRR 1,77 (IK95% 1,57-2,00); $p < 0,001$], saluran pernapasan [19,7%; IRR 1,58 (IK95% 1,36-1,85); $p < 0,001$], kulit [19,7%; IRR 1,46 (IK95% 1,17-1,82); $p = 0,001$], dan infeksi urogenital (16,7%; IRR 1,71 (IK95% 1,41-2,09); $p < 0,001$]. Penelitian lain yang dilakukan oleh Davydow, dkk.⁴⁶ juga memberikan hasil yang serupa, yaitu depresi berkaitan dengan kejadian pneumonia [OR 1,24 (IK95% 1,03-1,50)].

Adanya perbedaan antara penelitian yang dilakukan oleh Andersson, dkk.⁴⁵ dan Davydow, dkk.⁴⁶ dengan penelitian ini adalah faktor status mental, terutama depresi. Hal ini mengingat depresi yang dapat meningkatkan kerentanan terhadap terjadinya infeksi mungkin memiliki

pengaruh yang berbeda antarindividu dalam populasi. Sehingga pada penelitian ini, status mental menjadi tidak memiliki kemaknaan secara klinis maupun statistik. Selain itu, subjek yang diambil oleh Andersson, dkk.⁴⁵ dan Davydow, dkk.⁴⁶ sebagian besar adalah populasi dewasa umum dan tidak spesifik terhadap usia lanjut.

Depresi memiliki efek stimulasi yang berkepanjangan pada hubungan neuro-imunologis dan aktivasinya dalam jangka panjang dapat mengubah fungsi sistem imun sehingga meningkatkan kerentanan seorang individu terhadap agen infeksius. Sebuah hipotesa mengatakan bahwa hubungan antara depresi dengan risiko infeksi mungkin saja dimediasi oleh perubahan imunologi *host* yang dipicu oleh keadaan depresi itu sendiri. Mekanismenya yaitu dengan mencetuskan jalur *neuroendocrine stress-signalling* (seperti sistem saraf simpatis dan aksis hipotalamus-pituitari-adrenal) yang mengatur beberapa proses fisiologis internal termasuk sejumlah besar pola aktivitas transkripsi dalam sel-sel dalam sistem imun. Sehingga, depresi memungkinkan untuk terjadinya perubahan pada ekspresi gen imunologis.⁴⁵

Rerata lama perawatan pasien usia lanjut yang mengalami pneumonia nosokomial adalah 21 hari dengan rentang terbanyak >14 hari. Lama perawatan memiliki kemaknaan secara statistik secara analisis bivariat maupun multivariat pada penelitian ini. Semakin lama durasi perawatan pasien di rumah sakit, maka semakin besar risiko pasien tersebut mengalami pneumonia nosokomial.

Penelitian yang dilakukan oleh Waiter, dkk.⁴⁷ juga memberikan hasil yang sama, yaitu lama perawatan terbanyak pasien usia lanjut yang mengalami pneumonia nosokomial adalah >14 hari [$p < 0,001$; OR 3,1 (IK95% 2,7-3,5)]. Hasil yang serupa juga didapatkan dari penelitian yang dilakukan oleh Carey, dkk.⁴⁸ yang menyampaikan bahwa rerata lama perawatan di sebuah rumah sakit di Amerika adalah 27 hari. Insiden pasien rawat inap yang mengalami pneumonia nosokomial pada penelitian tersebut dikatakan sekitar 1,26 per 1.000 rawat inap.

Pasien usia lanjut dengan masa perawatan yang lama di rumah sakit memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena infeksi nosokomial dikarenakan mereka lebih rentan untuk terkena infeksi silang.⁹ Selain itu, semakin lama durasi pasien untuk dirawat di rumah sakit, semakin sering pasien tersebut terpapar oleh patogen dan semakin sering pasien tersebut mendapatkan prosedur invasif dari rumah sakit.²⁵

Kelebihan pada penelitian ini adalah merupakan penelitian pertama di Indonesia yang meneliti mengenai penilaian domain P3G secara keseluruhan terhadap kejadian pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut

yang dirawat. Peneliti menggunakan desain kohort retrospektif untuk menganalisis domain P3G tersebut secara klinis, bivariat, dan multivariat dengan besar sampel yang mencukupi sesuai perhitungan sampel. Data variabel bebas dan tergantung yang diikutsertakan dalam analisis didapatkan lengkap dan dapat dianalisis. Walaupun demikian, penelitian ini juga memiliki keterbatasan. Di antaranya yaitu hanya menggandakan data dari rekam medis dan penelitian divisi geriatri sebelumnya. Selain itu, pada penelitian ini terdapat kolinearitas dari beberapa domain P3G yang dinilai, sehingga beberapa domain yang dinilai bersinggungan satu sama lain.

SIMPULAN

Proporsi pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut yang menjalani rawat inap di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo adalah 31,14%. Status nutrisi dan status fungsional merupakan faktor yang berpengaruh terhadap kejadian pneumonia nosokomial pada pasien usia lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sari EF, Rumende CM, Harimurti K. Faktor-faktor yang berhubungan dengan diagnosis pneumonia pada pasien usia lanjut. *JPDI*. 2016;3:183-92.
2. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-111.
3. Kieninger AN, Lipsett P. Hospital-acquired pneumonia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Surg Clin N Am*. 2009;89:439-61.
4. Rello J. Bench to bedside review: therapeutic options and issues in the management of ventilator-associated bacterial pneumonia. *Crit Care*. 2005;9:259-65.
5. Halim S. Faktor-faktor prediksi mortalitas pada pasien hospital acquired pneumonia [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2013.
6. Oktariani NR. Skor CURB-65 dan C Reactive Protein 24 jam pertama diagnosis sebagai faktor prediktor mortalitas dini pada Hospital Acquired Pneumonia [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2018.
7. NanZhu Y, Xin L, Xianghua Y, Jun L, Min L. Risk factors analysis of nosocomial pneumonia in elderly patients with acute cerebral infarction. *Medicine*. 2019;98:13.
8. Rothan-tondeur M, Meaume S, Girard L, Weill-Engerer S, Lancien E, Abdelmalak S, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in a geriatric hospital: a control case one-center study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(7):997-1001.
9. Yajie Li, Liqun Ren, Jihong Zou. Risk factors and prevention strategies of nosocomial infection in geriatric patients. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019;2019:6417959.
10. Reuben D, Rosen S, Schickedanz HB. *Principles of geriatric assessment*. In: Halter JGO, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, Ritchie C, editors. *Hazzard's geriatric medicine and gerontology*, 7 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
11. Qi F, Zhang GX, She DY, Liang ZX, Wang RT, Yang Z, et al. Healthcare-associated pneumonia: Clinical features and retrospective analysis over 10 years. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(20):2707-13.
12. Méndez L, Castro P, Ferreira J, Caneiras C. Epidemiological characterization and the impact of healthcare-associated pneumonia in patients admitted in a northern Portuguese hospital. *J Clin Med*. 2021;10(23):5593.
13. Putri RM, Hasan H. Tinjauan imunologi pneumonia pada pasien geriatri. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2014;41(1):14-8.
14. Ongrádi J, Kövesdi V. Factors that may impact on immunosenescence: An appraisal. *Immun Ageing*. 2010;7:1-14.
15. del Castillo JG, Sanchez FJM. *Pneumonia*. In: Halter JGO, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, Ritchie C, editors. *Hazzard's geriatric medicine and gerontology*, 7 ed. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
16. Sopena N, Heras E, Casas I, Cechini J, Guasch I, Pedro-Botet ML, et al. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit: A case-control study. *Am J Infect Control*. 2014;42(1):38-42.
17. Harkness G, Bentley D, Roghmann K. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *Am J Med*. 1990;89(4):457-63.
18. Wozniak SE, Coleman J, Katlic MR. *Preoperation evaluation*. Switzerland: Springer; 2017.
19. Schiesser M, Kirchhoff P, Muller MK, Schäfer M, Clavien PA. The correlation of nutrition risk index, nutrition risk score, and bioimpedance analysis with postoperative complications in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Surgery*. 2009;145:519-26.
20. Chen B, Liu W, Chen Y, She Q, Li M, Zhao HY, et al. Effect of poor nutritional status and comorbidities on the occurrence and outcome of pneumonia in elderly adults. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:719530.
21. Hanson LC, Weber DJ, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. *Am J Med*. 1992;92:161-6.
22. Paillaud E, Herbaud S, Caillet P, Lejonc J, Campillo B, Bories P. Relations between undernutrition and nosocomial infections in elderly patients. *Age Ageing*. 2005;34(6):619-25.
23. Maziere S, Couturier P, Gavazzi G. Impact of functional status on the onset of nosocomial infections in an acute care for the elder units. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(10):903-07.
24. High K, Bradley S, Loeb M, Palmer R, Quagliarello V, Yoshikawa T. A new paradigm for clinical investigation of infectious syndromes in older adults: Assessing functional status as a risk factor and outcome measure. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(3):528-35.
25. Teasell R, Dittmer DK. Complications of immobilization and bed rest part 2: other complications. *Can Fam Physician*. 1993;39:1440-2.
26. Rohman U. Perubahan fisiologi tubuh selama imobilisasi dalam waktu lama. *J Sport Area*. 2019;4(2):367-78.
27. Setiati S, Roosheroe AG. *Imobilisasi pada usia lanjut*. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF, editors. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*, jilid I edisi VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014. hal.3758-63
28. El Solh AA, Bhora M, Pineda L, Dhillon R. Nosocomial pneumonia in elderly patients following cardiac surgery. *Respir Med*. 2006;100:729-36.
29. Jiao J, Yang X, Li Z, Zhao Y, Cao J, Li F, et al. Incidence and related factors for hospital-acquired pneumonia among older bedridden patients in China: A hospital-based multicenter registry data based study. *Front Public Health*. 2019;7:221.
30. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(2):112-24.
31. Shah FA, Pike F, Alvarez K, Angus D, Newman AB, Lopez O, et al. Bidirectional relationship between cognitive function and pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):586-92.
32. Tracey K. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420:853-9.
33. Salive ME, Satterfield S, Ostfeld AM, Wallace RB, Havlik RJ. Disability and cognitive impairment are risk factors for pneumonia-related mortality in older adults. *Public Health Rep*. 1993;108(3):314-22.
34. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255-63.
35. Li H, Manwani B, Leng SX. Frailty, inflammation, and immunity. *Aging Dis*. 2011;2(6):466-73.
36. Iwai-Saito K, Shobugawa Y, Aida J, Kondo K. Frailty is associated with susceptibility and severity of pneumonia in older adults (A JAGES multilevel cross-sectional study). *Sci Rep*. 2021;11(1):1-10.
37. Hasan H, Maranatha RA. Perubahan fungsi paru pada usia tua. *J Respirasi*. 2019;3(2):52.
38. Ferrucci L, Fabbri E, Walston JD. *Frailty*. In: Halter JGO, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, Ritchie C, editors. *Hazzard's geriatric medicine and gerontology*, 7 ed. New York: McGraw-Hill

Education; 2017.

39. Leng SX, Xue QL, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:864-71.
40. Leng S, Xue Q, Tian J. Association of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling older women. *Exp Gerontol.* 2009;44:511-6.
41. Gamble JM, Hall JJ, Marrie TJ, Sadowski CA, Majumdar SR, Eurich DT. Medications transitions and polypharmacy in older adults following acute care. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:189-96.
42. Nguyen KT, Pham ST, Vo TPM, Duong CH, Perwitasari DA, Truong NHK, et al. Pneumonia: drug-related problems and hospital readmissions [Internet]. *Infectious Diseases.* IntechOpen; 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.100127>
43. Gujjarlamudi HB. Polytherapy and drug interactions in elderly. *J Mid-Life Health.* 2016;7(3):105.
44. Soejono CH, Rizka A. Polypharmacy and drug use pattern among Indonesian elderly patients visiting emergency unit. *Acta Med Indones.* 2021;53(1):60-76.
45. Andersson NW, Goodwin RD, Okkels N, Gustafsson LN, Taha F, Cole SW, et al. Depression and the risk of severe infections: prospective analyses on a nationwide representative sample. *Int J Epidemiol.* 2016;45(1):131-9.
46. Davydow DS, Hough CL, Zivin K, Langa KM, Katon WJ. Depression and risk of hospitalization for pneumonia in a cohort study of older Americans. *J Psychosom Res.* 2014;77(6):528-34.
47. Walter J, Haller S, Quinten C, Kärki T, Zacher B, Eckmanns T, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European union/European economic area countries: An analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Euro Surveill.* 2018;23(32):1700843.
48. Carey E, Blankenhorn R, Chen P, Munro S. Non-ventilator associated hospital acquired pneumonia incidence and health outcomes among U.S. veterans from 2016-2020. *Am J Infect Control.* 2022;50(1):116-9.

3-31-2023

Modulasi Mikrobiota untuk Memperbaiki Laju Filtrasi Glomerulus, Toksin Uremik, dan Penanda Inflamasi pada Gagal Ginjal Kronik: Telaah Sistematis dan Meta-Analisis

Burhan Gunawan

Divisi Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Sumber Waras, Jakarta Barat, Indonesia,
burhangunawan99@gmail.com

Raymond Sebastian Purwata

Divisi Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Sumber Waras, Jakarta Barat, Indonesia

Syarif Hidayat

Divisi Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Sumber Waras, Jakarta Barat, Indonesia

Roy Akur Pandapotan

Divisi Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Sumber Waras, Jakarta Barat, Indonesia

Jennifer Jennifer

Divisi Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Sumber Waras, Jakarta Barat, Indonesia

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Gunawan, Burhan; Purwata, Raymond Sebastian; Hidayat, Syarif; Pandapotan, Roy Akur; and Jennifer, Jennifer (2023) "Modulasi Mikrobiota untuk Memperbaiki Laju Filtrasi Glomerulus, Toksin Uremik, dan Penanda Inflamasi pada Gagal Ginjal Kronik: Telaah Sistematis dan Meta-Analisis," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 1, Article 5.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i1.1036

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

Modulasi Mikrobiota untuk Memperbaiki Laju Filtrasi Glomerulus, Toksin Uremik, dan Penanda Inflamasi pada Gagal Ginjal Kronik: Telaah Sistematis dan Meta-Analisis

Microbiota Modulation to Improve estimated Glomerular Filtration Rate, Uremic Toxins, and Inflammatory Marker in Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Meta-Analysis

Burhan Gunawan, Raymond Sebastian Purwata, Syarif Hidayat, Roy Akur Pandapotan, Jennifer

Divisi Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Sumber Waras, Jakarta Barat, Indonesia

Korespondensi:

Burhan Gunawan. Rumah Sakit Sumber Waras, Jakarta Barat. Email: burhangunawan99@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Disbiosis microbiota merupakan salah satu dampak dari peningkatan toksin uremik pada pasien dengan penyakit Gagal Ginjal Kronik (GGK), yang dapat menyebabkan peningkatan risiko mortalitas. Tujuan dari tinjauan sistematis dan meta-analisis ini adalah untuk menilai efek kuantitatif dari modulasi mikrobiota terhadap perbaikan nilai perkiraan laju filtrasi glomerulus (eLFG), toksin uremik (total-p kresil/total pCS), dan penanda inflamasi (hs-CRP) pada pasien GGK.

Metode. Pencarian artikel dilakukan dari sumber data PubMed, ScienceDirect, dan Cochrane Library dari tahun 2010-2022. Penilaian kualitas artikel mengikuti aturan PRISMA (Preferred Reporting Items in Systematic Review and Meta-Analysis). Hanya artikel uji coba terkontrol secara acak (RCT) yang menyelidiki efek sinbiotik, prebiotik, atau probiotik untuk GGK dimasukkan dalam analisis. Ukuran efek dihitung dari Standardized Mean Difference (SMD), menggunakan model efek acak kontinu dan dijabarkan dalam model forest plot.

Hasil. Terdapat 17 penelitian RCT dengan jumlah subjek GGK stadium 1-5 sebanyak 867 subjek (440 subjek pada kelompok intervensi dan 427 subjek pada kelompok kontrol). Durasi intervensi berkisar antara 1-12 bulan. Studi-studi yang dimasukkan bervariasi dalam metodologi, dengan heterogenitas yang signifikan (I^2 96,96%, $p < 0,001$). Meta-analisis menunjukkan bahwa terdapat perubahan signifikan pada perbaikan eGFR (SMD 2,483; IK95% 0,89 menjadi 4,076; $p = 0,002$) dan penurunan kadar pCS total (SMD -2,635; IK95% -4,867 menjadi -0,404; $p = 0,021$). Tidak ada penurunan nilai hs-CRP yang signifikan (SMD 0,868; IK95% -0,669 menjadi 2,405; $p = 0,268$).

Kesimpulan. Terdapat perubahan signifikan dalam perbaikan eLFG dan penurunan kadar pCS total dengan pemberian suplementasi probiotik/prebiotik/sinbiotik pada pasien GGK. Hasil ini menunjukkan adanya potensi suplementasi simbiosis, prebiotik, dan probiotik untuk perbaikan GGK.

Kata Kunci: eLFG, gagal ginjal kronik, hs-CRP, prebiotik, probiotik, toksin uremik

ABSTRACT

Introduction. Dysbiosis microbiota is considered as one of the consequences and impacts of high uremic toxins in patients with Chronic Kidney Disease (CKD), which can lead to an increased risk of progression and mortality. The aim of this systematic review and meta-analysis was to perform quantitative effect of microbiota modulation for estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR), uremic toxin (total-p cresyl/total pCS), and inflammatory marker (hs-CRP) outcome among CKD patients.

Methods. Article searches were conducted from PubMed, ScienceDirect, and Cochrane Library data sources from 2010-2022. Assessment of article quality follows the rules of PRISMA (Preferred Reporting Items in Systematic Review and Meta-Analysis). Only randomized controlled trial (RCT) articles investigating the effect of symbiotic, prebiotic, of probiotic for CKD were included in the analysis. Effect size quantify from Standardized Mean Difference (SMD), using a continuous random effect model and described in the forest plot model.

Results. A total of 17 RCT studies with a total 867 CKD stage 1-5 subjects (440 subjects in the intervention group and 427 subjects in the control group). The intervention duration ranging from 1-12 months. The studies included had varied on methodologies, with significant heterogeneity (I^2 96,96%, $p < 0.001$). Meta-analysis indicated that there significant result in increase eGFR (SMD 2.483; 95%CI 0.89 to 4.076; $p = 0.002$) and decrease total pCS (SMD -2.635; 95%CI -4.867 to -0.404; $p = 0.021$). No significant result in decrease hs-CRP parameter (SMD 0.868; 95%CI -0.669 to 2.405; $p = 0.268$).

Conclusions. The administration of probiotic/prebiotic/symbiotic supplements to CKD patients resulted in significant improvements in e-GFR and reductions in total pCS. These results suggest the potential of symbiotic, prebiotic, and probiotic supplementation to improve CKD outcome.

Keywords: Chronic kidney disease, e-GFR, hs-CRP, prebiotic, probiotic, uremic toxin

PENDAHULUAN

Gagal Ginjal Kronik (GGK) didefinisikan sebagai suatu sindrom penurunan fungsi ginjal yang progresif. Sindrom tersebut saat ini menjadi salah satu masalah kesehatan yang penting dengan tingkat mortalitas yang tinggi. Prevalensi GGK diperkirakan mencapai 843,6 juta orang di seluruh dunia pada tahun 2017.¹ Studi telaah sistematis dan meta-analisis terbaru dari 100 studi dengan total 6.908.440 pasien melaporkan prevalensi global dari GGK stadium 1-5 adalah 13,4% dan 10,6% untuk GGK stadium 3-5.² Di Indonesia, prevalensi GGK adalah 0,2% pada tahun 2013. Berdasarkan data IRR (*Indonesian Renal Registry*) tahun 2015, terdapat 30.554 pasien dialisis aktif.³

Sepanjang perkembangan penyakit GGK, komposisi mikrobiom dan lingkungan intestinal mengalami transformasi ke keadaan disbiosis. Keadaan tersebut dicirikan dengan adanya peningkatan fermentasi protein kolon yang meningkatkan kadar toksin uremik, penurunan fermentasi karbohidrat, penurunan pembentukan metabolik yang *host-benefit*, penurunan integritas barier intestinal, dan peningkatan kondisi inflamasi.⁴ Poesen, dkk.⁵ melaporkan terdapat kadar yang lebih tinggi dari indol, p-kresol, benzena, aldehid, furan, dan asam lemak rantai pendek, medium, dan panjang, serta penurunan produksi keton pada sampel metabolit tinja pasien yang menjalani hemodialisis. Wang, dkk.⁶ juga melaporkan adanya bukti gangguan mikrobiota usus pada pasien dengan gagal ginjal yang berkaitan dengan peningkatan biosintesis berbagai komponen toksin yang kemudian memperburuk kondisi ginjal.

Probiotik merupakan produk organisme hidup yang bertujuan untuk memperbaiki keseimbangan mikrobiota intestinal yang memberikan efek menguntungkan. Suplementasi probiotik sudah menjadi terapi ajuvan penting untuk pasien GGK dalam beberapa tahun terakhir. Mikroorganisme probiotik tertentu dapat menurunkan kadar urea, asam urat, kreatinin, dan toksin lainnya yang dijadikan sumber nutrisi untuk pertumbuhan. Namun, efek probiotik pada pasien dengan GGK masih belum memiliki mekanisme yang jelas.^{7,8} Telaah sistematis dan meta-analisis dari 8 studi oleh Jia, dkk.⁹ menunjukkan jika suplementasi probiotik dapat menurunkan kadar pCS dan IL-6, serta memperbaiki barier epitel intestinal pada pasien GGK.

Modulasi mikrobiota juga memberikan efek sistemik

melalui sekresi berbagai komponen aktif, termasuk asam lemak rantai pendek (asetat, butirat, propionat), neurotransmitter (dopamin, serotonin, noradrenalin), asam empedu, trimetilamin, kortisol, dan hormon gastrointestinal (*glucagon like peptide-1*, leptin, peptida YY). Lebih lanjut, terdapat perbaikan dari disbiosis aksis ginjal-usus-kardiovaskular melalui suplementasi mikrobiota tersebut.

Penurunan metabolit toksik seperti indoksil sulfat dan p-kresil sulfat dapat menurunkan mortalitas dan risiko penyakit kardiovaskular. Namun masih terdapat bukti yang belum konsisten mengenai efek pemberian probiotik, prebiotik, dan sinbiotik untuk pasien GGK.^{8,9} Tujuan dari Telaah sistematis dan meta-analisis ini adalah untuk menilai efek kuantitatif dari modulasi mikrobiota terhadap perbaikan nilai eLFG, toksin uremik (total-p kresil/total pCS), dan penanda inflamasi (*high-sensitivity C Reactive Protein*/hs-CRP) pada pasien GGK.

METODE

Studi dilakukan berdasarkan aturan dari PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*). Pencarian literatur dilakukan melalui basis data PubMed, ScienceDirect, dan *Cochrane Library*. Kata kunci yang digunakan adalah "*chronic kidney disease*", "*dialysis patient*", "*probiotic*", "*prebiotic*", dan "*symbiotic*" secara kombinasi. Semua publikasi dalam Bahasa Inggris dari bulan Januari 2010 sampai Juni 2022 diidentifikasi tanpa ada restriksi dari jenis artikel. Satu orang penulis (BG) melakukan pencarian literatur, dan 3 investigator (RS, RA, JE) melakukan telaah pada literatur.

Pencarian literatur dilakukan berdasarkan struktur PICO (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome*): P: pasien GGK stadium 1-5 dengan usia > 18 tahun; I: suplementasi probiotik, prebiotik, sinbiotik; C: plasebo; O: eLFG, total pCS, hs-CRP. Hanya studi penelitian terkontrol acak (*Randomized Control Trial*/RCT) yang dimasukkan dalam analisis. Pemberian intervensi minimal selama 4 minggu untuk pasien GGK, dengan atau tanpa dialisis. Kriteria eksklusi berupa studi selain desain RCT (termasuk studi pada hewan, eksperimen in-vitro), data publikasi yang tidak lengkap, subjek sudah mendapat suplementasi intervensi 3 bulan sebelum studi dimulai, durasi *follow-up* <1 bulan, dan tidak tersedia teks lengkap. Lima tahap model *Cochrane* digunakan untuk telaah literatur, yaitu:

Tahap 1: spesifikasi tahun literatur;
 Tahap 2: penentuan literatur sesuai kriteria inklusi;
 Tahap 3: seleksi studi. Pasien GJK dewasa dipilih sebagai subjek utama. Kemudian, suplementasi probiotik/prebiotik/sinbiotik sebagai intervensi ajuvan utama ditambahkan. Tahap dari seleksi studi dijabarkan dalam

Gambar 1;

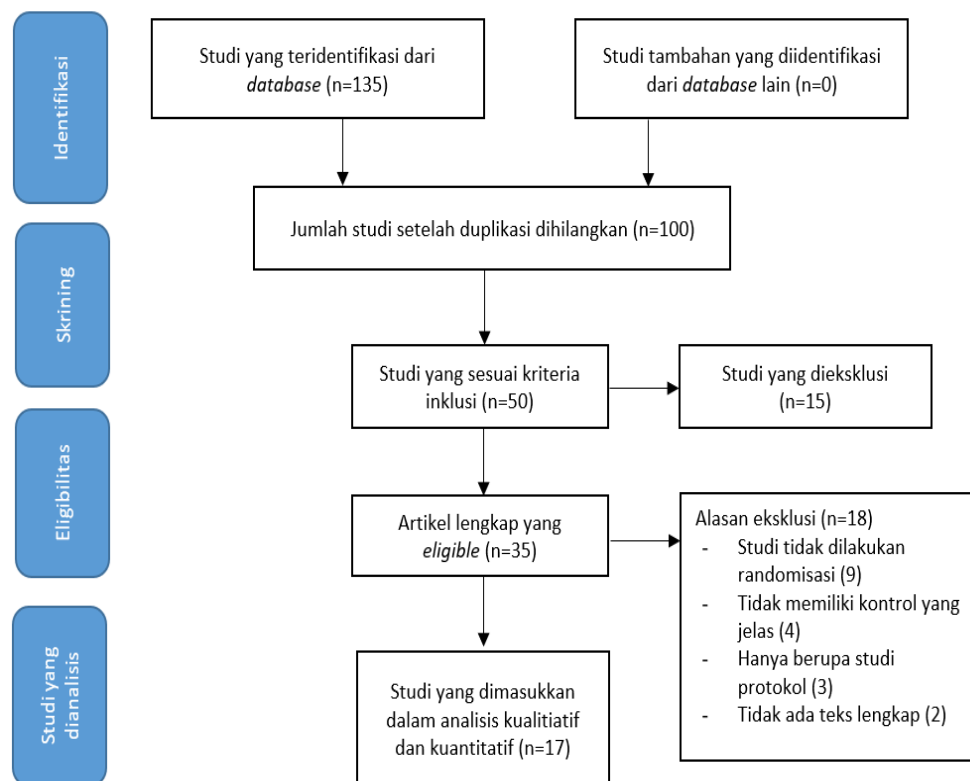
Tahap 4: penilaian kualitas studi, menggunakan kriteria GRADE (*Grading of Recommendation Assessment*);
 Tahap 5: ekstraksi data, berupa: karakteristik studi, informasi subjek, jenis intervensi dan kontrol, *durasi follow-up*, luaran utama, dan keterbatasan studi. Luaran telaah sistematik ini adalah sebagai berikut: 1) luaran primer: nilai laju filtrasi glomerulus (eLFG) dalam satuan ml/menit/1.73m². Peningkatan nilai eLFG setelah periode studi menunjukkan adanya pengaruh signifikan dari intervensi; 2) luaran sekunder: parameter toksin uremik (p-kresol sulfat total/ p-CS total) dalam satuan mg/L dan penanda inflamasi (hs-CRP) dalam satuan mg/L.

Semua variabel dalam analisis ini merupakan data kontinu. Rerata dan standar deviasi pada tiap luaran dianalisis menggunakan model efek acak. Perbedaan efek menggunakan jenis perbedaan rerata terstandar

(SMD) untuk luaran eLFG, pCS, dan hs-CRP. Heterogenitas tiap studi diinterpretasikan dalam bentuk I², yaitu studi dinyatakan heterogen jika nilai I² >50%. Nilai signifikansi ditetapkan p<0,05. Analisis menggunakan perangkat lunak JASP (versi 0.16.3).

HASIL

Pada tahap identifikasi, terdapat 135 publikasi literatur dari PubMed, ScienceDirect, dan *Cochrane Library*. Setelah dilakukan telaah, hanya 17 artikel yang dipilih untuk dilakukan meta-analisis. Secara total, terdapat 867 subjek GJK stadium 1-5 dalam analisis (440 subjek di kelompok intervensi dan 427 subjek di kelompok kontrol). Rerata usia subjek di semua studi memiliki rentang dari 41-80 tahun. Terdapat 7 studi (10, 11, 13, 15, 19, 23, 24) menggunakan suplementasi sinbiotik, 1 studi menggunakan prebiotik (12), dan sisanya menggunakan probiotik sebagai intervensi utama. Terdapat 6 studi (11, 13, 18, 19, 21, 22) memiliki durasi intervensi <3 bulan. Sebanyak 6 studi menggunakan analisis ITT (*Intention to Treat*) dan sisanya menggunakan analisis PP (Per Protokol). Detail dari karakteristik tiap studi ditunjukkan pada **Tabel 1**.



Gambar 1. Alur pemilihan studi

Tabel 1. Karakteristik studi

Penulis (Tahun)	Negara	Subjek	Kontrol	Blinding	Intervensi	N subjek kelompok Intervensi	N subjek Kontrol	Analisis	Rerata usia	Durasi terapi	Hasil luaran utama
McFarlane, dkk. ¹⁰ (2021)	Australia	GGK stadium 3-4	Plasebo	Double blinding	20 g/hari <i>resistant starch fibre</i> + 4,5x10 ¹¹ CFU 9 galur probiotik	35	33	ITT	70 (58-75)	12 bulan	↑eLFG
Dehgani, dkk. ¹¹ (2016)	Iran	GGK stadium 3-4	Plasebo	Double blinding	500 mg kapsul (7 galur probiotik+ FOG)	35	31	PP	61 (SD 7,65)	1,5 bulan	↑eLFG
Ramos, dkk. ¹² (2019)	Brazil	GGK stadium 4-5	Plasebo	Double blinding	12 g/hari FOG	24	26	PP	62,2 (SD 11,3)	3 bulan	↓pCS
Mauri, dkk. ¹³ (2022)	Italia	GGK stadium 5	Plasebo	Double blinding	5x10 ⁹ CFU <i>Bifidobacterium</i> + 2g <i>maltodextrin</i>	30	30	ITT	64,8 (SD 11,8)	2 bulan	↓pCS, ↑eLFG, ↓hs-CRP
Natarajan, dkk. ¹⁴ (2014)	USA	Dialisis	Plasebo	Double blinding	3x10 ¹⁰ CFU 3 galur probiotik	21	21	ITT	52 (29-79)	6 bulan	↓hs-CRP
Pavan, dkk. ¹⁵ (2016)	India	GGK stadium 3-4	Diet rendah protein	Tidak ada blinding	15x10 ⁹ CFU 3 galur probiotik + 100 mg FOG	12	12	PP	57,8 (SD 7,11)	6 bulan	↑eLFG
Borges, dkk. ¹⁶ (2017)	Brazil	Dialisis	Plasebo	Double blinding	9x10 ¹⁰ 3 galur probiotik	23	22	PP	53,6 (SD 11)	3 bulan	↑pCS, ↑hs-CRP
Alatraste, dkk. ¹⁷ (2014)	Meksiko	GGK stadium 3-4	Probiotik dosis rendah	Tidak ada blinding	8x10 ⁹ CFU <i>Lactobacillus casei</i>	15	15	PP	41,47 (SD 15,35)	6 bulan	=eLFG
Khosroshahi, dkk. ¹⁸ (2019)	Iran	Dialisis	Plasebo	Double blinding	25 gr <i>resistant starch</i>	25	25	ITT	53,17 (SD 10,15)	2 bulan	↓pCS, ↑hs-CRP
Mirzaeian, dkk. ¹⁹ (2020)	Iran	Dialisis	Plasebo	Double blinding	3,5x10 ⁹ CFU 7 galur probiotik + FOG	21	21	PP	60,04 (SD 31,4)	2 bulan	↑hs-CRP
Firouzi, dkk. ²⁰ (2015)	Malaysia	GGK stadium 1-2	Plasebo	Double blinding	6x10 ¹⁰ CFU 6 galur probiotik	68	68	ITT	52,9 (SD 9,2)	3 bulan	↑eLFG
Abbasi, dkk. ²¹ (2017)	Iran	GGK stadium 1-2	Plasebo	Double blinding	2x10 ⁷ CFU <i>Lactobacillus plantarum</i>	20	20	PP	56,9 (SD 8,1)	2 bulan	↑eLFG
Eidi, dkk. ²² (2018)	Iran	Dialisis	Plasebo	Double blinding	1,6x10 ⁷ CFU <i>Lactobacillus rhamnosus</i>	21	21	PP	57,05 (SD 13,95)	1 bulan	↓pCS
Haghihat, dkk. ²³ (2019)	Iran	Dialisis	Plasebo	Double blinding	15 g FOG, GOS, inulin + 2,7x10 ⁷ CFU 4 galur probiotik	23	19	PP	48,04 (SD 10,11)	3 bulan	↓hs-CRP
Haghihat, dkk. ²⁴ (2019)	Iran	Dialisis	Plasebo	Double blinding	15 g FOG, GOS, inulin + 2,7x10 ⁷ CFU 4 galur probiotik	23	19	PP	45,47 (SD 10,76)	3 bulan	↓hs-CRP
Simeoni, dkk. ²⁵ (2019)	Italia	GGK stadium	Plasebo	Double blinding	1 g probiotik galur <i>Lactobacillus</i> dan <i>Bifidobacterium</i>	14	14	PP	61,3 (SD 5,2)	3 bulan	↓eLFG, ↓hsCRP
Arani, dkk. ²⁶ (2019)	Iran	GGK stadium 1-2	Plasebo	Double blinding	2,5x10 ⁹ CFU <i>Bacillus coagulans</i>	30	30	ITT	62,7 (SD 9,1)	3 bulan	↓hs-CRP

N= jumlah; FOG= frukto oligosakarida; SD= standar deviasi

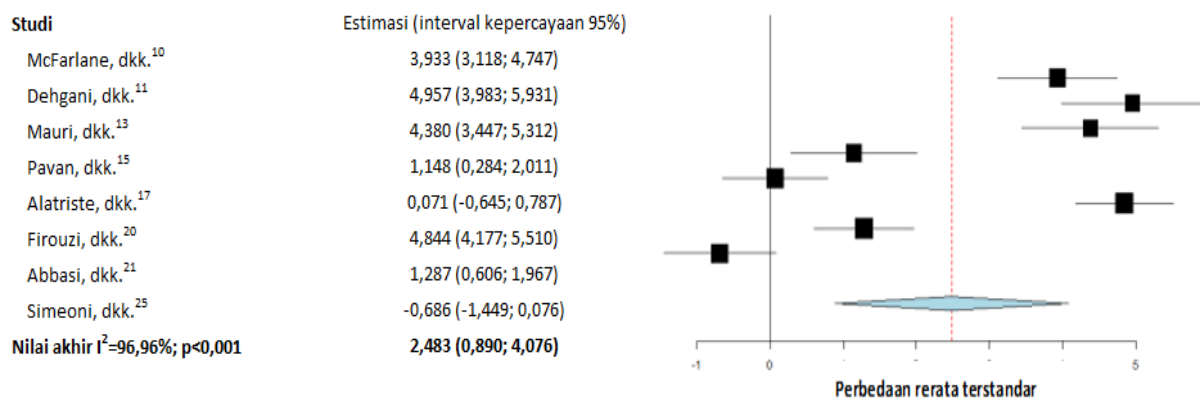
Risiko bias dari artikel yang dimasukkan dalam penelitian ini dinilai menggunakan *Cochrane Collaboration's tool*. Indikator penutupan alokasi subek menjadi bias yang tertinggi. Dua studi (Pavan, dkk.⁶; Alariste, dkk.⁸) tidak melakukan penyamaran pada subjek ataupun peneliti. Studi dari Ramos, dkk.¹²; Khosroshahi, dkk.¹⁸; Firouzi, dkk.²⁰; Haghihat, dkk.²³; dan Simeoni, dkk.²⁵ memiliki kualitas studi yang paling baik. Sementara studi dari Alastrie, dkk.¹⁷ memiliki kualitas terendah. Detail dari penilaian bias ditunjukkan pada **Gambar 2**.

Pada **Gambar 2** warna hijau menunjukkan risiko rendah, merah untuk risiko tinggi, dan kuning untuk risiko

yang belum jelas. Sebanyak delapan studi dengan total 229 subjek di kelompok intervensi dan 211 di kelompok kontrol dimasukkan dalam analisis luaran primer. Hanya dua studi (Alastrie, dkk.¹⁷, Simeoni, dkk.²⁵) yang tidak menunjukkan adanya peningkatan signifikan eLFG setelah periode studi. Nilai *Standardized Mean Difference* (SMD) (IK95%) adalah 2,483 (0,890 – 4,076), $p = 0,002$. Terdapat perbedaan peningkatan eLFG yang signifikan antara kelompok intervensi dan kontrol, yang mana lebih tinggi pada kelompok intervensi. Nilai heterogenitas studi adalah $I^2 = 96,96\%$, $p < 0,001$, yang menunjukkan adanya heterogenitas yang signifikan (**Gambar 3**).

	McFarlane, dkk. ¹⁰	Dehgani, dkk. ¹¹	Ramos, dkk. ¹²	Mauri, dkk. ¹³	Natarajan, dkk. ¹⁴	Pavan, dkk. ¹⁵	Borges, dkk. ¹⁶	Alatriste, dkk. ¹⁷	Khosrosha hi, dkk. ¹⁸	Mirzaeian, dkk. ¹⁹	Firouzi, dkk. ²⁰	Abbasi, dkk. ²¹	Eidi, dkk. ²²	Haghihat, dkk. ²³	Haghihat, dkk. ²⁴	Simeoni, dkk. ²⁵	Arani, dkk. ²⁶
Randomisasi subjek	+	?	+	+	+	?	+	?	+	+	+	?	+	+	+	+	+
Alokasi subjek tertutup	+	?	+	+	?	?	+	+	+	+	+	?	?	+	+	+	+
Penyamaran subjek dan peneliti	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Penyamaran penilaian hasil	+	+	+	+	+	?	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Data hasil yang tidak lengkap	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+
Pelaporan bersifat selektif	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Bias lainnya	?	+	+	?	?	?	?	+	+	?	+	?	?	+	+	+	?

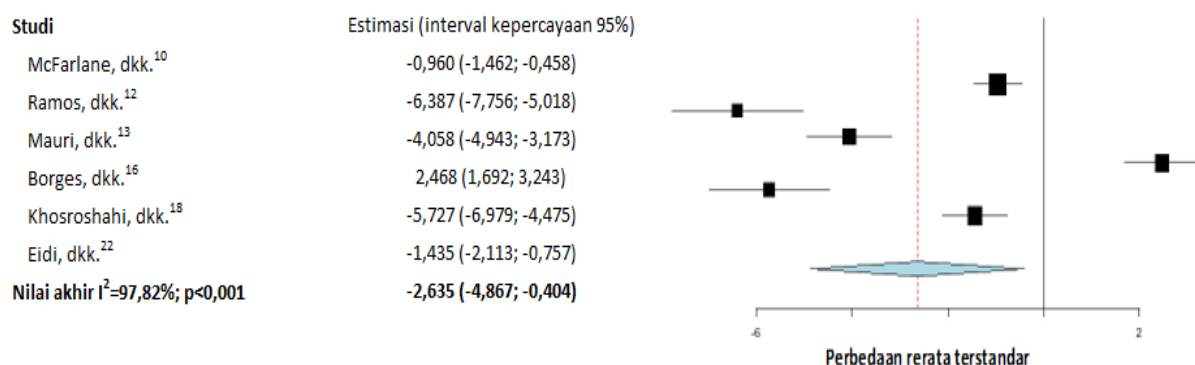
Gambar 2. Hasil penilaian bias pada masing-masing studi



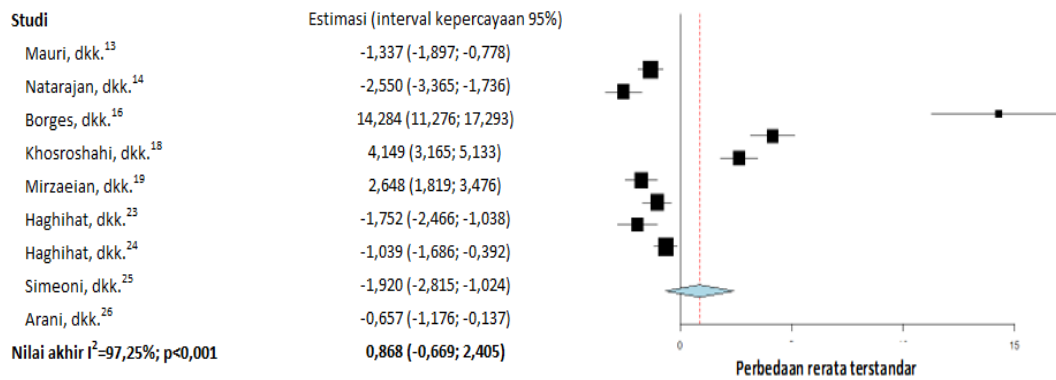
Gambar 3. Forest Plot perbandingan perubahan nilai eGFR pada delapan studi

Sebanyak enam studi dengan total 158 subjek di kelompok intervensi dan 157 di kelompok kontrol dimasukkan dalam analisis luaran parameter toksin uremik. Hanya satu studi (Borges, dkk.¹⁶) yang menunjukkan adanya peningkatan signifikan dari pCS setelah periode studi. Nilai SMD (IK95%) adalah -2,635 (-4,867 – -0,404), p

$<0,001$. Terdapat perbedaan signifikan dalam penurunan pCS total antara kelompok intervensi dan kontrol, yang mana penurunan lebih tinggi pada kelompok intervensi. Nilai heterogenitas studi adalah $I^2=97,82\%$, $p<0,001$, yang menunjukkan adanya heterogenitas yang signifikan (Gambar 4).



Gambar 4. Forest Plot perbandingan perubahan nilai pCS pada enam studi



Gambar 5. Forest plot perbandingan perubahan nilai hs-CRP pada sembilan studi

Sebanyak sembilan studi dengan total 196 subjek di kelompok intervensi dan 187 di kelompok kontrol dimasukkan dalam analisis luaran parameter hs-CRP. Terdapat tiga studi (Borges dkk.¹⁶; Kuroshashi, dkk.¹⁸; Mirzaeian, dkk.¹⁹) yang menunjukkan adanya peningkatan signifikan hs-CRP setelah periode studi. Nilai SMD (IK95%) adalah 0,868 (-0,669 – 2,405), $p=0,268$. Tidak terdapat perbedaan signifikan dalam penurunan hs-CRP antara kelompok intervensi dan kontrol, serta penurunan lebih tinggi pada kelompok intervensi. Nilai heterogenitas studi adalah $I^2=97,25\%$, $p<0,001$, yang menunjukkan adanya heterogenitas yang signifikan (Gambar 5).

DISKUSI

Meta-analisis dan telaah sistematik ini dilakukan untuk menilai efikasi terapeutic dari probiotik/prebiotik/sinbiotik pada pasien GSK. Kami melakukan analisis pada 17 studi dengan 867 subjek GSK stadium 1-5. Temuan primer pada penelitian kami adalah suplementasi probiotik/prebiotik/sinbiotik dapat meningkatkan kadar eLFG dan menurunkan pCS total. Terdapat penurunan dari hs-CRP pada kelompok intervensi, namun tidak bermakna secara statistik.

Pada pasien GSK, terdapat akumulasi pCS yang merupakan *transporter* anion organik (OAT) pada sel epitel tubular untuk meningkatkan jalur regulasi protein kinase C (PKC) dan fosfoinositide 3-kinase (PI3K), yang kemudian mengaktivasi spesies oksigen reaktif (ROS). Kemudian, ROS dapat menstimulasi ekspresi sitokin pro-inflamasi dan menyebabkan nefrotoksitas dan fibrosis tubular.²⁷ Penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan adanya pergeseran mikrobiom penghasil urease, *uricase*, p-kresol, dan indol yang meningkatkan kadar toksin uremik.²⁸ Hasil penelitian kami konsisten dengan studi meta-analisis oleh Nguyen, dkk.²⁹ yang menunjukkan adanya penurunan kadar pCS, endotoksin, CRP, dan IL-6, serta mampu meningkatkan kapasitas total anti-oksidan pada pemberian

probiotik/prebiotik/sinbiotik. Meta-analisis oleh Yu, dkk.³⁰ juga menunjukkan sinbiotik mampu menurunkan kadar toksin uremik, nitrogen-urea darah, dan malondialdehid secara bermakna.

Produk toksin bakterial (seperti p-kresol, indoksil sulfat, dan *trimethylamine N-oxidase*) dapat memengaruhi podosit dan tubulus renal. Modulasi flora gastrointestinal juga dapat meningkatkan ekskresi oksalat pada urin dan menurunkan tingkat supersaturasi urin. Terapi dengan probiotik dapat menurunkan kadar kreatinin serum dan meningkatkan eLFG secara bermakna.³¹ Hasil penelitian kami juga konsisten dengan studi oleh Pavan, dkk.³² yang menunjukkan jika pemberian prebiotik atau probiotik dapat memperlambat penurunan eLFG pasien GSK dibanding plasebo. Studi telaah sistematik dan meta-analisis dari Wang, dkk.³³ juga menunjukkan suplementasi probiotik dapat meningkatkan laju eLFG, kadar glutathion, dan kapasitas total antioksidan secara bermakna. Secara kontras, probiotik menurunkan kreatinin serum, nitrogen-urea darah malondialdehid, dan hs-CRP secara bermakna.

Terapi probiotik dapat memberikan proteksi pada fungsi ginjal dan menghambat inflamasi dengan melindungi integritas barier epitel dan meningkatkan respons imun. Beberapa studi merekomendasikan suplementasi probiotik/prebiotik untuk memperbaiki kondisi stres oksidatif yang diinduksi oleh disbiosis pada pasien GSK.^{34,35} Sinbiotik dapat menurunkan kadar IL-6, TNF- α , CRP, endotoksin. Penurunan tersebut berkaitan dengan perbaikan fungsi ginjal, keseimbangan cairan, dan perbaikan fungsi imun pada pasien dialisis.³⁶ Hasil penelitian kami juga menunjukkan adanya penurunan kadar hs-CRP di kelompok intervensi, meskipun tidak signifikan secara statistik.

Terdapat beberapa keterbatasan dari studi meta-analisis ini. Pertama, terdapat heterogenitas yang signifikan pada studi yang dimasukkan. Kedua, tingkat penurunan eLFG pada pasien GSK dipengaruhi secara

individual, berdasarkan etiologi dan manajemen yang sudah diberikan. Dibutuhkan jumlah sampel yang lebih besar dan durasi terapi yang lebih panjang. Ketiga, pasien dengan dialisis dan non-dialisis mungkin memiliki respons yang berbeda terhadap suplementasi probiotik/prebiotik, sehingga mungkin harus dianalisis secara terpisah.

SIMPULAN

Sebagai kesimpulan, studi telaah sistematis dan meta-analisis ini mengindikasikan adanya perubahan signifikan dalam perbaikan eLFG dan penurunan kadar pCS total dengan pemberian suplementasi probiotik/prebiotik/sinbiotik pada pasien GJK. Terdapat benefit yang potensial dari suplementasi probiotik/prebiotik/sinbiotik untuk perbaikan luaran pasien GJK.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dan pendanaan dalam studi meta-analisis ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney int Suppl.* 2022;12:7-11.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, Callagan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease-a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;2016:1-3.
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Situasi penyakit ginjal kronis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2017. hal.1-5.
- Rysz J, Franczyk B, Lawinski J, Olszewski R, Rysz AC, Brzozka AG. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins (Basel).* 2021;13(252):1-4.
- Poesen, R, Windey, K, Neven, E, Kuypers, D, De Preter, V, Augustijns, P, et al. The influence of CKD on colonic microbial metabolism. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1389-99.
- Wang X, Yang S, Li S, Zhao L, Hao Y, Qin J, et al. Aberrant gut microbiota alters host metabolome and impacts renal failure in humans and rodents. *Gut.* 2020;69:2131-42.
- Fagundes RA, Soder TF, Grokoski KC, Benetti F, Mendes RH. Probiotic in the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Braz J Nephrol.* 2018;40(3):278-86.
- Kiran MD, Vakharia M, Gharat P, Ranganathan N. Specific probiotic for chronic kidney disease : a review. *Indian Pract.* 2019;72(2):22-43.
- Jia L, Jia Q, yang J, Jia R, Zhang H. Efficacy of probiotics supplementation on chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press.* 2018;43:1623-35.
- McFarlane C, Krishnasamy R, Stanton T, Savill E, Snelson M, Mihala G, et al. Synbiotics easing renal failure by improving gut microbiology II (SYNERGY II) : a feasibility randomized controlled trial. *Nutrients.* 2021;13(4481):1-16.
- Dehghani H, Heidari F, Khosravi HM, Majelan NN, Dehghani A. Synbiotic supplementation for azotemia in patient with chronic kidney disease : a randomized controlled trial. *Iran J Kidney Dis.* 2016;10(6):351-7.
- Ramos CI, Armani RG, Canziani ME, Dalboni MA, Dolenga CJ, Nakao LS, et al. Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) of uremic toxin of chronic kidney disease patients : a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:1876-84.
- Mauri AD, Carrera D, Bagnati M, Rolla R, Vidali M, Chiarinotti D, et al. Probiotic-supplemented low-protein diet for microbiota modulation in patient with advanced chronic kidney disease (ProLowCKD): results from a placebo-controlled randomized trial. *Nutrients.* 2022;14(1637):1-13.
- Natarajan R, Pechenyak B, Vyas U, Ranganathan P, Weinberg A, Liang P, et al. Randomized controlled trial of strain-specific probiotic formulation (Rendayl) in dialysis patients. *Biomed Res Int.* 2014;2014: 568571.
- Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol.* 2016;68(2):222-6.
- Borges NA, Carmo FL, Pinto MB, Brito JS, Dolenga CJ, Ferreira DC, et al. Probiotic supplementation in chronic kidney disease: a double blind, randomized, placebo-controlled trial *J Ren Nutr.* 2018;28(1):28-36.
- Alariste PV, Arronte RU, Espinosa CO, Cuevas MA. Effect of probiotics on human blood urea levels in patients with chronic renal failure. *Nutr Hosp.* 2014;29(3):582-90.
- Khosroshahi HT, Abedi B, Ghojzadeh M, Samadi A, Jouyban A. Effects of fermentable high fiber diet supplementation on gut derived and conventional nitrogenous product in patients on maintenance hemodialysis: a randomized controlled trial. *Nutr Metab.* 2019;16(18):1-8.
- Mirzaei S, Bank SS, Enterzari MH, Hekmatdoost A, Feizi A, Atapour A. Effects of symbiotic supplementaion of microbiota-derived protein-bound uremic toxin, systemic inflammation, and biochemical parameters in patients on hemodialysis: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Nutrition.* 2020;73:1-6.
- Firoszi S, Yusof BN, Majid HA, Ismail A, Kamaruddin NA. Effect of microbial cell preparation on renal profile and liver function among type 2 diabetics: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15(433):1-10.
- Abbasi B, Ghiasvand R, Mirlohi M. Kidney Function Improvement by Soy Milk Containing *Lactobacillus plantarum* A7 in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy : A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Iran J Kidney Dis.* 2017;11(11):36-43.
- Eidi F, Gholi EP, Ostadrahimi A, Daili N, Samdaian F, Barzegari A. Effect of *Lactobacillus rhamonosus* on serum uremic toxin (phenol and p-cresol) in hemodialysis patients: A double blind randomized clinical trial. *Clinical Nutr ESPEN.* 2018;28:158-64.
- Haghihat N, Mohammadsahi M, Shayanpour S, Haghighizadeh MH. Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum levels of endothelial cell adhesion molecule in hemodialysis patients: a randomized control study. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11(4):1210-8.
- Haghihat N, Mohammadsahi M, Shayanpour S, Haghighizadeh MH. Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum levels of endotoxin, heat shock protein 70 antibodies and inflammatory markers in hemodialysis patients: a randomized control study. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020;12(1):144-51.
- Simeoni M, Citraro ML, Cerantonio A, Deodato F, Provenzano M, Ciafrone P, et al. An open-label, randomized, placebo-controlled study on the effectiveness of a novel probiotics administration protocol (ProbioticCKD) in patients with mild renal insufficiency (stage 3a of CKD). *Eur J Nutr.* 2019;58:2145-56.
- Arani NM, Djomeh ZE, Tavakolipur H, Chaleshtori RS, Soleimani A, Asemi Z. The effects of probiotic honey consumption in metabolic status in patients with diabetic nephropathy: a randomized, double blind, controlled trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019;11:1195-201.
- Watanabe H, Miyamoto Y, Honda D, Tanaka H, Wu Q, Endo M, et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase. *Kidney Int.* 2013;83:582-92.
- Pahl MV, Vaziri ND. The chronic kidney disease-colonic axis. *Semin Dial.* 2015;28(5):459-63.
- Nguyen TT, Kim HW, Kim W. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on uremic toxin, inflammation, and oxidative stress in hemodialysis patients : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2021;10(19):4456.
- Yu Z, Zhao J, Qin Y, Wang Y, Zhang Y, Sun S. Probiotic, prebiotics, and synbiotics improve uremic, inflammatory, and gastrointestinal symptoms in end stage renal disease with dialysis : a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2022;9:850425.
- Thongprayoon G, Hatch ST, Kaewput W, Sharma K, Ungprasert P, Wijarnpreecha K, et al. The effects of probiotic on renal function

- and uremic toxin in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trial. *J Clin Med*. 2018;7(3):106-14.
32. Pavan M. Influence of prebiotic and probiotic supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol*. 2016;68(2):222-6.
33. Wang H, Wang D, Song H, Zou D, Feng Z, Ma X, et al. The effects of probiotic supplementation on renal function, inflammation, and oxidative stress in diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mater Express*. 2021;11(7):1122-32.
34. Huang W, Man Y, Gao C, Zhou G, Gu J, Xu H. et al. Short-chain fatty acids ameliorate diabetic nephropathy via GPR43-mediated inhibition of oxidative stress and NF-kappaB signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:4074832.
35. Elmarakby A, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(1):49–59.
36. Tripepi G, Mattace FR, Sijbrands E, Seck MS, Maas R, Boger R, et al. Inflammation and asymmetric dimethylarginine for predicting death and cardiovascular events in ESRD patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1714–21.

3-31-2023

Efektivitas Ekstrak *Strobilanthes crispus* terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa dan Pasca Tes Toleransi Glukosa Oral pada *Rattus norvegicus* Diabetes Melitus

Alvin Gunawan

Faculty of Medicine Widya Mandala Catholic University, Surabaya, alvingunawan.ag.ag@gmail.com

Laura Wihanto

Departemen Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, laura_wihanto@hotmail.com

Ari Christy Muliono

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Jantung dan Paru, Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Gunawan, Alvin; Wihanto, Laura; and Muliono, Ari Christy (2023) "Efektivitas Ekstrak *Strobilanthes crispus* terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa dan Pasca Tes Toleransi Glukosa Oral pada *Rattus norvegicus* Diabetes Melitus," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 1, Article 6.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i1.1028

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

Efektivitas Ekstrak *Strobilanthes crispus* terhadap Kadar Glukosa Darah Puasa dan Pasca Tes Toleransi Glukosa Oral pada *Rattus norvegicus* Diabetes Melitus

Effectiveness of Strobilanthes crispus Extract on Fasting Blood Glucose Levels and Post Oral Glucose Tolerance Test in Diabetes Mellitus Rattus Norvegicus

Alvin Gunawan¹, Laura Wihanto², Ari Christy Muliono³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

²Departemen Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Jantung dan Paru, Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

Korespondensi:

Laura Wihanto, Departemen Mikrobiologi dan Parasitologi, Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Kalisari Selatan No. 1, Pakuwon City, Kec. Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur 60112. Email: laura_wihanto@hotmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Data Riskesdas 2018 menyatakan bahwa prevalensi diabetes melitus mengalami peningkatan setiap tahun. Daun *Strobilanthes crispus* diketahui bermanfaat menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efektivitas pemberian ekstrak etanol daun *S. crispus* terhadap kadar glukosa darah puasa (GDP) dan pasca Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO).

Metode. Penelitian *true experimental* dengan metode *post-test only control group design* menggunakan hewan coba *Rattus norvegicus*. *Rattus norvegicus* yang dipilih secara *random sampling* dibagi menjadi 4 kelompok (K, P1, P2, dan P3) yang masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor, kemudian diinduksi diabetes melitus dengan injeksi aloksan dosis tunggal 160 mg/kgBB/IP. Kelompok K diberi larutan NaCMC 0,5% dengan dosis 1 ml/200gBB/hari/oral/hari. Kelompok P1, P2, dan P3 mendapatkan ekstrak dengan dosis 100, 400, dan 600 mg/kgBB/oral/hari yang dilakukan selama 21 hari dengan metode sonde. Analisis statistik menggunakan uji ANOVA, Tukey, Brown-Forsythe, dan Kruskal-Wallis.

Hasil. Didapatkan rerata kadar GDP kelompok K, P1, P2, P3 secara berturut-turut adalah 338,40 mg/dL, 270,80 mg/dL, 200,00 mg/dL, dan 138,60 mg/dL. Rerata kadar glukosa darah TTGO menit ke-60 kelompok K, P1, P2, P3 masing-masing adalah 355,60 mg/dL, 289,00 mg/dL, 188,00 mg/dL, dan 164,40 mg/dL. Sedangkan, rerata kadar glukosa darah TTGO menit ke-120 kelompok K, P1, P2, P3 masing-masing adalah 346,60 mg/dL, 236,20 mg/dL, 175,40 mg/dL, dan 117,20 mg/dL. Hasil uji hipotesis menunjukkan terdapat perbedaan bermakna pada kadar glukosa darah TTGO antarkelompok pada menit ke-120 ($p=0,031$).

Kesimpulan. Pemberian ekstrak etanol daun *S. crispus* lebih baik terhadap penurunan kadar glukosa darah TTGO menit ke-120 dibandingkan dengan kadar GDP dan kadar glukosa darah TTGO menit ke-60 dengan penurunan tertinggi pada pemberian dosis 600 mg/kgBB/oral/hari (kelompok P3) dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kata Kunci: DM, glukosa darah puasa, *Rattus norvegicus*, *Strobilanthes crispus*, TTGO

ABSTRACT

Introduction. The 2018 Riskesdas data shows that the prevalence of diabetes mellitus is increasing each year. *Strobilanthes crispus* leaves are known for lowering blood glucose levels. This study aimed to determine the difference in the effectiveness of *S. crispus* leaves ethanolic extract on fasting blood glucose (FBG) and post-oral glucose tolerance test (OGTT).

Methods. True experimental study using post-test only control group design and *Rattus norvegicus* as experimental animals. *Rattus norvegicus* were selected by random sampling which were then divided into 4 groups (K, P1, P2, P3), each group consisted of 5 animals. The animals were subsequently induced with diabetes mellitus via a single injection of 160 mg/kgBW/IP alloxan. Group K was given 0.5% NaCMC solution at a dose of 1 ml/200 g BW/day/oral/day. Group P1, P2, and P3 received extract at a dose of 100, 400, 600 mg/kg BW/oral/day for 21 days using oral gavage. Statistical analysis was performed using ANOVA, Tukey, Brown-Forsythe, and Kruskal-Wallis tests.

Results. Mean FBG level in group K, P1, P2, P3 were 338.40 mg/dL, 270.80 mg/dL, 200.00 mg/dL, and 138.60 mg/dL, respectively. Mean value of 60 minutes OGTT blood glucose level in group K, P1, P2, P3 were 355.60 mg/dL, 289.00 mg/dL,

188.00 mg/dL, and 164.40 mg/dL, respectively. Meanwhile, mean value of 120 minutes OGTT blood glucose level in group K, P1, P2, P3 were 346.60 mg/dL, 236.20 mg/dL, 175.40 mg/dL, and 117.20 mg/dL, respectively. The hypothesis test results showed a significant difference in 120 minutes OGTT blood glucose level ($p=0.031$).

Conclusion. The use of ethanol extract from *S. crispus* leaves is more beneficial in reducing blood glucose levels in 120 minutes OGTT compared to FBG level and 60 minutes OGTT level, with the highest reduction observed in the group given a dose of 600 mg/kgBW/oral/day compared to control.

Keywords: DM, fasting blood glucose, OGTT, *Rattus norvegicus*, *Strobilanthes crispus*

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang dapat menyebabkan kerusakan pada organ penting seperti jantung, pembuluh darah, saraf, ginjal, dan mata. Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2016, diabetes adalah penyebab langsung dari 1,6 juta kasus kematian.¹ Sementara pada tahun 2019, Indonesia menduduki posisi ketujuh terbesar jumlah pasien diabetes melitus dewasa (20-79 tahun) dengan total kasus sebanyak 10,7 juta pasien.²

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah gangguan metabolisme yang disebabkan oleh kombinasi dua faktor, yaitu gangguan pada sekresi insulin karena terdapat masalah pada sel β pankreas dan ketidakmampuan jaringan yang peka terhadap insulin untuk merespons insulin. Secara fisiologis, hormon insulin yang telah diproduksi menyebabkan glukosa yang terdapat di dalam darah memasuki sel tubuh dan diubah menjadi energi.³ Kondisi defisit insulin berkepanjangan pada diabetes melitus dapat menyebabkan gangguan pada organ tubuh dan meningkatkan angka mortalitas.⁴ Hal tersebut menjadi alasan DMT2 perlu mendapatkan perhatian dan penatalaksanaan yang tepat.

Terapi farmakologi pada pasien DMT2 yaitu dengan menggunakan obat yang memiliki efek antihiperglikemik. Obat yang memiliki efek antihiperglikemik dapat berupa obat konvensional atau obat herbal yang diperoleh dari tumbuhan, salah satunya *Strobilanthes crispus*. *S. crispus* atau yang lebih dikenal dengan keji beling adalah tumbuhan anggota famili *Acanthaceae* yang daunnya sering diproses dan dimanfaatkan sebagai teh untuk menurunkan kadar glukosa darah.⁵ Daun *S. crispus* dipilih karena memiliki efek antidiabetes yang disebabkan kandungan fitosterol, asam fenolat, polifenol, alkaloid, dan flavonoid yang terdapat pada daun tersebut dan berperan terhadap penurunan kadar glukosa darah.⁶ Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari perbedaan efektivitas penggunaan ekstrak etanol daun *S. crispus* pada dosis 100, 400, dan 600 mg/kgBB terhadap kadar GDP dan kadar glukosa darah pasca TTGO pada *Rattus norvegicus* jantan yang diinduksi aloksan.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian *true experimental* dengan metode *post-test only control group design*. Pada penelitian ini digunakan hewan coba *Rattus norvegicus* yang dibagi menjadi 4 kelompok (K, P1, P2, dan P3) dan masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor. Kriteria inklusi hewan coba yang digunakan pada penelitian ini adalah *Rattus norvegicus* jantan yang sehat dan belum pernah digunakan untuk penelitian, usia 12-14 minggu, dan berat badan 150-250 g.

Hewan coba yang memasuki kriteria inklusi diaklimatisasikan selama 7 hari di dalam kandang berukuran 30 x 45 x 20 cm. Lingkungan tempat dilakukan aklimatisasi adalah lingkungan yang bersih dengan sirkulasi udara stabil, suhu ruang 18-26 °C, kelembaban udara 40-70%, dan dengan pencahayaan normal yang sesuai dengan siklus gelap-terang dengan rentang waktu 12/12 jam. *Rattus norvegicus* diinduksi diabetes melitus dengan injeksi aloksan dosis tunggal 160 mg/kgBB secara intraperitoneal. Pemeriksaan kadar GDP *Rattus norvegicus* dilakukan pada hari keempat setelah prosedur injeksi aloksan untuk mengetahui hewan coba sudah dalam kondisi diabetes melitus yaitu dengan kriteria kadar GDP ≥ 126 mg/dL.⁷

Kelompok K diberi plasebo (larutan NaCMC 0,5% dengan dosis 1 ml/200gBB/hari/oral/hari). Kelompok P1, P2, dan P3 secara berurutan mendapatkan ekstrak dengan dosis 100, 400, dan 600 mg/kgBB/oral/hari. Penggunaan dosis 100 mg/kgBB dipilih karena pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, dosis 100 mg/kgBB efektif untuk menurunkan kadar glukosa darah.⁸ Penggunaan dosis 400 mg/kgBB dipilih karena merupakan nilai tengah dari dosis 100 mg/kgBB dan dosis 600 mg/kgBB untuk mengetahui linearitas efektivitas ekstrak etanol daun *Strobilanthes crispus* pada kadar glukosa darah puasa dan pasca TTGO. Penggunaan dosis 600 mg/kgBB dipilih karena merupakan dosis tertinggi pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dan tidak bersifat toksik pada hewan coba.⁹

Setelah dilakukan pemberian ekstrak etanol daun *S. crispus* selama 21 hari, *Rattus norvegicus* dipuasakan selama 8 jam. Pada hari ke-22 perlakuan, dilakukan

pemeriksaan kadar GDP. Prosedur TTGO diawali dengan pemberian larutan glukosa 20% sebanyak 2 g/kgBB menggunakan sonde, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah pada menit ke-60 dan 120.¹⁰ Prosedur TTGO digunakan karena memberikan informasi mengenai efek penurunan kadar glukosa darah sebagai konsekuensi terkait perubahan penggunaan glukosa dalam tubuh.¹¹ Kadar GDP dan pasca TTGO dianalisis dengan metode uji ANOVA, *Tukey*, *Brown-Forsythe*, dan *Kruskal-Wallis*.

Perlakuan hewan coba diakhiri dengan prosedur pengorbanan. *Rattus norvegicus* diberi obat anestesi *ketamine-xylazine* dosis 0,2 mL secara intramuskular, kemudian dilanjutkan dengan prosedur *cervical dislocation*. Prosedur pengorbanan *Rattus norvegicus* diakhiri dengan penguburan. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya dengan nomor surat: 196/WM12/KEPK/MHSW/T/2021.

HASIL

Setelah perlakuan yang diberikan pada masing-masing kelompok, selanjutnya dilakukan pengukuran kadar glukosa darah dengan hasil seperti tersaji pada Tabel 1.

Selanjutnya, dilakukan normalitas, homogenitas, dan hipotesis kadar glukosa darah antarkelompok dengan hasil seperti disajikan pada Tabel 2. Tabel 2 menunjukkan bahwa data kadar GDP berdistribusi normal setelah dilakukan uji normalitas dengan metode uji *Shapiro-Wilk* ($p > 0,05$). Pada data kadar glukosa darah pasca TTGO menit ke-60 dan 120 semua kelompok berdistribusi normal, kecuali kelompok P2. Uji homogenitas dengan metode uji *Levene* menunjukkan bahwa data kadar glukosa darah pada seluruh pemeriksaan tidak homogen ($p < 0,05$). Uji hipotesis dengan menggunakan uji *Brown-Forsythe* dilakukan pada data kadar GDP karena data berdistribusi normal dan tidak homogen. Hasilnya menunjukkan nilai yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Sementara itu, uji hipotesis kadar glukosa darah pasca TTGO menit ke-60 dan 120 menggunakan metode uji *Kruskal-Wallis* karena data tidak berdistribusi normal dan tidak homogen. Hasil uji hipotesis kadar glukosa darah pasca TTGO menit ke-60 menunjukkan nilai yang tidak signifikan ($p > 0,05$). Sedangkan, hasil uji hipotesis kadar glukosa darah pasca TTGO menit ke-120 menunjukkan nilai yang signifikan ($p < 0,05$), sehingga analisis data dilanjutkan dengan metode uji *Post Hoc* dengan hasil yang dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 4 menunjukkan hasil perhitungan selisih antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan, serta persentase penurunannya. Analisis data hasil perhitungan

persentase penurunan dapat dilihat pada Tabel 5. Tabel 5 menunjukkan bahwa data persentase penurunan kadar glukosa darah berdistribusi normal, homogen, dan terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Analisis data dilanjutkan dengan metode uji *Tukey* dan didapatkan adanya perbedaan bermakna pada persentase penurunan kadar glukosa darah antarkelompok ($p < 0,05$).

Tabel 1. Rerata kadar glukosa darah puasa dan kadar glukosa darah pasca tes toleransi glukosa oral

Jenis pengukuran	Kelompok	Rerata (simpang baku), mg/dl
Glukosa darah puasa	K	338,40 (226,64)
	P1	270,80 (112,37)
	P2	200,00 (108,38)
	P3	138,60 (126,23)
Tes toleransi glukosa oral menit ke-60	K	355,60 (223,65)
	P1	289,00 (116,70)
	P2	188,00 (124,13)
	P3	164,40 (24,63)
Tes toleransi glukosa oral menit ke-120	K	346,60 (222,55)
	P1	236,20 (109,04)
	P2	175,40 (119,64)
	P3	117,20 (12,60)

Keterangan:

K= *Rattus norvegicus* diabetes melitus yang diinduksi aloksan, diberi larutan NaCMC 0.5% dengan dosis 2 mL/200gBB/oral/hari, dan tidak diberi ekstrak etanol daun *S. crispus*.

P1= *Rattus norvegicus* diabetes melitus yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol daun *S. crispus* dosis 100 mg/kgBB/oral/hari.

P2= *Rattus norvegicus* diabetes melitus yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol daun *S. crispus* dosis 400 mg/kgBB/oral/hari.

P3= *Rattus norvegicus* diabetes melitus yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak etanol daun *S. crispus* dosis 600 mg/kgBB/oral/hari.

Tabel 2. Hasil uji normalitas, homogenitas, dan hipotesis kadar glukosa darah antarkelompok

Parameter	Kelompok	Nilai p		
		Uji normalitas	Uji homogenitas	Uji hipotesis
Kadar glukosa darah puasa	K	0,071		
	P1	0,759	0,01	0,198
	P2	0,770		
	P3	0,990		
Kadar glukosa darah pasca tes toleransi glukosa oral menit ke-60	K	0,085		
	P1	0,763	0,002	0,158
	P2	0,003		
	P3	0,481		
Kadar glukosa darah pasca tes toleransi glukosa oral menit ke-120	K	0,088		
	P1	0,831	0,001	0,031
	P2	0,003		
	P3	0,719		

Tabel 3. Hasil uji *post hoc* kadar glukosa darah pasca tes toleransi glukosa oral menit ke-120

Kelompok		Nilai p
K	P1	0,593
	P2	0,069
	P3	0,008*
P1	K	0,593
	P2	0,200
	P3	0,033*
P2	K	0,069
	P1	0,200
	P3	0,392
P3	K	0,008*
	P1	0,033*
	P2	0,392

* $p < 0,05$.**Tabel 4.** Hasil perhitungan selisih dan persentase penurunan rerata kadar glukosa darah kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan

Paramater	Kelompok	Selisih kadar glukosa darah (mg/dL)	Persentase penurunan kadar glukosa darah*
Kadar glukosa darah puasa	K – P1	67,60	19,98%
	K – P2	138,40	40,90%
	K – P3	199,80	59,04%
Kadar glukosa darah pasca tes toleransi glukosa oral menit ke-60	K – P1	66,60	19,85%
	K – P2	147,20	43,86%
	K – P3	191,20	56,97%
Kadar glukosa darah pasca tes toleransi glukosa oral menit ke-120	K – P1	110,40	31,85%
	K – P2	171,20	49,39%
	K – P3	229,40	66,19%

*dihitung dengan rumus: $((\text{kontrol-perlakuan})/\text{kontrol} \times 100\%)$ **Tabel 5.** Hasil analisis data persentase penurunan kadar glukosa darah

Kadar Glukosa	Nilai p		
	Uji normalitas	Uji homogenitas	Uji hipotesis
Glukosa darah puasa	0,920		
Tes toleransi glukosa oral menit ke-60	0,680	0,962	0,001
Tes toleransi glukosa oral menit ke-120	0,980		
Kelompok		Uji Tukey	
P1	P2	0,008	
	P3	<0,001	
P2	P1	0,008	
	P3	0,027	
P3	P1	<0,001	
	P2	0,027	

DISKUSI

Penelitian ini mengkaji mengenai penggunaan ekstrak etanol daun *S. crispus* terhadap diabetes melitus, mengingat diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang mengalami peningkatan angka prevalensi cukup signifikan setiap tahun berdasarkan

konsensus PERKENI.⁸ Kadar GDP *Rattus norvegicus* kelompok perlakuan didapati lebih rendah daripada kelompok kontrol (K). Hal tersebut disebabkan karena kelompok K hanya mendapatkan larutan NaCMC 0,5% dengan jumlah 1 mL/200gBB/hari, sedangkan kelompok P1-3 yang mendapatkan ekstrak etanol daun *S. Crispus* memiliki rerata GDP yang lebih rendah.

Tabel 4 menunjukkan persentase penurunan kadar GDP kelompok P1-3 bersifat linear, secara berurutan adalah 19,98%, 40,90%, dan 59,04%. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Prince, dkk.¹³ kandungan *rutin* yang merupakan salah satu senyawa dari flavonoid yang terdapat dalam daun *S. crispus* dapat menurunkan kadar glukosa darah signifikan apabila diberikan dalam jumlah 100 mg/kgBB. *Rutin* dalam daun *S. crispus* adalah 8,7 mg/g,¹⁴ sehingga jumlah kandungan *rutin* yang diberikan pada penelitian ini lebih sedikit dibandingkan dengan jumlah *rutin* yang dapat menyebabkan penurunan kadar GDP signifikan.

Penurunan kadar GDP yang tidak signifikan juga dapat terjadi karena durasi penelitian yang cukup singkat, yaitu 21 hari. Hal tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Hana, dkk.¹⁵ yang menyatakan bahwa pemberian kaempferol dapat memperbaiki kadar GDP apabila dilakukan selama 4 minggu. Penelitian yang dilakukan oleh Amalan, dkk.¹² menyatakan bahwa kandungan asam p-kumarat dapat berpengaruh pada kadar GDP dan kadar HbA1c apabila *Rattus norvegicus* mendapatkan ekstrak etanol daun *S. crispus* selama 35-40 hari.

Kadar glukosa darah pasca TTGO menit ke-60 *Rattus norvegicus* yang mendapatkan ekstrak etanol daun *S. crispus* mengalami penurunan. Persentase penurunan kelompok P1-3 secara berurutan adalah sebesar 19,85%, 43,86%, dan 56,97%. Penurunan kadar glukosa darah pasca TTGO menit ke-60 menunjukkan nilai yang tidak signifikan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Paul, dkk.¹⁷ menyatakan bahwa pada awalnya kadar glukosa darah dan kadar insulin *Rattus norvegicus* rendah saat sedang dipuaskan, kemudian setelah diberi larutan glukosa kadar glukosa mengalami peningkatan dan mencapai puncaknya pada menit ke-60.

Sementara itu, hasil uji hipotesis kadar glukosa darah pasca TTGO menit ke-120 menunjukkan nilai yang signifikan ($p=0,031$) (Tabel 2). Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada kadar glukosa darah pasca TTGO menit ke-120 antara kelompok K, P1, P2, dan P3. Persentase penurunan kadar glukosa darah pasca TTGO menit ke-120 kelompok P1, P2, dan P3 secara berurutan adalah 31,85%, 49,39%, 66,19% (Tabel

4). Pada uji *Post Hoc* (Tabel 3), kelompok kontrol dengan kelompok P3 memiliki perbedaan bermakna ($p=0,008$), sehingga dapat disimpulkan bahwa dosis 600 mg/kgBB merupakan dosis yang paling baik pada penurunan kadar glukosa darah pasca TTGO menit ke-120. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Soo, dkk.¹⁸ yang melaporkan bahwa kandungan mirisetin dalam daun *S. crispus* berperan dalam proses inhibisi enzim α -glukosidase pada usus halus *Rattus norvegicus*, sehingga lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa *postprandial*.

Penurunan kadar glukosa pasca TTGO menit ke-120 didukung dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa kandungan *rutin* pada *S. crispus* mempunyai efek inhibisi pada enzim α -amilase dan α -glukosidase.¹⁵⁻¹⁷ Danja, dkk.²² menyatakan bahwa pemberian naringenin dapat menyebabkan proses inhibisi enzim α -glukosidase intestinal, sehingga terjadi penurunan absorpsi karbohidrat dan penurunan kadar glukosa darah *postprandial*. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kumar, dkk.²³ dibuktikan bahwa kandungan alkaloid yang terdapat di dalam daun *S. crispus* merupakan penghambat enzim α -glukosidase, α -amilase, *Dipeptidyl Peptidase-4* (DPP-4), *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1), dan *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP). Kandungan tersebut dapat menurunkan kadar glukosa darah *postprandial*.

SIMPULAN

Pemberian ekstrak etanol daun *S. crispus* lebih baik dalam menurunkan kadar glukosa darah pasca TTGO menit ke-120 dibandingkan kadar GDP dan pasca TTGO menit ke-60 dengan penurunan tertinggi pada pemberian dosis 600 mg/kgBB/oral/hari (kelompok P3) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian dengan durasi perlakuan lebih panjang disarankan agar dapat menilai penurunan kadar glukosa darah yang terjadi pada *Rattus norvegicus* secara lebih optimal. Selain itu, diperlukan pula penelitian lebih lanjut mengenai efek pemberian ekstrak etanol daun *S. crispus* terhadap kadar insulin dan regenerasi sel β pankreas.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO). Diabetes [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2 March 2021]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. International Diabetes Federation. Demographic and geographic outline [Internet]. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019 [cited 2 March 2021]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>
3. Ermita I, Ibrahim I, Djauhari WM, Antonia T. Buku ajar fisiologi kedokteran, edisi revisi berwarna ke-12. Singapura: Elsevier; 2011. hal.892-93.
4. International Diabetes Federation. International diabetes federation diabetes atlas, ed.9 [Internet]. Brussels, Belgium:

- International Diabetes Federation; 2019 [cited 2 March 2021]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/>
5. Fadzelly ABM, Asmah R, Fauziah O. Effects of *Strobilanthes crispus* tea aqueous extracts on glucose and lipid profile in normal and streptozotocin-induced hyperglycemic rats. *Plant Foods Hum Nutr*. 2006;61(1):7-12.
6. Nurraihana H, Norfarizan-Hanoon NA. Phytochemistry, pharmacology and toxicology properties of *Strobilanthes crispus*. *Int Food Res J*. 2013;20(5):2045-56.
7. Aba PE, Asuzu IU. Glycosylated haemoglobin values of alloxan-induced diabetic rats treated with graded doses of *cussonia arborea* extract. *J Appl Anim Res*. 2018;46(1):1478-82.
8. Nurhidayah K, Fadraersada J, Rijai L. Potensi ekstrak daun keji beling (*Strobilanthes crispus*) sebagai penurun kadar glukosa darah: uji in vivo pada tikus putih (*Rattus norvegicus*). *Prosiding Seminar Nasional Kefarmasian Ke-2*; 24-25 Oktober 2015; Samarinda. hal.44-9.
9. Lim KT, Lim V, Chin JH. Subacute oral toxicity study of ethanolic leaves extracts of *Strobilanthes crispus* in rats. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2(12):948-52.
10. Chaimum-Aom N, Chomko S, Talubmook C. Toxicology and oral glucose tolerance test (OGTT) of Thai medicinal plant used for diabetes control, *Phyllanthus acidus* L. (EUPHORBIACEAE). *Pharmacogn J*. 2017;9(1):58-61.
11. Cheng KC, Li Y, Cheng JT. Limitations of oral glucose tolerance test in animal studies. 2018;2018(1):1-2.
12. Sary EW, Maulida R. Pengaruh pemberian rebusan labu siam (*Sechium Edule*) terhadap penurunan kadar gula darah pada penderita diabetes melitus tipe II di wilayah kerja. *Glob Heal Sci*. 2019;4(4):226-33.
13. Vinayagam R, Xu B. Antidiabetic properties of dietary flavonoids: A cellular mechanism review. *Nutr Metab (Lond)*. 2015;12:60.
14. Ng MG, Ng CH, Ng KY, Chye SM, Ling APK, Koh RY. Review anticancer properties of *strobilanthes crispus*: A review. *Processes*. 2021;9(8):1370.
15. Alkhalidy H, Moore W, Wang Y, Luo J, McMillan RP, Zhen W, et al. The flavonoid kaempferol ameliorates streptozotocin-induced diabetes by suppressing hepatic glucose production. *Molecules*. 2018;23(9):2338.
16. Amalan V, Vijayakumar N. Antihyperglycemic effect of p-Coumaric acid on Streptozotocin induced diabetic rats. *Biochemistry*. 2015;5(1):10-3.
17. Ernsberger PJR. The glucose tolerance test as a laboratory tool with clinical implications [Internet]. *Glucose Tolerance*. InTech; 2012. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/54785>
18. Kang SJ, Park JHY, Choi HN, Kim JI. α -glucosidase inhibitory activities of myricetin in animal models of diabetes mellitus. *Food Sci Biotechnol*. 2015;24(5):1897-900.
19. Dubey S, Ganeshpurkar A, Ganeshpurkar A, Bansal D, Dubey N. Glycolytic enzyme inhibitory and antiglycation potential of rutin. *Futur J Pharm Sci*. 2017;3(2):158-62.
20. Kajaria D, Tiwari S, Tripathi J, Tripathi Y, Ranjana. In-vitro α amylase and glycosidase inhibitory effect of ethanolic extract of antiasthmatic drug - Shirishadi. *J Adv Pharm Technol Res*. 2013;4(4):206-9.
21. Mwakalukwa R, Amen Y, Nagata M, Shimizu K. Postprandial hyperglycemia lowering effect of the isolated compounds from olive mill wastes - An inhibitory activity and kinetics studies on α -glucosidase and α -amylase enzymes. *ACS Omega*. 2020;5(32):20070-9.
22. Hartogh DJD, Tsiani E. Antidiabetic properties of naringenin: A citrus fruit polyphenol. *Biomolecules*. 2019;9(3):99.
23. Kumar A, Aswal S, Semwal RB, Chauhan A, Joshi SK, Semwal DK. Role of plant-derived alkaloids against diabetes and diabetes-related complications: a mechanism-based approach. *Phytochem Rev*. 2019;18(5):1277-98.

3-31-2023

Gambaran Risiko Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) pada Penyintas COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Andalas

Sri Wahyuni

Andalas University, sriwahyuniayuk@gmail.com

Arina Widya Murni

Andalas University, arina_widya_murni@yahoo.com

Beni Indra

Andalas University

Rini Gusya Liza

Andalas University

Isnindiah Koerniati

Andalas University

See next page for additional authors

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Wahyuni, Sri; Widya Murni, Arina; Indra, Beni; Gusya Liza, Rini; Koerniati, Isnindiah; and Sauma, Eldi (2023) "Gambaran Risiko Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) pada Penyintas COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Andalas," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 1, Article 7.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i1.1032

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

Gambaran Risiko Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) pada Penyintas COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Andalas

Authors

Sri Wahyuni, Arina Widya Murni, Beni Indra, Rini Gusya Liza, Isnindiah Koerniati, and Eldi Sauma

Gambaran Risiko *Post-Traumatic Stress Disorder* (PTSD) pada Penyintas COVID-19 di Rumah Sakit Universitas Andalas

Risk Assessment of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) in COVID-19 Survivors at Andalas University Hospital

Sri Wahyuni¹, Arina Widya Murni², Beni Indra², Rini Gusya Liza³, Isnindiah Koerniati⁴, Eldi Sauma⁵

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

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

⁴Departemen Kesehatan Gigi dan Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Andalas, Indonesia

⁵Departemen Ilmu Kesehatan Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Indonesia

Korespondensi:

Arina Widya Murni, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Email: arina_widya_murni@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Pandemi COVID-19 membawa dampak negatif dalam kehidupan dimana penderita dapat mengalami masalah emosional seperti putus asa, kesedihan yang mendalam, ketidakberdayaan, kecemasan, dan gejala depresi. Khususnya pada penyintas COVID-19 rawat inap ditemukan gejala sisa berupa kecemasan, depresi, dan *Post-traumatic Stress Disorder* (PTSD). Kondisi PTSD yang dialami oleh penyintas COVID-19 akan memengaruhi kualitas hidup penderita selanjutnya. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran risiko PTSD pada penyintas COVID-19 yang pernah dirawat inap di Rumah Sakit Universitas Andalas.

Metode. Studi deskriptif dengan desain *cross-sectional* dilakukan pada penyintas COVID-19 berusia ≥ 15 tahun yang pernah dirawat inap di Rumah Sakit Universitas Andalas yang dipilih dengan metode *total sampling*. Kriteria inklusi sampel yaitu memiliki gejala klinis sedang, berat, atau kritis saat terinfeksi COVID-19, sudah 6 bulan atau lebih keluar dari Rumah Sakit Universitas Andalas, dan bersedia menjadi partisipan dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Sampel yang telah memenuhi kriteria kemudian mengisi kuesioner PCL-5 (PTSD Checklist for DSM) versi Bahasa Indonesia yang sudah diuji validitas dan reliabilitasnya. Responden dikategorikan memiliki risiko PTSD apabila hasil kuesioner menunjukkan skor ≥ 23 . Data yang terkumpul selanjutnya dianalisis univariat.

Hasil. Dari total 75 responden, ditemukan sebanyak 9,3% (7) responden berpotensi atau berisiko PTSD. Responden yang berpotensi PTSD didominasi oleh perempuan dan seluruhnya mengalami keempat gejala PTSD (*intrusion/re-experiencing*, *avoidance*, *negative alterations in cognition and mood*, dan *hyperarousal*). Pemicu terbanyak yang menyebabkan timbulnya PTSD pada responden adalah adanya pengalaman kejadian traumatis yang mengancam jiwa yang telah dilalui sebelumnya (71,43%). Sedangkan, gejala klinis COVID-19 yang terbanyak pada kelompok berisiko PTSD adalah gejala klinis berat (71,43%).

Kesimpulan. Penyintas COVID-19 yang berisiko mengalami PTSD terutama pada penderita perempuan dengan gejala klinis berat, dengan empat gejala PTSD, serta memiliki pengalaman traumatis yang mengancam jiwa saat dirawat karena COVID-19.

Kata Kunci: Penyintas COVID-19, rawat inap, risiko PTSD

ABSTRACT

Introduction. The COVID-19 pandemic has a negative impact on life where sufferers can experience emotional problems such as despair, deep sadness, helplessness, anxiety, and depressive symptoms. Especially in hospitalized COVID-19 survivors, there are sequelae in the form of anxiety, depression, and *Post-traumatic Stress Disorder* (PTSD). PTSD experienced by COVID-19 survivors will affect the patient's quality of life in the future. This study aimed to assess the risk of PTSD in COVID-19 survivors who had been hospitalized at Andalas University Hospital.

Methods. A cross-sectional descriptive study was conducted among COVID-19 survivors aged ≥ 15 years who had been hospitalized at Andalas University Hospital. Samples were selected by using total sampling method with inclusion criteria included experiencing mild, severe, or critical clinical symptoms during COVID-19 infection, being discharged from Andalas University Hospital for six months or more, and willing to participate in the study by signing an informed consent. Samples who have met the inclusion criteria completed the Bahasa Indonesia version of PCL-5 (PTSD Checklist for DSM-5) questionnaire which has been tested for its validity and reliability. Respondents were categorized as having PTSD risk if the questionnaire

results showed a score of ≥ 23 . The collected data were subsequently analyzed using univariate analysis.

Results. A total of 75 respondents were included in the study, of which 9.3% (7) were found to be potentially or at risk of PTSD. The group of respondents who were at risk of PTSD was mostly comprised of females, and all of them experienced the four PTSD symptoms (intrusion/re-experiencing, avoidance, negative alterations in cognition and mood, and hyperarousal). The most common trigger that causes PTSD among respondents was the experience of a previous life-threatening traumatic event (71.43%). In addition, the most frequent clinical symptoms of COVID-19 in the PTSD risk group were severe clinical symptoms (71.43%).

Conclusions. COVID-19 survivors who have the potential to experience PTSD are predominantly female survivors with severe clinical symptoms, experiencing all four PTSD symptoms, and having a traumatic life-threatening experience during COVID-19 hospitalization.

Keywords: COVID-19 survivors, hospitalization, risk of PTSD

PENDAHULUAN

Pandemi COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) yang diakibatkan oleh virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2*) telah menyebabkan peningkatan krisis morbiditas dan mortalitas.¹ Hingga saat ini, COVID-19 telah menyebar hampir di seluruh dunia.² Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) per 6 Maret 2022, jumlah kasus terkonfirmasi COVID-19 mencapai 443,9 juta dengan tingkat kematian mencapai 1,4% secara global.³ Di Indonesia, Kasus COVID-19 pertama kali terkonfirmasi pada Maret 2020.⁴ Sementara di Provinsi Sumatera Barat, hingga 10 Maret 2022 kasus COVID-19 terkonfirmasi sebanyak 101.770 kasus yang sebagian di antaranya dirawat di Rumah Sakit Universitas Andalas sebagai salah satu rumah sakit rujukan COVID-19 di Sumatera Barat.^{5,6}

Pandemi COVID-19 dapat menimbulkan dampak negatif terhadap permasalahan kesehatan mental masyarakat, seperti kecemasan berlebihan hingga trauma.⁷ Umumnya pasien COVID-19 akan mengalami berbagai masalah emosional, khususnya kecemasan, depresi, dan gejala pasca-trauma.^{8,9} Penelitian Mazza MG, dkk.¹⁰ yang dilakukan pada 402 orang penyintas COVID-19 mendapati sebanyak 28% subjek mengalami *Post-Traumatic Stress Disorder* (PTSD), 31% mengalami depresi, 42% mengalami ansietas, 20% mengalami gejala *Obsessive Compulsive Disorder* (OCD), dan 40% mengalami insomnia.

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) merupakan suatu sindrom yang timbul akibat mendengar, melihat, ataupun terlibat dalam suatu peristiwa traumatis yang sangat ekstrem.¹¹ Pandemi COVID-19 dinilai sangat berhubungan dengan timbulnya masalah PTSD.¹² Penelitian Xiong, dkk.¹³ yang menilai adanya kemungkinan PTSD pada petugas kesehatan yang sudah sembuh dari COVID-19 melaporkan beberapa gejala umum PTSD yang dialami oleh petugas kesehatan tersebut. Gejala umum tersebut antara lain merasa emosional saat mengingat kejadian, berusaha untuk tidak membicarakan atau mengingat kejadian tersebut, dan sulit berkonsentrasi.

Sedangkan, gejala yang kurang umum yang ditemukan antara lain sering mengalami mimpi buruk tentang peristiwa tersebut, tiba-tiba merasa mengalami kejadian tersebut kembali, tidak bisa mengingat bagian penting dari kejadian tersebut, dan sering merasakan kecemasan berlebihan.¹³

Penyintas COVID-19 yang menjalani rawat inap saat terinfeksi memiliki potensi tinggi terkena masalah kesehatan mental, salah satunya PTSD yang menjadi salah satu masalah yang sering terjadi.¹⁴ Hal tersebut dapat dipengaruhi oleh tingkat keparahan gejala yang dialami oleh penyintas selama terinfeksi COVID-19 yang pada akhirnya dapat menimbulkan trauma.¹⁵ Trauma yang dialami penyintas COVID-19 dapat dikelompokkan menjadi tiga kategori. Pertama, disebabkan oleh kejadian langsung yang dialami oleh pasien saat terinfeksi COVID-19, seperti sesak nafas, penurunan kesadaran, dan keadaan lain yang mengancam jiwa pasien. Kedua, disebabkan oleh kesaksian pasien lain pada saat menderita dan berjuang melawan kematian saat terinfeksi COVID-19 yang berdampak langsung menimbulkan rasa cemas berlebihan pada pasien lain. Ketiga, disebabkan oleh sebagian pasien yang sudah sembuh dari COVID-19 dikucilkan dalam masyarakat.¹⁶

Gunnar, dkk.¹⁷ telah melakukan penelitian tentang prevalensi dan faktor risiko dari kejadian PTSD pada pasien COVID-19 rawat inap dan rawat jalan. Penelitian tersebut mendapati persentase kemungkinan terjadinya PTSD pada pasien COVID-19 rawat inap sebesar 9,5% dan pada pasien rawat jalan sebesar 7,0%. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada penyintas COVID-19 rawat inap memiliki potensi tinggi untuk terjadi PTSD dengan faktor risiko yaitu mengalami dispnea saat terinfeksi COVID-19 dan berjenis kelamin perempuan.

Salah satu dampak PTSD adalah timbulnya gangguan fungsi kerja dan keefektifan dalam hidup. Sehingga, hal tersebut akan mengakibatkan penurunan kualitas hidup penderita.¹⁸⁻²⁰ Dengan demikian, deteksi dini untuk mencegah kemungkinan terjadinya PTSD pada penyintas

COVID-19 dinilai penting untuk dilakukan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran risiko kejadian PTSD pada penyintas COVID-19 yang pernah dirawat inap di Rumah Sakit Universitas Andalas sehingga ke depannya dapat dilakukan antisipasi dan langkah manajemen risiko tersebut.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain *cross-sectional* pada penyintas COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Universitas Andalas, Sumatera Barat. Data yang dikumpulkan mencakup data primer dan sekunder. Data primer didapatkan dari kuesioner *PTSD Checklist for DSM-5* (PCL-5) yang telah dibagikan secara *online* kepada penyintas COVID-19 rawat inap yang sudah keluar dari rumah sakit sejak 6 bulan atau lebih dengan gejala klinis COVID-19 sedang sampai kritis. Kuesioner tersebut diisi langsung secara *online* oleh responden. Kuesioner PCL-5 yang digunakan dalam penelitian ini telah diterjemahkan ke dalam Bahasa Indonesia dan teruji valid dan reliabel untuk menilai kecenderungan PTSD pada penyintas COVID-19.²¹ Responden dikategorikan memiliki risiko PTSD apabila hasil pengisian kuesioner menunjukkan skor ≥ 23 dan tanpa risiko PTSD bila skor 0-22. Data sekunder didapatkan dari rekam medis penyintas COVID-19 rawat inap di Rumah Sakit Universitas Andalas periode April 2020 sampai Januari 2022.

Sampel dipilih dengan metode *total sampling* dengan kriteria inklusi yaitu penyintas COVID-19 berusia ≥ 15 tahun yang dirawat inap saat terinfeksi COVID-19, memiliki gejala klinis sedang, berat, atau kritis saat terinfeksi COVID-19, sudah 6 bulan atau lebih keluar dari Rumah Sakit Universitas Andalas, dan bersedia menjadi partisipan dalam penelitian. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang masih dirawat inap di Rumah Sakit Universitas Andalas dan belum dinyatakan sembuh, dan penyintas COVID-19 yang tidak dapat dihubungi. Setelah data terkumpul, selanjutnya dilakukan analisis univariat dengan menggunakan SPSS versi 15.0. Data yang dilihat dalam penelitian ini berupa data karakteristik responden, seperti jenis kelamin, usia, pendidikan, pekerjaan, dan adanya riwayat gangguan jiwa sebelumnya. Selain itu, dilihat pula gambaran distribusi gejala PTSD, pemicu PTSD, dan gejala klinis COVID-19 pada responden. Penelitian ini dilakukan setelah memperoleh surat persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan nomor 751/UN.16.2/KEP-FK/2022.

HASIL

Dari 121 penyintas COVID-19 yang pernah dirawat inap di Rumah Sakit Universitas Andalas, hanya 75 responden yang memenuhi kriteria inklusi dan dijadikan subjek dalam penelitian ini. Dari total 75 responden tersebut, didapatkan penyintas COVID-19 rawat inap yang berpotensi PTSD lebih sedikit dibandingkan responden tidak PTSD, yaitu sebanyak 7 (9,3%) responden dengan rentang usia terbanyak pada umur 15-24 tahun dan sebagian besar berjenis kelamin perempuan. Jika dilihat dari segi pendidikan, responden terbanyak yang berpotensi PTSD adalah responden tamat SLTA/MA. Sedangkan dari segi pekerjaan, responden terbanyak yang berpotensi PTSD adalah mahasiswa.

Pada responden dengan potensi PTSD seluruhnya mengalami keempat gejala PTSD (Tabel 2). Berdasarkan pemicu PTSD, didapatkan pemicu terbanyak adalah adanya pengalaman mengancam jiwa saat terinfeksi COVID-19. Sedangkan, dilihat dari gejala klinisnya didapatkan, responden potensi PTSD mayoritas mengalami gejala klinis COVID-19 berat (Tabel 3).

Tabel 1. Karakteristik responden berdasarkan kelompok potensi dan tanpa potensi PTSD

Karakteristik	Tidak PTSD (n=68)	Potensi PTSD (n=7)
Jenis kelamin		
Laki-laki, n (%)	31 (45,59)	2 (28,57)
Perempuan, n (%)	37 (54,41)	5 (71,43)
Usia		
≥ 15 -24 tahun, n (%)	17 (25)	5 (71,43)
>24-34 tahun, n (%)	15 (22,06)	1 (14,28)
>34-44 tahun, n (%)	11 (16,17)	-
>44-54 tahun, n (%)	9 (13,24)	1 (14,28)
>54-64 tahun, n (%)	16 (23,53)	-
Pendidikan		
Tamat SLTP/MTS	1 (1,47)	-
Tamat SLTA/MA	28 (41,12)	6 (85,71)
Tamat D1/D2/D3/PT	39 (57,35)	1 (14,23)
Pekerjaan		
Mahasiswa, n (%)	20 (29,41)	5 (71,43)
PNS/TNI/Polri/BUMN/BUMD, n (%)	17 (25)	1 (14,29)
Pegawai swasta, n (%)	10 (14,71)	-
Wiraswasta, n (%)	1 (1,47)	-
Pedagang, n (%)	1 (1,47)	-
Pensiunan, n (%)	5 (7,35)	-
Dokter, n (%)	3 (4,41)	1 (14,29)
Ibu rumah tangga, n (%)	11 (16,12)	-
Riwayat gangguan jiwa		
Ada	-	1 (14,29)
Tidak ada	68 (100)	6 (85,71)

Tabel 2. Gambaran gejala PTSD dan pemicu PTSD pada penyintas COVID-19 rawat inap

Karakteristik	Tidak PTSD (n=68)	Potensi PTSD (n=7)
Gejala PTSD		
<i>Intrusion/re-experiencing</i>		
Ya, n (%)	26 (38,24)	7 (100)
Tidak, n (%)	42 (61,76)	-
<i>Avoidance</i>		
Ya, n (%)	19 (27,94)	7 (100)
Tidak, n (%)	49 (72,06)	-
<i>Negative alterations in cognition and mood</i>		
Ya, n (%)	12 (17,65)	7 (100)
Tidak, n (%)	56 (82,35)	-
<i>Hyperarousal</i>		
Ya, n (%)	21 (30,88)	7 (100)
Tidak, n (%)	57 (83,82)	-
Pemicu PTSD		
Mengalami kejadian traumatis		
Ya, n (%)	30 (44,12)	5 (71,43)
Tidak, n (%)	38 (55,88)	2 (28,57)
Mendengar berita tentang COVID-19		
Ya, n (%)	23 (33,82)	4 (57,14)
Tidak, n (%)	45 (66,18)	3 (42,86)
Isolasi sosial di masyarakat		
Ya, n (%)	15 (22,06)	3 (42,86)
Tidak, n (%)	53 (77,94)	4 (57,14)

Tabel 3. Gambaran distribusi dan frekuensi potensi kejadian PTSD pada responden berdasarkan gejala klinis

Gejala klinis	Tidak PTSD (n=68)	Potensi PTSD (n=7)
Sedang, n (%)	62 (91,18)	2 (28,57)
Berat, n (%)	6 (8,82)	5 (71,43)

DISKUSI

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah penyintas COVID-19 rawat inap yang tidak PTSD lebih banyak dibandingkan yang berpotensi PTSD. Hasil ini sejalan dengan penelitian Tarsitani, dkk.¹⁵ pada tahun 2021 yang menjelaskan bahwa penyintas COVID-19 rawat inap yang berpotensi mengalami PTSD lebih sedikit jika dibandingkan dengan yang tidak mengalami PTSD, yaitu 10,4% banding 89,6%. Penelitian lain yang juga sejalan ditunjukkan oleh Huang, dkk.²² yang mendapatkan hasil bahwa penyintas COVID-19 rawat inap berpotensi PTSD (11,15%) lebih sedikit dibanding yang tidak PTSD (89,85%). Hal ini dinilai berhubungan dengan beratnya penyakit yang diderita saat terinfeksi dan perawatan intensif yang didapatkan oleh penyintas COVID-19 selama dirawat di rumah sakit. Penyintas COVID-19 dengan gejala klinis yang lebih berat dinilai lebih berisiko mengalami PTSD.¹⁵

Angka potensi PTSD pada responden perempuan lebih tinggi dibanding laki-laki. Hasil yang sama juga ditemukan dalam penelitian Aulia, dkk.²³ yang menjelaskan bahwa responden penelitian yang berpotensi lebih banyak mengalami PTSD adalah responden perempuan (53,3%) dibanding responden laki-laki (46,7%). Hal tersebut dapat dipengaruhi salah satunya oleh rendahnya sintesis hormon serotonin yang terdapat pada perempuan. Rendahnya sintesis hormon serotonin dapat meningkatkan risiko untuk mengalami stres sampai depresi. Berdasarkan hasil penelitian oleh Tang, dkk.²⁴ tahun 2017, didapatkan bahwa responden perempuan memiliki sensitivitas terhadap ancaman, hormon stres, dan sering mengartikan suatu kejadian yang sedang dihadapi sebagai suatu hal yang buruk. Hal tersebut mengakibatkan responden perempuan tidak dapat menggunakan metode koping yang efektif.

Pada penelitian ini didapatkan responden yang berpotensi mengalami kejadian PTSD terbanyak pada rentang usia ≥ 15 -24 tahun, yaitu sebanyak 71,43%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Prakash, dkk.²⁵ tahun 2018 yang menunjukkan bahwa usia kurang dari 30 tahun lebih berisiko untuk mengalami PTSD dibanding usia lebih dari 30 tahun. Hal ini berhubungan dengan tingkat kedewasaan atau proses maturitas seseorang yang memengaruhi cara berpikir seseorang. Semakin bertambah usia seseorang, maka akan cenderung semakin matang jiwanya, kedewasaan yang semakin meningkat, dan lebih mampu dalam melaksanakan tugasnya dengan baik, serta memiliki kemampuan dalam memecahkan suatu permasalahan juga akan lebih mudah.²⁶

Pada karakteristik pendidikan, responden penelitian yang berpotensi PTSD terbanyak memiliki tingkat pendidikan tamat SLTA/MA (85,71%) dibanding D1/D2/D3/PT (14,3%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Sugeng, dkk.²⁶ yang menjelaskan bahwa PTSD lebih dominan terjadi pada responden dengan tingkat pendidikan terakhir yang lebih rendah. Semakin tinggi pendidikan dari seseorang, maka akan semakin tinggi pengetahuan dan keterampilan yang dimiliki. Oleh karena itu, diharapkan daya pikir dan nalar yang dimilikinya juga semakin bertambah sehingga kemampuan adaptasi dan pemecahan masalah akan lebih baik.²⁶

Sebagian besar responden penelitian ini yang berpotensi mengalami PTSD berasal dari kelompok mahasiswa, yaitu sebanyak 71,43%. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Wathélet, dkk.²⁷ tahun 2021 yang melaporkan bahwa mahasiswa rentan untuk terkena PTSD. Hal ini dipengaruhi oleh adanya adaptasi baru dalam kehidupan mahasiswa, seperti perubahan

metode pembelajaran menjadi *online*. Keadaan tersebut dinilai lebih rumit dan memicu timbulnya efek psikologis negatif.²⁸ Selain itu, stresor lain yang dapat memicu timbulnya beban psikologis pada mahasiswa antara lain adanya ancaman kesehatan, terhambatnya aktivitas sehari-hari, adanya ketidakstabilan perekonomian keluarga, dan kehilangan orang terdekat yang pada akhirnya dapat memicu timbulnya PTSD pada mahasiswa.^{29–32}

Hasil penelitian ini juga mendapatkan bahwa PTSD dapat berkomorbid dengan gangguan jiwa lainnya. Berdasarkan hasil penelitian ini, didapatkan bahwa 14,29% responden yang berpotensi PTSD memiliki riwayat gangguan jiwa sebelumnya (Tabel 1). Hal yang sama juga dilaporkan pada penelitian Chen, dkk.³³ bahwa PTSD sering berkomorbid dengan gangguan jiwa lainnya, khususnya depresi. Biasanya kedua gejala PTSD dan depresi ditemukan pada individu yang sudah pernah mengalami peristiwa traumatis sebelumnya. Hal yang dinilai menjadi penyebab munculnya gejala tersebut adalah adanya perasaan sedih dan gelisah terus menerus setelah trauma.

Tabel 2 memperlihatkan bahwa responden yang berpotensi PTSD mengalami empat kelompok gejala klinis PTSD. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Rajkumari, dkk.³⁴ pada tahun 2022 yang menunjukkan bahwa 23 responden berpotensi PTSD dan mengalami keempat kelompok gejala PTSD. Gejala PTSD yang dialami oleh responden ini dinilai disebabkan oleh reaksi dari pengalaman traumatis yang dialami saat terinfeksi COVID-19 dan kesaksian melihat orang lain menghadapi kejadian traumatis saat terinfeksi COVID-19. Kondisi tersebut membuat beban psikologis penderita tersebut semakin meningkat dan memicu timbulnya gejala PTSD.¹⁶

Pada penelitian ini didapati bahwa pemicu timbulnya potensi kejadian PTSD terbanyak pada responden adalah adanya pengalaman kejadian traumatis yang mengancam jiwa saat terinfeksi COVID-19. Hasil yang sama juga didapatkan dalam penelitian yang dilakukan oleh Nagarajan, dkk.³⁵ pada tahun 2022 yang memaparkan bahwa peristiwa traumatis yang dialami saat terinfeksi COVID-19 dapat menimbulkan adanya trauma psikologis. Trauma psikologis ini akan mengganggu aktivitas sehari-hari dan menimbulkan berbagai gejala, seperti gejala PTSD.

Penelitian ini juga mendapati bahwa penyintas COVID-19 yang sebelumnya mengalami infeksi COVID-19 yang berat berisiko tinggi untuk mengalami PTSD. Hasil yang sama juga ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh Nagarajan, dkk.³⁵ yang menyatakan bahwa penyintas COVID-19 dengan gejala klinis berat berisiko

tinggi untuk terkena PTSD. Kondisi PTSD tersebut muncul setelah responden melewati kejadian yang mengancam jiwa saat terinfeksi COVID-19. Selain itu, pada penelitian yang dilakukan oleh Wesemann, dkk.³⁶ tahun 2020 juga ditemukan hasil yang sama, yaitu sebanyak 42,1% penyintas COVID-19 rawat inap yang sebelumnya mengalami gejala klinis yang berat berisiko mengalami PTSD. Risiko ini semakin meningkat karena adanya pengaruh pengalaman gagal napas, batuk kering yang parah, dan rawatan ICU yang dialami oleh penyintas COVID-19 sebelumnya. Sehingga, hal tersebut membuat beban trauma psikologis semakin bertambah dan memengaruhi kejiwaan penyintas COVID-19 tersebut.³⁷

SIMPULAN

Pada penyintas COVID-19 yang dirawat inap di RS Universitas Andalas, ditemukan sebanyak 9,3% responden yang memiliki risiko PTSD yang mayoritas berjenis kelamin perempuan, mengalami keempat gejala PTSD selama hidupnya, memiliki pengalaman traumatis yang mengancam jiwa saat dirawat karena COVID-19, dan memiliki gejala klinis yang berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Helle KB, Sadiku A, Zelleke GM, Ibrahim TB, Bouba A, Obama HCT, et al. Is increased mortality by multiple exposures to COVID-19 an overseen factor when aiming for herd immunity? *PLoS One*. 2021;16(7 July):1–21.
2. Levani Y, Prastya AD, Mawaddatunnadila S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): patogenesis, manifestasi klinis dan pilihan terapi. *J Kedokt dan Kesehat*. 2021;17(1):44–57.
3. World Health Organization (WHO). COVID-19 weekly epidemiological update [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [accessed March 2022]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8-march-2022>
4. World Health Organization (WHO). Mental health and psychosocial considerations during COVID-19 outbreak [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [accessed January 2022]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/mental-health-considerations.pdf>
5. Chairani I. Dampak pandemi COVID-19 dalam perspektif gender di Indonesia. *J Kependud Indones*. 2020;2902:39.
6. Rumah Sakit Universitas Andalas. Rumah sakit unand aktifkan ruang isolasi COVID-19 [Internet]. Padang: Rumah Sakit Universitas Andalas; 2020 [accessed January 2022]. Available from: <http://rsp.unand.ac.id/artikel/rumah-sakit-unand-aktifkan-ruang-isolasi-covid-19>
7. Nasrullah, Sulaiman L. Analisis pengaruh COVID-19 terhadap kesehatan mental masyarakat di Indonesia. *Media Kesehat Masy Indones*. 2021;20(3):206–11.
8. Liang T. Buku pegangan pencegahan dan penatalaksanaan COVID-19. Hangzhou: Zhejiang University School of Medicine; 2020.
9. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM*. 2021;114(2):95–8.
10. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594–600.
11. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & sadock's synopsis of psychiatry behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th ed. New York: Wolters Kluwer; 2015.

12. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD, Bernabei R, Landi F, Sani G. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5):567.
13. Xiong LJ, Zhong BL, Cao XJ, Xiong HG, Huang M, Ding J, et al. Possible posttraumatic stress disorder in Chinese frontline healthcare workers who survived COVID-19 6 months after the COVID-19 outbreak: prevalence, correlates, and symptoms. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):1–6.
14. Liu D, Baumeister RF, Veilleux JC, Chen C, Liu W, Yue Y, et al. Risk factors associated with mental illness in hospital discharged patients infected with COVID-19 in wuhan, china. *Psychiatry Res*. 2020;292:113297.
15. Tarsitani L, Vassalini P, Koukopoulos A, Borrazzo C, Alessi F, Di Nicolantonio C, et al. Post-traumatic stress disorder among COVID-19 survivors at 3-month follow-up after hospital discharge. *J Gen Intern Med*. 2021;36(6):1702–7.
16. Xiao S, Luo D, Xiao Y. Survivors of COVID-19 are at high risk of posttraumatic stress disorder. *Glob Heal Res Policy*. 2020;5(1):29.
17. Einvik G, Dammen T, Ghanima W, Heir T, Stavem K. Prevalence and risk factors for post-traumatic stress in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1–12.
18. Sareen J. Posttraumatic stress disorder in adults: impact, comorbidity, risk factors, and treatment. 2014;59(9):460–7.
19. Endiyono, Hidayah NI. Gambaran post-traumatic stress disorder korban bencana tanah longsor di dusun jemblung kabupaten banjarNEGARA. *MEDISAINS J Ilm Ilmu-ilmu Kesehat*. 2018;16(3):127–31.
20. Giacco D, Matanov A, Priebe S. Symptoms and subjective quality of life in post-traumatic stress disorder: a longitudinal study. *PLoS One*. 2013;8(4):e60991.
21. Junaedi MY, Wirasto RT. Uji validitas dan reliabilitas instrumen posttraumatic stress disorder checklist for DSM-V (PCL-5) versi Indonesia pada penyintas COVID-19 di Yogyakarta [Tesis]. Yogyakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2021.
22. Huang L, Xu X, Zhang L, Zheng D, Liu Y, Feng B, et al. Post-traumatic stress disorder symptoms and quality of life of COVID-19 survivors at 6-month follow-up: a cross-sectional observational study. *Front Psychiatry*. 2022;12:782478.
23. Amini AS, Arsy GR. Gambaran post traumatic stress disorder (PTSD) pada lansia pasca positif COVID-19. *Nurs Inf J*. 2022;2(1):34–40.
24. Tang B, Deng Q, Glik D, Dong J, Zhang L. A meta-analysis of risk factors for post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults and children after earthquakes. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(12):1–20.
25. Thapa P, Acharya L, Bhatta BD, Paneru SB, Khattri JB, Chakraborty PK, et al. Anxiety, depression and post-traumatic stress disorder after earthquake. *J Nepal Health Res Counc*. 2018;16(1):53–7.
26. Sugeng SU, Hadi HT, Nataprawira RK. gambaran tingkat stres dan daya tahan terhadap stres perawat instalasi perawatan intensif di Rumah Sakit Immanuel Bandung. *J Fak Kedokt Univ Kristen Maranatha*. 2015;2015:1–10.
27. Wathélet M, Fovet T, Jousset A, Duhem S, Habran E, Horn M, et al. Prevalence of and factors associated with post-traumatic stress disorder among French university students 1 month after the COVID-19 lockdown. *Transl Psychiatry [Internet]*. 2021;11(1):327.
28. PragholaPati A. COVID-19 impact on students. *OSF*. 2020;2020:1–6.
29. Dewart G, Corcoran L, Thirsk L, Petrovic K. Nursing education in a pandemic: Academic challenges in response to COVID-19. *Nurse Educ Today*. 2020;92:104471.
30. Huang L, Lei W, Xu F, Liu H, Yu L. Emotional responses and coping strategies in nurses and nursing students during Covid-19 outbreak: A comparative study. *PLoS One*. 2020;15:1–12.
31. Clemente-Suárez VJ, Dalamitros AA, Beltran-Velasco AI, Mielgo-Ayuso J, Tornero-Aguilera JF. Social and psychophysiological consequences of the COVID-19 pandemic: an extensive literature review. *Front Psychol*. 2020;11:1–15.
32. Sirrine EH, Kliner O, Gollery TJ. College student experiences of grief and loss amid the COVID-19 global pandemic. *Omega: J Death Dying*. 2021;2021:1–20.
33. Chen S, Bi K, Lyu S, Sun P, Bonanno GA. Depression and PTSD in the aftermath of strict COVID-19 lockdowns: a cross-sectional and longitudinal network analysis. *Eur J Psychotraumatol*. 2022;13(2):2115635.
34. Rajkumari B, Akham N, Konjengbam O, Pangambam A, Ningthoujam S. Post-traumatic stress disorder among COVID-19 survivors in Manipur: A cross-sectional study. *Fam Med Prim Care Rev*. 2022;11:2139.
35. Nagarajan R, Krishnamoorthy Y, Basavarachar V, Dakshinamoorthy R. Prevalence of post-traumatic stress disorder among survivors of severe COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;299:52–9.
36. Wesemann U, Hadjamu N, Willmund G, Dolff S, Vonderlin N, Wakili R, et al. Influence of COVID-19 on general stress and posttraumatic stress symptoms among hospitalized high-risk patients. *Psychol Med*. 2022;52(7):1399–400.
37. Badenoch J, Cross B, Hafeez D, Song J, Watson C, Butler M, dkk. Post-traumatic symptoms after COVID-19 may (or may not) reflect disease severity. *Psychol Med*. 2020;52(7):1–2.

3-31-2023

Vaksinasi Influenza sebagai Prediktor Terjadinya Kejadian Rawat Inap Akibat Kejadian Kardiovaskular pada Pasien dengan Riwayat Penyakit Jantung Koroner: Suatu Laporan Kasus Berbasis Bukti

Sukamto Koesnoe

Universitas Indonesia, sukamtokoesnoe@gmail.com

Alvin Johan

Universitas Indonesia, alvinjohanmd@gmail.com

Widhi Dewanta

Universitas Indonesia, widweed@gmail.com

Nabilla Gita Ekanara

Universitas Indonesia, nabilla.ekanara@gmail.com

Muhammad Ikrar Hermanadi

Universitas Indonesia, ikrar.hermanadi@gmail.com

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Koesnoe, Sukamto; Johan, Alvin; Dewanta, Widhi; Ekanara, Nabilla Gita; and Hermanadi, Muhammad Ikrar (2023) "Vaksinasi Influenza sebagai Prediktor Terjadinya Kejadian Rawat Inap Akibat Kejadian Kardiovaskular pada Pasien dengan Riwayat Penyakit Jantung Koroner: Suatu Laporan Kasus Berbasis Bukti," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 1, Article 8.

DOI: [10.7454/jpdi.v10i1.1357](https://doi.org/10.7454/jpdi.v10i1.1357)

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss1/8>

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

Vaksinasi Influenza sebagai Prediktor Terjadinya Kejadian Rawat Inap Akibat Kejadian Kardiovaskular pada Pasien dengan Riwayat Penyakit Jantung Koroner: Suatu Laporan Kasus Berbasis Bukti

Influenza Vaccination as Predictor of Cardiovascular-Related Hospitalization in Patients with History of Cardiovascular Disease: An Evidence-Based Case Report

Sukanto Koesnoe, Alvin Johan, Widhi Dewanta, Nabilla Gita Ekanara, Muhammad Ikrar Hermanadi

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

Korespondensi:

Sukanto Koesnoe. Divisi Alergi Imunologi Klinik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Jl. Salemba Raya No.6, Kenari, Kec. Senen, Kota Jakarta Pusat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 10430. Email: sukantokoesnoe@gmail.com

ABSTRAK

Influenza merupakan salah satu penyakit yang diketahui dapat memperberat kejadian kardiovaskular pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner. Namun, belum diketahui secara jelas efektivitas vaksinasi influenza dalam menurunkan angka rawat inap penyakit kardiovaskular. Laporan ini bertujuan untuk mengetahui efek vaksinasi influenza terhadap angka rawat inap penyakit kardiovaskular pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner. Pencarian literatur yang relevan dilakukan pada empat database elektronik: MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, dan *Cochrane Library* dengan kata kunci yang telah ditentukan. Telaah kritis studi dilakukan dengan menggunakan lembar penilaian dari *Center of Evidence Based Medicine (CEBM) University of Oxford*. Hasil pencarian mendapatkan enam artikel dan dilakukan telaah kritis dari aspek validitas, kepentingan, dan aplikabilitas. Terdapat tiga penelitian yang menunjukkan bahwa pemberian vaksinasi influenza pada pasien dengan penyakit jantung koroner dapat mengurangi kejadian rawat inap penyakit kardiovaskular dalam 12 bulan setelah vaksinasi. Terdapat tiga penelitian yang tidak menunjukkan adanya pengaruh pemberian vaksinasi influenza terhadap angka kejadian rawat inap penyakit kardiovaskular. Sampel dalam tiga penelitian yang menemukan adanya efek protektif vaksin influenza berusia lebih tua dan lebih berisiko untuk mengalami kejadian kardiovaskular. Berdasarkan telaah artikel yang kami lakukan, kami menyimpulkan pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner, pemberian vaksinasi influenza untuk mencegah kejadian rawat inap penyakit kardiovaskular dapat dilakukan terutama untuk pasien yang berisiko tinggi.

Kata Kunci: Hospitalisasi, penyakit jantung koroner, vaksinasi influenza

ABSTRACT

Influenza is known to worsen cardiovascular events in patients with a history of coronary heart disease. However, the effectiveness of influenza vaccination in reducing hospitalization due to cardiovascular disease is not clearly known. We aim to determine the effect of influenza vaccination on hospitalization rates due to cardiovascular disease in patients with a history of coronary heart disease. Relevant literature was searched on four electronic databases: MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, and *Cochrane Library*, using predetermined keywords. Critical review of the studies was done using the *Center of Evidence Based Medicine (CEBM) University of Oxford* assessment tool. The search yielded six articles, and critical review was done based on validity, importance, and applicability. Three studies showed that influenza vaccination in patients with coronary heart disease would reduce hospitalization rates due to cardiovascular disease within 12 months after vaccination. Three studies did not show any effect of influenza vaccination on hospitalization rates due to cardiovascular disease. The samples in the three studies that found a protective effect of the influenza vaccine were older and at higher risk of experiencing cardiovascular events. Based on our review, we conclude that influenza vaccination can be given to prevent hospitalization due to cardiovascular disease in patients with a history of coronary heart disease, especially in high-risk patients.

Keywords: Coronary heart disease, hospitalization, influenza vaccination

PENDAHULUAN

Mekanisme infeksi influenza dalam memengaruhi kejadian kardiovaskular masih belum jelas, kemungkinan dapat disebabkan infeksi virus yang memicu ruptur plak aterosklerosis. Hal lain adalah gangguan agen anti-inflamasi seperti *high-density* lipoprotein melalui peningkatan infiltrasi makrofag, atau sekuel dari infeksi akut seperti demam, takikardia, dan dehidrasi.¹

Vaksin influenza merupakan salah satu cara pencegahan infeksi influenza yang efektif. Ada dua macam vaksin influenza, yaitu *Inactivated Influenza Vaccines* (IIV) dan *Live-Attenuated Influenza Vaccines* (LAIV). Vaksinasi influenza sangat direkomendasikan terutama di Eropa dan Amerika Utara pada usia diatas enam bulan dan dilakukan setahun sekali.²

Di Indonesia, menurut rekomendasi Satgas Imunisasi Dewasa Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) tahun 2021, semua orang dewasa dianjurkan untuk vaksinasi influenza satu kali setiap tahun. Beberapa kelompok/kondisi yang sangat dianjurkan untuk mendapatkan vaksinasi influenza antara lain gangguan sistem pernapasan kronik, penyakit ginjal kronik, dan gangguan kardiovaskular (gagal jantung, penyakit jantung koroner, sindroma koroner akut, hipertensi, aritmia, gangguan katup jantung, dan defek kongenital). Kondisi lainnya yang juga dianjurkan yaitu diabetes melitus, imunokompromais (HIV/AIDS, kanker, dll.), anemia/hemoglobinopati, obesitas morbid, lansia, karyawan/pekerja, tenaga kesehatan, perokok, pelancong, orang yang tinggal di panti jompo/tempat penampungan, dan calon jamaah haji/umrah. Vaksin Influenza juga dianjurkan bagi semua ibu hamil.³

World Health Organization (WHO) membuat rencana aksi global untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat penyakit tidak menular dengan target penurunan mortalitas 25% pada tahun 2025. Penyakit tidak menular tersebut meliputi penyakit kardiovaskular, kanker, diabetes melitus, dan penyakit saluran napas kronis.⁴ Penyakit kardiovaskular yang menyumbang terhadap 95% mortalitas di antaranya penyakit jantung iskemik, *stroke*, penyakit jantung hipertensif, kardiomiopati, penyakit jantung reumatik, dan fibrilasi atrium.^{5,6}

Vaksinasi influenza dapat menurunkan angka rawat inap penyakit kardiovaskular dengan cara mencegah terjadinya infeksi influenza. Namun, studi observasional memiliki hasil bervariasi mengenai hubungan prognostik antara keduanya.¹ Oleh karena itu, dengan laporan kasus berbasis bukti ini diharapkan dapat menjelaskan peran vaksinasi influenza dalam mengurangi kejadian rawat inap penyakit kardiovaskular, khususnya pada populasi pasien

dengan riwayat penyakit jantung koroner.

ILUSTRASI KASUS

Pasien laki-laki usia 61 tahun datang untuk kontrol rutin pasca tindakan *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI) dengan riwayat *ST-Elevation Myocardial Infarction* (STEMI) satu bulan sebelum admisi. Saat datang, pasien tidak memiliki keluhan. Pasien memiliki riwayat angina tipikal satu bulan lalu dan telah dilakukan PCI. Pasien juga memiliki riwayat hipertensi dan dislipidemi tidak terkontrol obat sejak empat tahun lalu, riwayat merokok 2-4 batang per minggu selama 3 tahun dan sudah berhenti sejak 20 tahun lalu.

Hasil pemeriksaan fisik didapatkan tekanan darah 150/100 mmHg, Indeks Massa Tubuh (IMT) 26,4 kg/m², JVP 5+2 cmH₂O, paru vesikuler, bunyi jantung reguler, dan batas jantung dalam batas normal. Pada pemeriksaan penunjang satu bulan lalu didapatkan leukositosis, trombositosis, alkalosis respiratorik, peningkatan enzim hepar, peningkatan troponin T, kreatinin kinase, dan kreatinin kinase MB, gambaran elevasi segmen ST pada V2-V5, serta peningkatan ureum. Pasien didiagnosis STEMI *anterior post PCI left anterior descending* (LAD) *artery*, penyakit ginjal kronik stadium IIIA, hipertensi derajat I tidak terkontrol, dan dislipidemi. Pasien dalam pengobatan aspirin, ticagrelor, ramipril, bisoprolol, isosorbid dinitrat, dan atorvastatin. Pasien berpikir ingin mendapatkan vaksinasi influenza karena banyak tetangganya yang terkena flu. Dokter mengedukasi bahwa vaksin influenza dapat mengurangi angka kejadian rawat inap akibat penyakit kardiovaskular. Pasien ingin mengetahui seberapa besar efek vaksinasi influenza dapat mengurangi angka kejadian rawat inap akibat penyakit kardiovaskular di masa yang akan datang.

METODE

Pencarian literatur dilakukan menggunakan database PubMed®, *Cochrane Library*, Embase, dan Scopus®. Kata kunci yang digunakan berdasarkan pertanyaan klinis yang telah diterjemahkan dalam bahasa Inggris yaitu "*coronary artery disease*", "*myocardial infarction*", "*heart attack*", "*acute coronary syndrome*", "*influenza vaccin**", "*hospitali**", "*cardiovascular*" seperti disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Strategi pencarian literatur

Pangkalan data	Kata kunci	Hasil
PubMed	((((((((((coronary artery disease[Title/Abstract]) OR (coronary artery disease[MeSH Terms])) OR (heart attack[MeSH Terms])) OR (heart attack[Title/Abstract])) OR (acute coronary syndrome[Title/Abstract])) OR (acute coronary syndrome[MeSH Terms])) OR (STEMI[MeSH Terms])) OR (STEMI[Title/Abstract])) OR (NSTEMI[Title/Abstract])) OR (NSTEMI[MeSH Terms])) AND ((influenza vaccin*[MeSH Terms]) OR (influenza vaccin*[Title/Abstract])) AND ((cardiovascular disease[MeSH Terms]) OR (cardiovascular disease[Title/Abstract]))	143
Embase	(((((('heart'/exp OR heart) AND attack OR myocardial) AND ('infarction'/exp OR infarction) OR coronary) AND ('artery'/exp OR artery) AND ('disease'/exp OR disease) OR acute) AND coronary AND ('syndrome'/exp OR syndrome) OR 'stemi'/exp OR stemi OR 'nstemi'/exp OR nstemi) AND ('influenza'/exp OR influenza) AND ('vaccine'/exp OR vaccine) AND ('hospitalization'/exp OR hospitalization) AND ('cardiovascular'/exp OR cardiovascular)	46
Cochrane Library	(Coronary artery disease [MeSH descriptor] OR Myocardial Infarction [MeSH descriptor] OR myocardial infarction [title/abstract] OR heart attack [title/abstract] OR acute coronary syndrome [title/abstract] STEMI [title/abstract] OR NSTEMI [title/abstract]) AND (Influenza vaccines [MeSH descriptor] OR Influenza vaccin* [title/abstract]) AND (hospitali* [title/abstract] AND cardiovascular [title/abstract])	51
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ('heart AND attack') OR TITLE-ABS-KEY ('myocardial AND infarct') OR TITLE-ABS-KEY ('coronary AND artery AND disease') OR TITLE-ABS-KEY ('acute coronary syndrome') OR TITLE-ABS-KEY (STEMI) OR TITLE-ABS-KEY (NSTEMI) AND TITLE-ABS-KEY ('influenza AND vaccine') AND TITLE-ABS-KEY (hospitalization) AND TTLE-ABS-KEY (cardiovascular))	54

Sumber: Wibowo, dkk.²

Hanya studi yang memenuhi kriteria inklusi yang dimasukkan ke dalam kriteria eligibilitas dan dimasukkan dalam laporan ini. Kriteria inklusi adalah studi pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner sebagai populasi, vaksinasi influenza sebagai intervensi, dan kejadian rawat inap akibat penyakit kardiovaskular sebagai luaran (*outcome*). Studi yang digunakan adalah *systematic review*, meta-analisis, kohort, kasus-kontrol, dan penelitian terkontrol acak (*Randomized Control Trial/ RCT*). Kriteria eksklusi yang digunakan adalah artikel studi yang bukan dalam Bahasa Indonesia atau Inggris.

Telaah kritis terhadap artikel yang telah diseleksi dilakukan menggunakan *Oxford Centre for Evidence Based Medicine (CEBM) critical appraisal tools for prognostic study and systematic review* sebagai panduan. Artikel yang terpilih dinilai berdasarkan aspek validitas (*validity*), kepentingan (*importance*), dan aplikabilitas (*applicability*).⁷

HASIL

Jumlah total artikel yang ditemukan berdasarkan kata kunci yang digunakan adalah 294 artikel. Setelah menyingkirkan duplikasi artikel menggunakan *EndNote* didapatkan 240 artikel. Selanjutnya, tersaring 227 artikel yang dieksklusi karena tidak sesuai dengan kriteria eligibilitas penelitian yang telah ditentukan sebelumnya, yaitu 205 artikel dieksklusi dari judul dan 22 dieksklusi dari abstrak, sehingga tersisa 13 artikel. Dari 13 artikel tersebut, terdapat 2 artikel yang tidak dilakukan *retrieval* karena tidak dapat diakses. Sementara itu, 5 artikel lainnya dieksklusi karena merupakan desain untuk studi lain, *pilot study* untuk studi selanjutnya, berupa *review* dari *systematic review*, dan intervensi tidak sesuai dengan pertanyaan penelitian. Sehingga, terdapat 6 artikel yang dapat digunakan dalam laporan ini, yaitu hasil oleh Phrommintikul, dkk.⁸, Liu, dkk.⁹, Wu, dkk.¹⁰, Ciszewski,

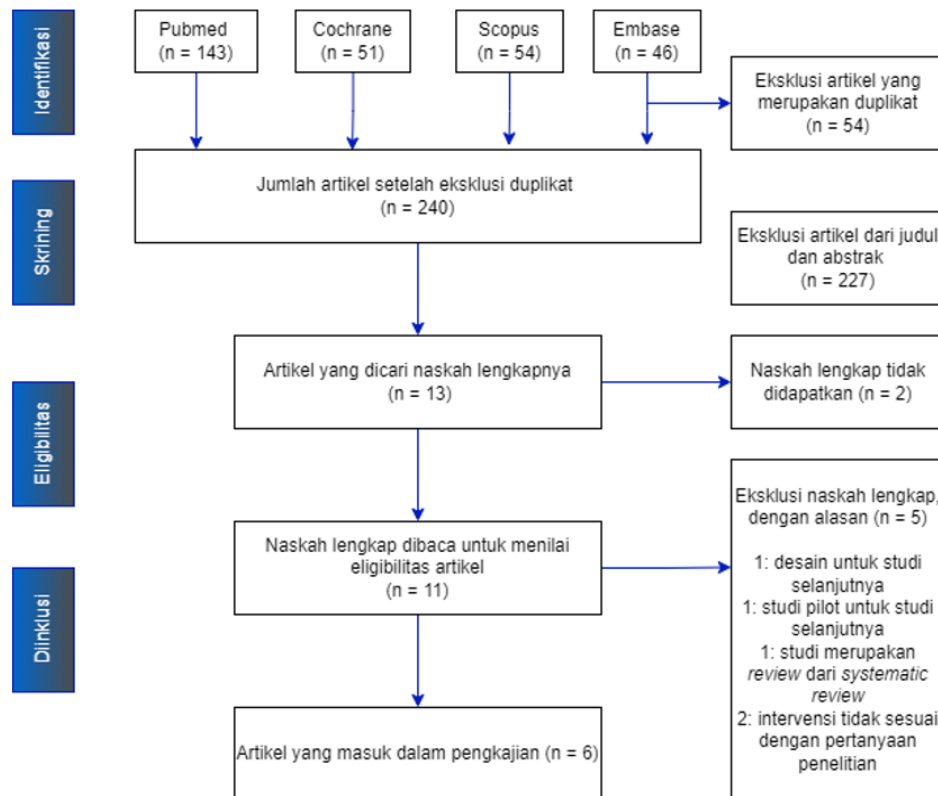
dkk.¹¹, Frobert, dkk.¹², dan Gurfinkel, dkk.¹³ Alur strategi pencarian dan seleksi artikel disajikan dalam Gambar 1. Karakteristik setiap studi ditampilkan pada Tabel 2 dan hasil telaah kritis berupa validitas, *importance*, dan *applicability* ditampilkan pada Tabel 3 hingga Tabel 5.

DISKUSI

Infeksi influenza diduga berperan memicu proses inflamasi melalui reaksi imunologik pada plak arteriosklerosis pembuluh darah koroner.¹⁴ Antigen pada plak pembuluh darah koroner dapat salah diidentifikasi sistem imun sebagai antigen virus influenza saat terjadinya infeksi dan menyebabkan reaksi silang sehingga plak menjadi tidak stabil.^{1,9} Pada pasien sindrom koroner akut, plak arteriosklerosis sudah ada sebelumnya dan dalam keadaan tidak stabil sehingga pasien dalam populasi ini lebih rentan untuk mengalami serangan berulang saat terkena infeksi influenza.¹⁵

Penulis telah melakukan pencarian literatur secara sistematis dan melakukan telaah kritis pada enam artikel yang sesuai dengan pertanyaan klinis yang ada dalam ilustrasi kasus di atas. Hasil penelitian terkait dampak pemberian vaksin influenza terhadap kejadian rawat inap kejadian kardiovaskular dari keenam penelitian ini memberikan hasil yang masih bertentangan. Penelitian oleh Phrommintikul, dkk.⁸, Liu, dkk.⁹, Wu, dkk.¹⁰ menunjukkan vaksinasi influenza pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner dapat menurunkan kejadian rawat inap penyakit kardiovaskular.

Phrommintikul, dkk.⁸ mendapatkan insiden rawat inap akibat sindrom koroner akut lebih rendah pada kelompok yang mendapatkan vaksinasi influenza dibandingkan kontrol dengan *adjusted HR* 0,68 (IK95% 0,47-0,98). Liu, dkk.⁹ menemukan penurunan kejadian rawat inap gagal jantung yang lebih rendah pada kelompok



Gambar 1. Alur strategi pencarian dan seleksi artikel

yang mendapatkan vaksin influenza dibandingkan kontrol HR 0,84 (IK95% 0,76-0,93). Efek protektif vaksin influenza yang ditemukan Liu, dkk.⁹ ini hanya ditemukan saat musim influenza. Sedangkan, pada saat bukan musim influenza tidak ditemukan perbedaan bermakna pada kejadian rawat inap akibat gagal jantung antara kelompok yang mendapatkan vaksin influenza dan kelompok kontrol. Wu, dkk.¹⁰ menemukan penurunan kejadian rawat inap gagal jantung pada kelompok yang mendapatkan vaksinasi influenza dibandingkan kelompok kontrol, efek ini ditemukan baik pada musim influenza maupun saat bukan musim influenza. Efek protektif vaksin tampak lebih besar saat musim influenza dibandingkan saat bukan musim influenza (HR 0,78; IK95% 0,67-0,91 vs. HR 0,84; IK95% 0,75-0,94).

Sebaliknya, penelitian oleh Ciszewski, dkk.¹¹, Frobert, dkk.¹², dan Gurfinkel, dkk.¹³ tidak menemukan adanya hubungan bermakna antara vaksinasi influenza dengan kejadian rawat inap penyakit kardiovaskular. Penelitian Ciszewski, dkk.¹¹ menunjukkan tingkat rawat inap akibat sindrom koroner akut tidak berbeda antara kelompok yang mendapatkan vaksin dan kelompok kontrol dengan HR 0,55 (IK95% 0,22-1,37). Penelitian Frobert, dkk.¹² menunjukkan tidak ada pengaruh vaksinasi influenza terhadap kejadian rawat inap gagal jantung HR 1,77 (IK95%

0,96-3,27) dan kejadian rawat inap karena aritmia HR 0,43 (IK95% 0,11-1,64) dibandingkan kelompok kontrol. Penelitian Gurfinkel, dkk.¹³ tidak menunjukkan adanya pengaruh vaksinasi influenza terhadap rehospitalisasi untuk iskemia rekuren berat HR 0,58 (IK95% 0,25-1,31).

Hasil yang bertentangan dari keenam penelitian ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Ketiga penelitian yang menunjukkan efek protektif vaksin influenza terhadap kejadian rawat inap meliputi pasien lanjut usia dengan rerata usia 65 [Simpang Baku (SB) 9] tahun untuk penelitian Phrommintikul, dkk.⁸; 75 (SB 6,3) tahun untuk penelitian Liu, dkk.⁹; dan 76 (SB 6,5) tahun untuk penelitian Wu, dkk.¹⁰ Populasi ketiga penelitian yang tidak menunjukkan hubungan antara vaksinasi influenza dengan kejadian rawat inap penyakit kardiovaskular memiliki populasi dengan usia yang lebih muda dibandingkan penelitian sebelumnya. Median usia pada penelitian Ciszewski, dkk.¹¹ adalah 58,8 (rentang 35-80) tahun, rerata usia pada penelitian Frobert, dkk.¹² adalah 60 (SB 11) tahun, dan median usia penelitian Gurfinkel, dkk.¹³ adalah 64 tahun.

Usia diketahui sebagai faktor risiko independen untuk kejadian kardiovaskular serta meningkatkan risiko perawatan rumah sakit pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.¹⁶ Pasien berusia >65 tahun yang terkena

infeksi influenza diketahui lebih berisiko untuk mengalami gejala yang berat dan juga kematian.¹ Efek vaksinasi influenza terhadap penurunan kejadian rawat inap penyakit kardiovaskular mungkin lebih tampak pada populasi lanjut usia yang lebih rentan dibandingkan populasi yang lebih muda.

Ketiga penelitian yang menunjukkan tidak adanya pengaruh vaksinasi influenza terhadap kejadian rawat inap penyakit kardiovaskular merupakan penelitian dengan desain RCT. Pasien yang ikut dalam penelitian RCT diketahui memiliki kepatuhan berobat yang lebih baik dibandingkan populasi umum, baik untuk pengobatan terkait penelitian ataupun pengobatan yang tidak terkait penelitian.¹⁷ Saat ini, tersedia berbagai jenis obat yang diberikan kepada pasien dengan penyakit jantung koroner sebagai pencegahan primer ataupun sekunder untuk terjadinya serangan jantung. Obat-obat seperti obat antiplatelet, statin, antihipertensi terutama golongan ACE inhibitor ataupun angiotensin receptor blocker diketahui cukup efektif dalam mencegah terjadinya kejadian kardiovaskular dan menurunkan kejadian rawat inap. Tidak ditemukannya efek protektif vaksinasi influenza pada penelitian oleh Ciszewski, dkk.¹¹ dan Frobert, dkk.¹² dapat disebabkan karena kepatuhan terapi untuk penyakit kardiovaskular yang lebih baik dan angka rawat inap penyakit kardiovaskular pada kelompok plasebo yang rendah pada kedua penelitian ini (4,35% pada penelitian oleh Ciszewski, dkk.¹¹ dan 1,82% pada penelitian oleh Frobert, dkk.¹²). Sedangkan, ketiga penelitian yang menunjukkan efek protektif vaksinasi influenza memiliki angka rawat inap penyakit kardiovaskular yang tinggi pada kelompok plasebo, 15% pada penelitian Phrommintikul, dkk.⁸, 58,6% pada penelitian Liu, dkk.⁹, dan pada penelitian Wu, dkk.¹⁰ sebesar 18,3%.

Ketiga penelitian yang tidak menunjukan efek protektif vaksinasi influenza terhadap penurunan kejadian rawat inap penyakit kardiovaskular adalah penelitian yang *underpowered*. Ciszewski, dkk.¹¹ memaparkan bahwa angka kejadian kardiovaskular yang ditemukan dalam penelitiannya jauh lebih rendah dari angka kejadian kardiovaskular yang diperkirakan terjadi saat perhitungan besar sampel. Hal ini menyebabkan *power* penelitian ini menjadi kurang untuk menjawab pertanyaan klinis. Ciszewski, dkk.¹¹ melakukan kalkulasi kembali berdasarkan *event rate* yang ditemukan pada penelitiannya dan menarik kesimpulan bahwa diperlukan sekitar 1.582 sampel tambahan untuk mencapai signifikansi statistik. Penelitian oleh Frobert, dkk.¹² dihentikan lebih awal karena pandemi COVID-19, sehingga kemampuannya untuk mendeteksi perbedaan luaran yang lebih kecil

menjadi berkurang. Pada penelitian oleh Gurfinkel, dkk.¹³ dikalkulasikan bahwa hampir 4.000 pasien dibutuhkan untuk mencapai 80% *power* statistik untuk mendeteksi perbedaan antarkelompok, tetapi penelitian tersebut hanya menggunakan 300 pasien mengingat kurangnya jumlah sampel dan bukti terkait efikasi vaksin influenza. Pada penelitian dengan *power* yang kurang, risiko untuk terjadinya *error* tipe 2 lebih tinggi sehingga ada kemungkinan efek negatif yang ditemukan merupakan negatif palsu.

Kelebihan laporan kasus berbasis bukti ini adalah dilakukan pencarian dan telaah kritis terhadap penelitian dengan desain RCT yang memiliki luaran yang sesuai dengan pertanyaan klinis, sehingga data yang didapatkan lebih banyak dan beragam. Pertanyaan klinis yang digunakan dalam menyusun laporan ini juga relevan dengan praktik sehari-hari dan kejadian rawat inap akibat kejadian kardiovaskular merupakan luaran yang penting, baik bagi dokter maupun pasien. Vaksin influenza saat ini mudah didapatkan dan periode pengulangan setahun sekali pun dirasa cukup *cost-effective*. Adapun kekurangan dari laporan ini adalah tidak memasukkan kematian akibat penyakit kardiovaskular sebagai luaran yang perlu ditelaah. Saat melakukan telaah literatur penulis menemukan cukup banyak penelitian dengan topik terkait yang dieksklusikan karena hanya membahas luaran terkait mortalitas. Penulis juga tidak membandingkan jenis vaksinasi influenza yang diberikan dalam berbagai penelitian.

SIMPULAN

Berdasarkan telaah artikel yang kami lakukan, kami menyimpulkan bahwa pada pasien dengan riwayat penyakit jantung koroner, pemberian vaksinasi influenza untuk mencegah kejadian rawat inap akibat penyakit kardiovaskular dapat dilakukan terutama jika pasien yang berisiko tinggi mengalami kejadian kardiovaskular. Pasien dengan risiko tinggi yang dimaksud adalah pasien dengan usia lanjut, pasien dengan kepatuhan berobat yang rendah, atau pasien yang tinggal di daerah yang sedang musim influenza. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan sampel yang lebih besar untuk mengetahui efek protektif vaksinasi influenza terhadap kejadian rawat inap akibat penyakit kardiovaskular pada populasi dengan usia yang lebih muda dan memiliki risiko kejadian kardiovaskular yang rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zangiabadian M, Nejadghaderi SA, Mirsaiedi M, Hajikhani B, Goudarzi M, Goudarzi H, et al. Protective effect of influenza vaccination on cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):20656.

2. Mameli C, Cocchi I, Fumagalli M, Zuccotti G. Influenza Vaccination: effectiveness, indications, and limits in the pediatric population. *Front Pediatr*. 2019;7:317.
3. Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI). Jadwal imunisasi dewasa [Internet]. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia; 2021. Available from: <https://www.papdi.or.id/pdfs/1134/Jadwal%20Imunisasi%20Dewasa.pdf>
4. Organization WH. SEA/RC66/19-Governing body matters: important issues arising out of the sixty-sixth World Health Assembly and the 132nd and 133rd sessions of the WHO executive board. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2013.
5. Joseph P, Leong D, McKee M, Anand SS, Schwalm J-D, Teo K, et al. Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors. *Circ Res*. 2017;121:677–94.
6. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372:1333–41.
7. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2011;32:1730–5.
8. Liu IF, Huang CC, Chan WL, Huang PH, Chung CM, Lin SJ, et al. Effects of annual influenza vaccination on mortality and hospitalization in elderly patients with ischemic heart disease: A nationwide population-based study. *Prev Med*. 2012;54:431–3.
9. Wu HH, Chang YY, Kuo SC, Chen YT. Influenza vaccination and secondary prevention of cardiovascular disease among Taiwanese elders—A propensity score-matched follow-up study. *PLoS ONE*. 2019;14:e0219172.
10. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*. 2008;29:1350–8.
11. Fröbert O, Götberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR, et al. Influenza vaccination after myocardial infarction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Circulation*. 2021;144:1476–84.
12. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 levels of evidence [Internet]. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
13. Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J*. 2004;25(1):25–31.
14. MacIntyre CR, Heywood AE, Kovoor P, Ridda I, Seale H, Tan T, et al. Ischaemic heart disease, influenza and influenza vaccination: a prospective case control study. *Heart*. 2013;99:1843–8.
15. Rodrigues BS, Alves M, Duarte GS, Costa J, Pinto FJ, Caldeira D. The impact of influenza vaccination in patients with cardiovascular disease: An overview of systematic reviews. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31:315–20.
16. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular RISKS ASSOCIATED WITH GENDER AND AGING. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6:19.
17. van Onzenoort HAW, Menger FE, Neef C, Verberk WJ, Kroon AA, de Leeuw PW, et al. Participation in a Clinical Trial Enhances Adherence and Persistence to Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Hypertension*. 2011;58:573–8.

Tabel 2. Karakteristik studi

Artikel, tahun	Phrommintikul, dkk. ⁸ , 2011	Liu, dkk. ⁹ , 2012	Wu, dkk. ¹⁰ , 2018	Ciszewski, dkk. ¹¹ , 2008	Frobert, dkk. ¹² , 2021	Gurfinkel, dkk. ¹³ , 2004
Desain studi	RCT	Kohort retrospektif	Kohort retrospektif	RCT	RCT	RCT
<i>OCEBM level of evidence</i> ¹²	1b	2b	2b	1b	1b	1b
Populasi	Pasien berusia >50 tahun dengan ACS (n = 439)	Pasien lansia dengan penyakit jantung iskemik (n = 5.048)	Pasien lansia dengan riwayat penyakit jantung koroner pertama yang dirawat inap (n = 8.700)	Pasien berusia 30-80 tahun dengan penyakit jantung koroner yang terkonfirmasi oleh angiografi mengalami sumbatan paling tidak 50% pada arteri koroner besar (n = 658)	Pasien berusia ≥18 tahun dengan penyakit jantung koroner (STEMI/ NSTEMI yang sudah menjalani revaskularisasi atau <i>stable</i> CAD jika usianya ≥75 tahun) (n = 2.532)	Pasien berusia >21 tahun dengan penyakit jantung koroner (STEMI/ NSTEMI) dalam 72 jam pertama (n=200) dan pasien yang menjalani angioplasti/ stenting (n=101)
Intervensi	Vaksinasi influenza	Vaksinasi influenza	Mendapatkan vaksinasi influenza dalam 180 hari sejak pulang dari RS	Vaksinasi influenza	Vaksinasi influenza	Vaksinasi influenza
Perbandingan	Tanpa vaksinasi influenza	Tanpa vaksinasi influenza	Tanpa vaksin influenza	Tanpa vaksinasi influenza	Tanpa vaksinasi influenza	Tanpa vaksinasi influenza
Luaran	Kematian, rawat inap akibat ACS, rawat inap akibat gagal jantung, rawat inap akibat <i>stroke</i> , kematian akibat kardiovaskular	Kematian karena sebab apapun, kejadian rawat inap karena penyakit kardiovaskular	Kematian karena sebab apapun, kejadian rawat inap akibat gagal jantung, luaran komposit berupa MI atau kematian karena kejadian kardiovaskular	Kematian karena penyakit kardiovaskular pada bulan ke-12, MACE (luaran komposit kematian kardiovaskular, AMI, atau revaskularisasi koroner), dan kejadian iskemik koroner (kombinasi MACE atau rawat inap karena iskemi miokard)	Luaran primer: luaran komposit kematian karena sebab apapun, MI, atau trombosis <i>stent</i> pada 12 bulan setelah randomisasi; luaran sekunder eksploratori: revaskularisasi yang tidak direncanakan, <i>stroke</i> , TIA, dan rawat inap karena gagal jantung atau aritmia	Luaran primer: kematian akibat penyakit kardiovaskular setelah 12 bulan; luaran sekunder: kematian akibat penyakit kardiovaskular, MI, dan rawat inap karena iskemia berat

Tabel 3. Asesmen validitas

Pertanyaan	Phrommintikul, dkk. ⁸	Liu, dkk. ⁹	Wu, dkk. ¹⁰	Ciszewski, dkk. ¹¹	Frobert, dkk. ¹²	Gurfinkel, dkk. ¹³
Apakah ada sampel pasien yang dikumpulkan di satu titik penyakit yang sama yang representatif?	Ya. Pasien dilakukan randomisasi berbasis web. Karakteristik dasar pasien berdasarkan tabel tidak jauh berbeda.	Tidak jelas. Tidak disebutkan stadium penyakit pasien. Karakteristik dasar pasien berdasarkan tabel tidak jauh berbeda.	Ya. Pada penelitian ini subjek penelitian merupakan pasien yang pertama kali terdiagnosis infark miokard.	Ya. Pasien yang diikutsertakan dalam penelitian ini pasien dengan CAD yang terkonfirmasi melalui angiografi.	Ya. Pasien masuk dalam penelitian dengan menggunakan kriteria yang cukup jelas dan objektif, tabel karakteristik dasar pasien tampak sama baik untuk kelompok yang mendapatkan vaksinasi ataupun plasebo.	Ya. Pasien pada penelitian ini merupakan pasien yang terdiagnosis infark miokard dalam 72 jam dan pasien yang akan menjalani angioplasti/stenting. Tabel karakteristik pasien tampak tidak jauh berbeda.
Apakah <i>follow-up</i> pasien dilakukan sudah cukup lama?	Ya. Periode <i>follow-up</i> selama 12 bulan. <i>Loss to follow-up</i> diperkirakan sebesar 5% sehingga dilakukan penambahan jumlah sampel dari perkiraan besar sampel.	Ya. Periode <i>follow-up</i> selama 4 tahun termasuk <i>loss to follow-up</i>	Ya. Periode <i>follow-up</i> selama 12 bulan.	Ya. Luar utama adalah kematian atau kejadian kardiovaskular pada 12 bulan, sedangkan median <i>follow up</i> pasien selama 298 hari dengan rentang 4-370 hari. Dilakukan perhitungan perkiraan mortalitas 12 bulan, periode cukup.	Ya. <i>Follow up</i> dilakukan sampai 12 bulan setelah randomisasi dilakukan, periode cukup .	Ya. <i>Follow up</i> dilakukan setelah 12 bulan randomisasi. <i>Loss to follow-up</i> masing masing grup sebesar 3%.
Apakah penilaian luaran dilakukan secara objektif dengan metode <i>blinding</i> ?	Ya. Pengukuran luaran dilakukan oleh kardiologis yang tidak tahu kondisi dan kelompok pasien.	Ya. Jumlah kejadian rawat inap berdasarkan kode ICD-9-CM dari data pasien diambil dari <i>Taiwan's National Health Insurance Research Database</i>	Ya. Jumlah kejadian rawat inap berdasarkan kode ICD-9-CM dari data pasien yang diambil dari <i>Taiwan's National Health Insurance Research Database</i>	Ya. Definisi luaran yang diukur jelas dan dilakukan <i>double blinding</i>	Ya. Definisi luaran yang diukur jelas dan dilakukan <i>double blinding</i>	Ya. Definisi luaran yang diukur jelas dan dilakukan <i>single blinding</i>

Pertanyaan	Phrommintikul, dkk. ⁸	Liu, dkk. ⁹	Wu, dkk. ¹⁰	Ciszewski, dkk. ¹¹	Frobert, dkk. ¹²	Gurfinkel, dkk. ¹³
Jika subgrup dengan prognosis yang berbeda ditemukan, apakah dilakukan penyesuaian terhadap faktor prognostik yang penting?	Ya. Dilakukan analisis multivariat terhadap <i>confounder</i> yang nilai kemaknaannya bermakna.	Ya. Dilakukan analisis <i>cox regression hazard</i> untuk menyesuaikan terhadap faktor prognostik lain seperti usia, DM, dislipidemia, COPD, dll.	Ya. Dilakukan analisis multivariat terhadap <i>confounder</i> yang nilai kemaknaannya bermakna.	Ya. Dilakukan analisis univariat dan multivariat untuk memperkirakan faktor prediktor untuk <i>coronary ischemic events</i> .	Ya. Tidak ditemukan perbedaan signifikan karakteristik dasar antara kelompok vaksin dan plasebo.	Ya. Dilakukan analisis <i>cox regression hazard</i> untuk menyesuaikan terhadap faktor prognostik lain.

Tabel 4. Analisis *importance*

Pertanyaan	Phrommintikul, dkk. ⁸	Liu, dkk. ⁹	Wu, dkk. ¹⁰	Ciszewski, dkk. ¹¹	Frobert, dkk. ¹²	Gurfinkel, dkk. ¹³
Seberapa besar kemungkinan hasil yang didapatkan dari waktu ke waktu? Seberapa presisi estimasi prognosis pada studi tersebut?	Insiden rawat inap karena gagal jantung tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok [1,8% vs. 4,6%, <i>adjusted</i> HR 0,62 (0,19–2,04), <i>p</i> =0,111]. Insiden rawat inap karena ACS lebih rendah pada kelompok vaksin [4,5% vs. 10,6%, <i>adjusted</i> HR 0,68 (IK95% 0,47–0,98), <i>p</i> =0,039].	Kejadian rawat inap karena gagal jantung pada musim influenza lebih rendah pada kelompok vaksin [HR 0,84 (IK95% 0,76–0,93)]. Kejadian rawat inap karena gagal jantung pada musim non-influenza tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok [HR 1,04 (IK95% 0,91–1,18)].	Kejadian rawat inap karena gagal jantung lebih rendah pada kelompok vaksin (HR, 0,84; IK95% 0,75–0,94; <i>p</i> =<0,001). Kejadian rawat inap karena gagal jantung pada musim influenza lebih rendah pada kelompok vaksin (HR 0,78; IK95% 0,67–0,91; <i>p</i> =0,001).	Perkiraan jumlah kumulatif kejadian infark miokard selama 12 bulan=2,07% (<i>n</i> =325) dengan HR=0,67 (IK95% 0,24–1,88). Perkiraan jumlah kumulatif rawat inap untuk iskemia miokard selama 12 bulan=3,12% (<i>n</i> =325) dengan HR=0,55 (IK95% 0,22–1,37).	Kejadian rawat inap karena gagal jantung sebesar 2,3% pada kelompok vaksin (<i>n</i> =1.272) dengan HR 1,77 (IK95% 0,96–3,27); <i>p</i> =0,062. Kejadian rawat inap karena aritmia sebesar 0,2% pada kelompok vaksin (<i>n</i> =1.272) dengan HR 0,43 (IK95% 0,11–1,64) <i>p</i> =0,20.	Kejadian rehospitalisasi pasien infark miokard karena iskemia rekuren berat sebesar 8% pada kelompok vaksin (<i>n</i> =96) dengan HR 0,58 (IK95% 0,25–1,31); <i>p</i> =0,18.

Tabel 5. Telaah *applicability*

Pertanyaan	Phrommintikul, dkk. ⁸	Liu, dkk. ⁹	Wu, dkk. ¹⁰	Ciszewski, dkk. ¹¹	Frobert, dkk. ¹²	Gurfinkel, dkk. ¹³
Apakah pasien saya sangat berbeda dengan pasien pada studi?	Tidak. Populasi penelitian di Thailand dengan etnik yang tidak berbeda jauh dengan Indonesia dan usia pada penelitian ini >50 tahun (sesuai dengan skenario klinis).	Tidak. Pasien pada penelitian ini adalah pasien dengan usia >65 tahun, sedikit berbeda dengan pasien pada skenario klinis. Akan tetapi, terdapat kesamaan domain populasi yaitu kedua pasien memiliki penyakit jantung iskemik.	Tidak. Pasien pada penelitian ini adalah pasien dengan usia >65 tahun, sedikit berbeda dengan pasien pada skenario klinis. Akan tetapi, terdapat kesamaan domain populasi yaitu kedua pasien memiliki penyakit jantung iskemik.	Tidak. Pasien penelitian mencakup pasien dengan riwayat tindakan revaskularisasi dan juga serangan infark miokard sebelumnya. Median usia 58 tahun (rentang 35–80) pada kelompok yang mendapatkan vaksin sehingga sesuai dengan skenario klinis.	Tidak. Pasien penelitian mencakup pasien dengan riwayat tindakan revaskularisasi, serangan infark miokard sebelumnya, dan <i>stable</i> CAD. Rerata usia pasien penelitian yang mendapatkan vaksin adalah 60,1 (SB 11,0) tahun sehingga sesuai dengan skenario klinis.	Tidak. Pasien penelitian mencakup pasien dengan serangan infark miokard dalam 72 jam sebelumnya dan pasien yang akan mendapatkan tindakan angioplasti/stenting. Usia pasien pada penelitian yang mendapatkan vaksin adalah 64 tahun sesuai dengan skenario klinis.
Akanbukti ini memberikan dampak yang penting dalam bagaimana kesimpulan yang akan saya beritahukan kepada pasien?	Ya. Pasien yang divaksinasi terbukti memiliki insiden rawat akibat ACS lebih rendah (4,5% vs. 10,6%) sehingga bermakna sebagai alasan memberikan vaksin influenza pada pasien ini.	Ya. Penurunan angka rawat inap akibat penyakit kardiovaskular adalah 16%. Apabila dihubungkan dengan skenario klinis, angka ini cukup bermakna sebagai alasan memberikan vaksin influenza pada pasien ini.	Ya. Penurunan angka rawat inap akibat gagal jantung adalah 16%. Pada musim influenza, penurunan angka rawat inap akibat gagal jantung bahkan bisa mencapai 22%. Apabila dihubungkan dengan skenario klinis, angka ini cukup bermakna sebagai alasan memberikan vaksin influenza pada pasien ini.	Tidak. Dalam informasi keterbatasan studi, penulis memaparkan bahwa angka kejadian kardiovaskular yang ditemukan jauh lebih rendah dari angka kejadian kardiovaskular yang diperkirakan terjadi saat perhitungan besar sampel. Hal ini menyebabkan power penelitian ini menjadi kurang untuk menjawab pertanyaan klinis.	Ya. Penelitian dihentikan lebih awal karena pandemi COVID-19, sehingga kemampuannya untuk mendeteksi perbedaan luaran yang lebih kecil menjadi berkurang. Namun, terdapat manfaat pada luaran utama berupa kematian karena sebab apapun sehingga informasi ini tetap bermanfaat bagi pasien.	Ya. Kejadian rehospitalisasi pasien infark miokard rekuren berat sebesar 8%, namun terdapat manfaat pada luaran primer yaitu kematian akibat penyakit kardiovaskular yang dapat bermanfaat bagi pasien.

3-31-2023

Profilaksis Pasca Paparan Virus HIV pada Petugas Kesehatan

Teguh Harjono Karjadi

Divisi Alergi Immunologi Klinik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo, Jakarta, tghsemar59@gmail.com

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



Part of the [Allergy and Immunology Commons](#), and the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Karjadi, Teguh Harjono (2023) "Profilaksis Pasca Paparan Virus HIV pada Petugas Kesehatan," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 1, Article 9.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i1.1418

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

Profilaksis Pasca Paparan Virus HIV pada Petugas Kesehatan

Post Exposure Prophylaxis of HIV Infection for Health Care Workers

Teguh H. Karjadi

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

Korespondensi:

Teguh H. Karjadi. Divisi Alergi Imunologi Klinik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Jln Diponegoro No. 71, Jakarta 10430. Email: tghsemar59@gmail.com

ABSTRAK

Petugas kesehatan rawan akan tertular virus HIV dalam menjalankan tugasnya. Perlukaan akibat tertusuk jarum, benda tajam (scalpel, lancet, atau yang lainnya) yang telah terpapar cairan tubuh maupun percikan dari cairan tubuh ke mukosa tubuh (mata, hidung, mulut) dan kulit yang tidak utuh berpotensi menularkan virus HIV. Penularan pasca paparan akibat kontaminasi cairan tubuh pada petugas kesehatan bisa dicegah melalui pemberian terapi profilaksis pasca paparan. Profilaksis pasca paparan diberikan sesegera mungkin dan paling lambat 72 jam setelah terpapar. Pemberian dilakukan pada individu yang terpapar cukup signifikan dengan menggunakan 3 ARV (antiretrovirus). Di Indonesia, untuk remaja dan dewasa ≥ 10 tahun pilihan utamanya adalah Tenofovir (TDF) + Lamivudin (3TC) + Dolutegravir (DTG). Bersamaan dengan pemberian obat ARV juga dilakukan konseling mengenai efek samping obat, kepatuhan minum obat, interaksi obat dengan obat yang lainnya, kemungkinan terjadinya serokonversi, dan bila diperlukan maka dilakukan tata laksana kecemasan yang mungkin timbul. Pemberian ARV dilakukan selama 28 hari. Setelah diberikan terapi profilaksis pasca paparan, maka harus dilakukan pemantauan efek samping ARV yang diberikan pada minggu ke-2 dan ke-4. Pemeriksaan ulang tes HIV untuk melihat efektivitas pengobatan dilakukan pada 12 minggu dan 6 bulan setelah terpapar.

Kata Kunci: Infeksi virus HIV, PEP HIV

ABSTRACT

Health workers (HCWs) are prone to get infected by HIV infection when carrying out their duties. The injuries can be caused by needle sticks, sharp objects (scalpels, lancets, or other) that have been exposed to body fluids or splashes of body fluids onto the body's mucosa (eyes, nose, mouth) and non-intact skin have the potential to transmit the HIV infection. Post-exposure transmission due to contamination of body fluids to health workers can be prevented by providing post-exposure prophylaxis therapy. Post-exposure prophylaxis (PEP) is given as soon as possible and no later than 72 hours after exposure. Prophylaxis is given to HCWs who are significantly exposed using three antiretroviral drugs. In Indonesia, for adolescents and adults ≥ 10 years old, the main choice is Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Dolutegravir (DTG). Simultaneously with the administration of ARV drugs, counseling is also carried out regarding side effects of ARV, medication adherence, drug interactions, the possibility of seroconversion, and if necessary, management of anxiety that may arise. ARVs will be given for 28 days. After being given post-exposure prophylactic therapy, monitoring for side effects of ARV drugs must be carried out which are given in the 2nd and 4th week. Re-examination of HIV testing to see the effectiveness of treatment was carried out at 12 weeks and 6 months after exposure.

Keywords: HIV infection, PEP of HIV

PENDAHULUAN

Petugas kesehatan rawan akan tertular virus HIV dalam menjalankan tugasnya. Perlukaan akibat tertusuk jarum suntik, benda tajam (*scalpel*, lancet, atau yang lainnya) yang telah terpapar cairan tubuh maupun percikan dari cairan tubuh ke mukosa tubuh (mata, hidung, mulut) dan kulit yang tidak utuh berpotensi menularkan virus HIV. *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) memperkirakan telah terjadi 380.000 perlukaan perkutaneus pertahun pada petugas kesehatan di rumah sakit Amerika dan setengah darinya tidak dilaporkan.¹ Yuniastuti, dkk.² melaporkan terjadinya 286 perlukaan jarum dan benda tajam lainnya pada petugas kesehatan di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo dalam kurun 4 tahun. Penelitian lain yang dilakukan pada tahun 2000 melaporkan telah terjadi 16.000 infeksi Hepatitis C, 66.000 infeksi Hepatitis B dan 1.000 infeksi HIV di seluruh dunia pada petugas kesehatan akibat tusukan jarum dan benda tajam.³

Penularan pasca paparan akibat kontaminasi cairan tubuh pada petugas kesehatan bisa dicegah melalui pemberian terapi profilaksis pasca paparan. Tata laksana terapi pasca paparan ditujukan biasanya untuk ketiga virus di atas (HBV, HCV dan HIV). Akan tetapi, pada tulisan ini hanya akan diulas untuk pencegahan penularan HIV pasca paparan benda tajam dan percikan cairan tubuh yang diperkirakan terkontaminasi virus HIV.

Pemberian terapi profilaksis pasca paparan bergantung pada risiko penularan HIV yang terjadi. Risiko penularan HIV bergantung dari kemungkinan sumber paparan yang terinfeksi virus HIV dan risiko biologis penularan HIV berdasarkan paparan yang terjadi.⁴

MANFAAT PROFILAKSIS PASCA PAJANAN

Penelitian untuk manfaat profilaksis pasca pajanan secara acak dan terkontrol tidak dimungkinkan secara etis dan logistik. Akan tetapi, penelitian pada binatang dan uji klinis perinatal, studi pekerja kesehatan yang menerima profilaksis pasca paparan akibat pekerjaan, dan studi observasional, menunjukkan bahwa pemberian profilaksis pasca paparan diperkirakan akan mengurangi risiko terinfeksi oleh virus HIV. Suatu penelitian kasus control melaporkan bahwa pemberian profilaksis Zidovudin pasca paparan tertusuk jarum suntik pada petugas kesehatan dikaitkan dengan 81% penurunan risiko penularan HIV.⁵

RISIKO PENULARAN

Risiko penularan akibat paparan di tempat kerja bervariasi, bergantung dengan jenis dan tingkat keparahan paparan. Dalam studi prospektif pada pekerja kesehatan,

rerata risiko penularan HIV setelah paparan perkutan dari darah yang terinfeksi HIV diperkirakan sekitar 0,3% (IK95% 0,2- 0,5%) dan paparan melalui selaput lendir sekitar 0,09% (IK95% 0,006-0,5%).⁶ Meskipun penularan HIV setelah paparan melalui kulit yang tidak utuh telah didokumentasikan, namun risiko penularan melalui jalur ini belum dihitung dengan tepat. Akan tetapi, diperkirakan lebih kecil daripada risiko paparan melalui selaput lendir. Demikian pula risiko penularan setelah paparan cairan atau jaringan selain darah yang terinfeksi HIV yang juga belum dihitung namun diperkirakan jauh lebih rendah daripada paparan darah.

Beberapa faktor dapat memengaruhi risiko penularan HIV setelah paparan di tempat kerja. Peningkatan risiko penularan infeksi HIV dikaitkan dengan jumlah pajanan darah dari sumber paparan yang berhubungan dengan: 1) alat (misalnya jarum) yang terlihat terkontaminasi dengan darah pasien, 2) prosedur yang melibatkan jarum yang ditempatkan langsung di pembuluh darah atau arteri, 3) jarum yang berlubang karena menyimpan darah, dan 4) luka yang dalam. Risiko juga meningkat untuk paparan darah dari sumber orang dalam stadium terminal/AIDS karena jumlah virus HIV sangat tinggi.⁶⁻⁸

Penentuan status HIV dari sumber paparan penting guna pemberian profilaksis pasca paparan. Jika status HIV dari sumber pajanan tidak diketahui, maka harus ditentukan segera. Tes dilakukan dengan menggunakan tes yang cepat dan sensitif, seperti tes *HIV rapid* generasi ke empat. Jika ada kekhawatiran tentang hasil negatif palsu, bila perlu dapat dilakukan pengujian plasma HIV RNA (*viral load* HIV) dari sumber paparan.⁸ Apabila sumber paparan berstatus HIV negatif, maka tidak diperlukan pemberian profilaksis pasca paparan. Jika sumber paparan dengan HIV positif, harus diketahui riwayat pengobatan serta kepatuhan dalam pengobatan ARV (antiretrovirus), dan kapan pemeriksaan *viral load* terakhirnya dilakukan.^{4,8,9} Apabila status sumber paparan tidak bisa dilakukan, maka dapat dipertimbangkan sebagai paparan yang berisiko tinggi.⁷

TATA LAKSANA PROFILAKSIS PASCA PAPARAN

Segera setelah terpapar, maka harus dilakukan penilaian mengenai besarnya risiko tertular virus HIV dan apakah perlu dilakukan pemberian profilaksis pasca paparan atau tidak. Lakukan tes HIV pada orang yang terpapar maupun sumber paparan (bila belum diketahui statusnya). Lakukan pembersihan luka pada perlukaan jarum atau benda tajam, maupun paparan pada kulit, selaput lendir/mukosa.^{10,11} Lakukan konseling dan dukungan terhadap yang terpapar dengan melakukan

penerangan: 1) mengenai kemungkinan tertular akibat paparan yang terjadi, 2) kemungkinan pemberian terapi profilaksis pasca paparan, 3) efek samping dari obat yang digunakan dan kepatuhan minum obat, 4) manajemen ansietas bila diperlukan.

Pemberian Profilaksis Pasca Paparan

Pemberian profilaksis pasca paparan harus dilakukan sesegera mungkin dan paling lambat 72 jam setelah terpapar. Jenis-jenis paparan berikut mungkin memerlukan profilaksis pasca paparan. Pertama, cairan tubuh berupa darah, air liur bernoda darah, ASI, cairan genital, serebrospinal, cairan ketuban, peritoneal, sinovial, perikardial atau pleura. Meskipun semua cairan tersebut mengandung virus yang tinggi, akan tetapi semua kasus yang terjadi harus dinilai secara klinis, oleh petugas kesehatan dan diputuskan apakah paparan yang terjadi mempunyai risiko yang signifikan. Kedua, selaput lendir akibat paparan seksual, percikan ke mata, hidung, atau rongga mulut dan paparan parenteral.

Sementara itu, beberapa paparan yang tidak memerlukan profilaksis pasca paparan meliputi: 1) individu yang terpajan sudah HIV positif, 2) sumber pajanan ditetapkan sebagai HIV negatif, dan 3) paparan cairan tubuh yang tidak menimbulkan risiko signifikan, seperti air mata, air liur yang tidak bernoda darah, urin, dan keringat. Apabila individu yang terpapar tidak memerlukan profilaksis pasca paparan, maka perlu diberikan konseling mengenai bagaimana cara mengurangi risiko agar tidak terjadi paparan berulang dikemudian hari.^{7,11}

ANTIRETROVIRUS YANG DIGUNAKAN DALAM PROFILAKSIS PASCA PAPARAN

Untuk anak remaja dan dewasa, WHO dalam panduannya menganjurkan penggunaan dua ARV yang dipilih dari tiga ARV yang digunakan dalam terapi profilaksis pasca paparan [Tenofovir (TDF) + Lamivudin (3TC)/Emtricitabine (FTC)]. Sedangkan, ARV ke-3 adalah Dolutegravir (DTG) atau ARV alternatif lainnya adalah Atazanavir/ritonavir (ATV/r), Darunavir/ritonavir (DRV/r), Lopinavir/ritonavir (LPV/r), dan Raltegravir (RAL).¹² Sementara regimen pilihan utama di Indonesia saat ini adalah kombinasi TDF/3TC/DTG dalam bentuk kombinasi dosis tetap (KDT) satu kali sehari seperti pada Tabel 1.

Terapi profilaksis pasca paparan diberikan selama 28 hari. Berikan penerangan mengenai efek samping obat dan kemungkinan interaksi dengan obat lainnya yang mungkin digunakan oleh karena penyakit komorbid yang diderita. Setelah dilakukan pemberian profilaksis pasca paparan, maka pada minggu ke-2 dan ke-4 dilakukan

Tabel 1. Regimen pilihan ARV untuk profilaksis pasca paparan HIV pada orang dewasa dan remaja di atas 10 tahun di Indonesia¹³

Regimen pilihan	Regimen alternatif
TDF + 3TC + DTG	TDF + 3TC/FTC + LPV/r
	TDF + 3TC/FTC + EFV
	AZT + 3TC + DTG
	AZT + 3TC + LPV/r
	AZT + 3TC + EFV

TDF = tenofovir disoproksil fumarate; 3TC = lamivudin; DTG = dolutegravir; FTC = emtricitabine; LPV/r = kombinasi lopinavir boosted ritonavir; EFV = efavirenz

evaluasi untuk melihat adanya efek samping ARV sesuai regimen ARV yang digunakan. Pada bulan ke-3 dan ke-6, dilakukan pemeriksaan tes anti-HIV ulang untuk melihat apakah terjadi serokonversi, atau dapat juga diperiksa pada minggu ke-6.^{7,8} Apabila terdapat gejala sindrom retroviral akut, maka dapat dilakukan pemeriksaan *viral load* HIV.⁸

Hal lain yang sulit dalam tata laksana profilaksis pasca paparan adalah menyelesaikan tahapan di atas sampai selesai minimal bulan ke-3. Penelitian di Zimbabwe melaporkan bahwa untuk menyelesaikan minum ARV dalam 28 hari saja, hanya terjadi pada 11% dari mereka yang diberikan terapi profilaksis pasca paparan.¹⁴

SIMPULAN

Profilaksis pasca paparan virus HIV pada petugas kesehatan merupakan salah satu upaya pencegahan penularan virus HIV melalui paparan jarum, benda tajam, cairan tubuh yang terpercik dan terkontaminasi virus HIV. Kapan waktu pemberian dan evaluasi sesudahnya merupakan satu rangkaian yang utuh agar pencegahan penularan virus HIV dapat berhasil baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Chilaka NV, Hassan R, Konje CJ. Post exposure prophylaxis for blood borne viral (BBV) infections. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;225:83-91.
- Yuniastuti E, Ratih MD, Aisyah RM, Hidayah JA, Widhani A, Sulaiman SA, et al. Needlestick and sharps injuries in an Indonesian tertiary teaching hospital from 2014 to 2017: a cohort study. *BMJ Open.* 2020;10(12):e041494.
- Prüss-Ustün A, Rapiti E, Hutin Y. Estimation of the global burden of disease attributable to contaminated sharps injuries among health-care workers. *Am J Ind Med.* 2005;48(6):482-90.
- British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS. Guidance for the use of post exposure prophylaxis (pep) for prevention of HIV in British Columbia 2020 [Internet]. Vancouver: British Columbia Centre for Excellence in HIV/AIDS 2020 Mar 31 [accessed 2023 Mar 24]. Available from: https://bccfe.ca/sites/default/files/uploads/publications/centredocs/guidance_for_the_use_of_postexposure_prophylaxis_pep_for_the_prevention_of_hiv_in_british_columbia_31march2020.pdf
- Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, Auerbach JD, Veronese F, Struble KA, et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-2):1-20.
- Panlilio AL, Cardo DM, Grohskopf LA, Heneine W, Ross CS.

- Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR*. 2005;54:1-17.
7. Kapila K, Gupta RM, Chopra GS. Post-exposure prophylaxis: what every health care worker should know. *Med J Armed Forces India*. 2008;64(3): 250-3.
 8. Markelz A E, Okulicz J F. Postexposure HIV prophylaxis in physicians and medical personnel [Internet]. New York: Medscape; 2022 Nov 18 (accessed 2023 Mar 24). Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1991375-overview>
 9. Australasian Society for HIV, Viral Hepatitis and Sexual Health Medicine (ASHM). Post exposure prophylaxis after non occupational and occupational exposure to HIV. Australian national guidelines (second edition). Sydney, Australia: ASHM; 2016.
 10. Cresswell F, Asanati K, Bhagani S, Boffito M, Delpech V, Ellis J, et al. UK guideline for the use of HIV post-exposure prophylaxis 2021. *HIV Med*. 2022;23(5):494-545.
 11. Moorhouse M , Bekker LG, Black V , Conradie F, Harley B , Howell P, Maartens P, et al. Guideline on the management of occupational and non-occupational exposure to the human immunodeficiency virus and recommendations for post-exposure prophylaxis: 2015 Update. *South Afr J HIV Med*. 2015;16(1):399.
 12. World Health Organization (WHO). Consolidated guideline on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2021 (accessed 2023 Mar 24). Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>
 13. Peraturan Menteri Kesehatan Indonesia No 23 tahun 2022. Penanggulangan human immunodeficiency virus, acquired immunodeficiency syndrome dan infeksi menular seksual. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2022.
 14. Mushamb F, Timire C, Harries HD, Tweya H, Goverwa-Sibanda PT, Mungofa S, et al. High post-exposure prophylaxis uptake but low completion rates and HIV testing follow-up in health workers, Harare, Zimbabwe. *J Infect Dev Ctries*. 2021;15(4):559-65.