

# Penyakit Dalam Indonesia

pISSN: 2406-8969  
eISSN: 2549-0621



Volume 8 Issue 3 September 2021



Official Journal of  
Department of Internal Medicine,  
Universitas Indonesia

9-30-2021

## Predictors of Handgrip Strength Changes in Elderly Patients

Ummi Ulfah Madina

*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo*

Siti Setiati

*Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, s\_setiati@yahoo.com*

Purwita Wijaya Laksmi

*Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo*

Arif Mansjoer

*Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo*

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Madina, Ummi Ulfah; Setiati, Siti; Laksmi, Purwita Wijaya; and Mansjoer, Arif (2021) "Predictors of Handgrip Strength Changes in Elderly Patients," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 3, Article 1.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i3.529

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss3/1>

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.

# Prediktor Perubahan Kekuatan Genggam Tangan pada Pasien Usia Lanjut

## *Predictors of Handgrip Strength Changes in Elderly Patients*

Umami Ulfah Madina<sup>1</sup>, Siti Setiati<sup>2</sup>, Purwita Wijaya Laksmi<sup>2</sup>, Arif Mansjoer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo

<sup>2</sup>Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo

<sup>3</sup>Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo

### Korespondensi:

Siti Setiati. Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo. Jl. Diponegoro No. 71, Jakarta, 10430, Indonesia. E-mail: s\_setiati@yahoo.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Peningkatan usia lanjut menimbulkan dampak kesehatan, di antaranya adalah sarkopenia dan kerapuhan. Kekuatan genggam tangan merupakan komponen sarkopenia, fenotip sindrom kerapuhan, dan bersifat dinamis. Berbagai studi potong lintang menilai hubungan kekuatan genggam tangan dengan usia, jenis kelamin, status nutrisi, status fungsional, status mental, dan komorbiditas, namun temuan masih beragam. Selain itu, belum ada studi longitudinal untuk mengetahui hubungan perubahan kekuatan genggam tangan dengan usia, jenis kelamin, status nutrisi, status fungsional, status mental, dan komorbiditas di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara usia, jenis kelamin, status nutrisi, status fungsional, status mental, dan komorbiditas dengan perubahan kekuatan genggam tangan pada pasien usia lanjut.

**Metode.** Penelitian kohort prospektif menggunakan data sekunder pasien usia lanjut yang kontrol rutin di Poliklinik Geriatri RSCM Jakarta dari register studi longitudinal INA-FRAGILE yang telah diobservasi selama 1 tahun (2013-2014). Uji analisis multivariat regresi logistik digunakan untuk menilai hubungan antara usia, jenis kelamin, status nutrisi (skor MNA), status fungsional (skor ADL), status mental (skor GDS-SF), indeks komorbiditas (skor CIRS) dengan perubahan kekuatan genggam tangan.

**Hasil.** Dari 162 subjek, didapatkan rerata usia 72,9 (simpang baku [SB] 5,9) tahun, jenis kelamin terbanyak perempuan (57,41%), memiliki nutrisi baik (83,9%), mandiri (median 9–20), tidak depresi (median 0–11), rerata indeks komorbiditas 11,8 (SB 3,7), dan dalam 1 tahun pengamatan 53,1% mengalami penurunan kekuatan genggam tangan. Status nutrisi (OR=2,7; p=0,033) dan indeks komorbiditas (OR 0,3; p<0,002) berhubungan dengan kekuatan genggam tangan.

**Simpulan.** Status nutrisi dan komorbiditas memengaruhi perubahan kekuatan genggam tangan pada pasien usia lanjut

**Kata Kunci:** Kekuatan genggam tangan, komorbiditas, status nutrisi, usia lanjut.

### ABSTRACT

**Introduction.** The increasing elderly population throughout the world has been related to the increased prevalence of sarcopenia and frailty. Handgrip strength is a component of sarcopenia, one of frailty syndrome phenotypes. Previous studies have assessed the association of age, sex, nutritional status, functional status, mental status, and comorbidity, but varied results. No longitudinal study has been done to determine the correlation of handgrip strength changes with age, sex, nutritional status, functional status, mental status, and comorbidity in Indonesia. The aim of this study was to determine the correlation between age, sex, nutritional status, functional status, depressive symptoms, comorbidity, and handgrip strength changes in elderly patients.

**Methods.** A prospective cohort study using secondary data of elderly patients who were routinely visiting Geriatric Out-Patients Clinic at Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, from the INA-FRAGILE register observed for one year (2013-2014). The multivariate logistic regression analysis was used to assess the correlation between sex, age, nutritional status (MNA score), functional status (ADL score), depressive symptoms (GDS-SF score), comorbidities (CIRS score), and handgrip strength changes.

**Results.** From 162 subjects which were included in the study, the mean age was 72.9 (SD 5.9) years, predominantly female (57.41%), with good nutrition (83.9%), independent (median 9- 20), not depressed (median 0-11), has average comorbidity index 11.8 (SD 3.7), and 53.1% experienced decreased handgrip strength. Nutritional status (OR = 2.7, p = 0.033) and comorbidity (OR 0.3, p <0.002) correlated with handgrip strength changes.

**Conclusion.** Nutritional status and comorbidity correlate with handgrip strength changes in the elderly.

**Keywords:** Comorbidity, elderly, handgrip strength, nutritional status

## PENDAHULUAN

Prevalensi usia lanjut dunia mengalami peningkatan setiap tahunnya dan diproyeksikan mencapai 2,1 miliar pada tahun 2050 dari 962 juta pada 2017. Indonesia merupakan negara berkembang dengan 24 juta penduduk usia lanjut dan akan meningkat 3 kali lipat menjadi 61 juta pada tahun 2050.<sup>1</sup>

Masalah kesehatan yang muncul akibat menuanya penduduk ialah meningkatnya prevalensi sarkopenia dan sindrom kerapuhan.<sup>2</sup> Seto, dkk.<sup>3</sup> melaporkan 54,3% and 14,1% pasien usia lanjut tergolong pre-rapuh dan rapuh di RSUPN Cipto Mangkunkusumo Jakarta. Permasalahan kesehatan ini memerlukan penanganan yang tepat.

Kekuatan genggam tangan (KGT) merupakan komponen dari sarkopenia, salah satu fenotip kerapuhan dan bersifat dinamis sepanjang usia.<sup>4-6</sup> Kekuatan genggam tangan merupakan metode yang sederhana, terandalkan, dan murah untuk menilai kekuatan otot secara umum.<sup>7-10</sup> Kondisi KGT yang rendah merupakan prediktor hendaya, institusionalisasi, durasi rawat yang lebih panjang, peningkatan morbiditas dan mortalitas, serta berhubungan dengan menurunnya kapasitas fungsional usia lanjut.<sup>11-13</sup>

Studi potong lintang dan longitudinal yang telah ada menunjukkan adanya hubungan antara usia, jenis kelamin, status nutrisi, status fungsional, gejala depresi, dan komorbiditas.<sup>14-21</sup> Forrest, dkk.<sup>19</sup> menemukan laju, penurunan KGT sebesar 0,64% ( $\pm$  300 gr) per tahun. Namun, hingga saat ini belum ada studi longitudinal yang menentukan korelasi perubahan KGT dengan usia, jenis kelamin, status nutrisi, status fungsional, gejala depresi, dan komorbiditas di Indonesia.

Tujuan dari studi ini untuk mempelajari korelasi antara usia, jenis kelamin, status nutrisi, gejala depresi dan komorbiditas dengan perubahan KGT pada pasien usia lanjut. Informasi faktor prediktor KGT akan menjadi landasan untuk evaluasi dan intervensi dini kelemahan otot yang merupakan salah satu tanda sindroma kerapuhan dan sarkopenia.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif pada populasi pasien yang berobat di Poliklinik Geriatri RSUPN Cipto Mangkunkusumo. Data penelitian ini menggunakan data sekunder yang berasal dari data register penelitian *Indonesia Frailty, Aging and Quality of Life* (INA-FRAGILE) *Longitudinal Study* periode pengamatan tahun pertama (Mei 2013 – Juni 2014). Sebanyak 162 subjek diikutsertakan dan diambil data berupa profil sosio-demografik, data antropometri dan status nutrisi (skor *Mini Nutritional Assessment*/MNA), status fungsional

(skor *Activity of Daily Living*/ADL), status mental (skor *Geriatric Depression Scale-Short Form*/GDS-SF), dan indeks komorbiditas (skor *Cumulative Illness Rating Scale*/CIRS) di awal penelitian dan KGT pada awal dan akhir masa penelitian (1 tahun kemudian).

Kekuatan genggam tangan merupakan kekuatan otot isometrik genggam tangan dan diukur pada tangan yang dominan menggunakan Jamar dinamometer hidrolik model J00105. Perubahan KGT dinilai dengan membandingkan KGT di awal dan di akhir penelitian. Kekuatan genggam tangan diukur sesuai dengan protokol *American Society of Hand Therapist*, yakni: (1) tangan subjek penelitian harus kering sebelum memulai pengukuran; (2) subjek penelitian duduk dengan bahu adduksi dan rotasi netral, siku fleksi pada sudut 90°, lengan bawah dorsofleksi antara 0° dan 30° serta deviasi ulnar antara 0° dan 15°; (3) subjek diperintahkan menarik napas dalam lalu diminta menarik tuas pegangan sekuat tenaga saat menghembuskan napas; (4) subjek tidak diperkenankan mengayun atau memompa tuas; (5) pengukuran dilakukan sebanyak 3 kali pada tangan yang dominan dengan jeda 30 detik antara pengukuran dan mengambil nilai tertinggi sebagai KGT; (6) prosedur akan dihentikan jika subjek mengalami keluhan dan menunjukkan gejala yang telah dijelaskan sebelumnya.

Perubahan KGT dikategorikan menjadi 2 kelompok, yakni tetap/meningkat dan menurun. Subjek penelitian mengalami penurunan KGT jika nilai KGT di awal studi lebih besar daripada di akhir studi. Subjek penelitian mengalami KGT yang tetap atau meningkat jika nilai KGT di awal studi sama atau lebih kecil daripada di akhir studi.

Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif dan analitik menggunakan program STATA 15. Analisis data deskriptif untuk memperoleh karakteristik subjek penelitian, yakni usia, jenis kelamin, status edukasi, status pernikahan, status pengaturan tempat tinggal, status ekonomi, indeks massa tubuh/IMT, gejala depresi, komorbiditas, dan KGT. Uji regresi logistik multivariat dilakukan untuk mengkaji korelasi antara usia, jenis kelamin, status fungsional, status nutrisi, gejala depresi, dan komorbiditas dengan perubahan KGT. Penelitian ini telah lulus kaji etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta dengan nomor 0426/UN2.F1/ETIK/2018.

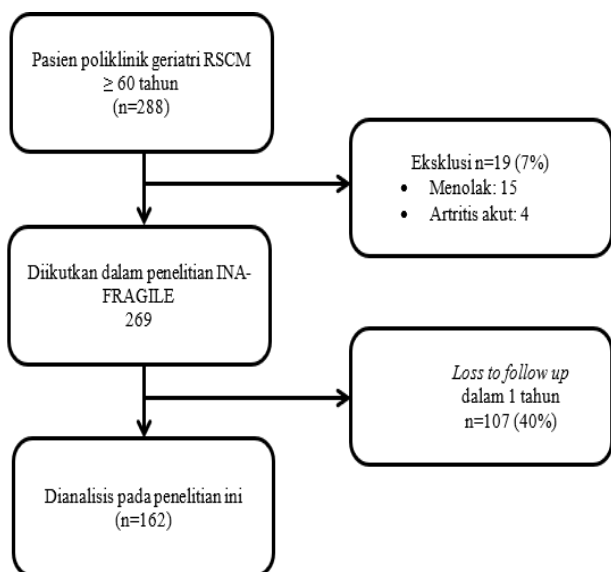
## HASIL

Pada awal penelitian terdapat 269 subjek yang diinilai namun dengan *loss to follow up* dalam 1 tahun pengamatan sebesar 40% akibat perubahan sistem rujukan kesehatan nasional saat itu yang menyebabkan

pasien tidak lagi berobat ke RSCM, subjek meninggal dunia dalam periode observasi, serta subjek tidak dapat dihubungi di akhir studi. Dengan demikian, sebanyak 162 subjek yang dapat diikuti pada analisis akhir.

Proporsi subjek terbesar dari sampel adalah jenis kelamin perempuan (57,41%, n=93), memiliki status nutrisi baik (83,95%, n=136), dengan rerata usia 72,97 (SB 5,98) dan rerata indeks komorbiditas menurut CIRS 11,81 (SB 3,70). Status fungsional menurut skor ADL sebesar 9–20 dengan median 20 (mandiri), gejala depresi menurut skor GDS-SF 0–11 dengan median 1 (normal). Rerata kekuatan genggam tangan di awal pengamatan sebesar 18,36 (SB 6,62), sedangkan di akhir pengamatan sebesar 17,17 (SB 7,06). Karakteristik subjek penelitian selengkapnya tercantum pada Tabel 1.

Sebanyak 53% subjek penelitian mengalami penurunan KGT dalam 1 tahun, lainnya tergolong stabil atau meningkat. Rentang perubahan KGT selama periode 1 tahun pengamatan berupa penurunan sebesar 13 kg hingga peningkatan 8,5 kg dengan median berkurang 1 kg dari awal penelitian. Analisis deskriptif KGT, usia, jenis kelamin, status fungsional, status nutrisi, gejala depresi, dan komorbiditas dapat dilihat pada Tabel 2.



Gambar 1. Alur hasil pengambilan sampel

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

| Variabel                                                  | Keterangan     |
|-----------------------------------------------------------|----------------|
| Usia dalam tahun, rerata (simpang baku [SB])              | 72,97 (5,98)   |
| Jenis kelamin, n (%)                                      |                |
| Laki-laki                                                 | 69 (42,59)     |
| Perempuan                                                 | 93 (57,41)     |
| Status pendidikan, n (%)                                  |                |
| Tidak sekolah                                             | 3 (1,85)       |
| SD                                                        | 14 (8,64)      |
| SMP                                                       | 14 (8,64)      |
| SMU                                                       | 52 (32,1)      |
| Pendidikan tinggi                                         | 79 (48,77)     |
| Status pernikahan, n (%)                                  |                |
| Tidak menikah                                             | 0 (0)          |
| Menikah                                                   | 113 (69,75)    |
| Cerai hidup                                               | 0 (0)          |
| Cerai mati                                                | 49 (30,25)     |
| Tinggal dengan, n (%)                                     |                |
| Sendiri                                                   | 9 (5,56)       |
| Pasangan/keluarga                                         | 151 (93,21)    |
| Orang lain                                                | 2 (1,23)       |
| Di panti jompo                                            | 0 (0)          |
| Status ekonomi, n (%)                                     |                |
| Tidak berkecukupan                                        | 23 (14,20)     |
| Berkecukupan                                              | 130 (80,25)    |
| Lebih                                                     | 9 (5,56)       |
| Status fungsional                                         |                |
| Activity of daily living (ADL), median (rentang)          | 20 (9–20)      |
| Status nutrisi, n (%)                                     |                |
| Nutrisi baik                                              | 136 (83,95)    |
| Risiko malnutrisi                                         | 25 (15,43)     |
| Malnutrisi                                                | 1 (0,62)       |
| Indeks massa tubuh (kg/m <sup>2</sup> ), median (rentang) | 24,8 (16–41,4) |
| Berat badan kurang, n (%)                                 | 7 (4,32)       |
| Berat badan normal, n (%)                                 | 81 (50)        |
| Berat badan berlebih, n (%)                               | 35 (21,6)      |
| Obesitas, n (%)                                           | 39 (24,07)     |
| Gejala depresi                                            |                |
| GDS-SF, median (rentang)                                  | 1 (0–11)       |
| Komorbiditas                                              |                |
| CIRS, rerata (SD)                                         | 11,81 (3,70)   |
| Kekuatan genggam tangan (kg)                              |                |
| Awal pengamatan, rerata (SB)                              | 18,36 (6,62)   |
| Akhir pengamatan, rerata (SB)                             | 17,17 (7,06)   |

Table 2. Analitik deskriptif variabel penelitian

| Variabel                          | Rerata (SB)  | Median (rentang) | n (%)       |
|-----------------------------------|--------------|------------------|-------------|
| Perubahan kekuatan genggam tangan |              | -1 (-13-8,5)     |             |
| Turun                             |              |                  | 86 (53,09)  |
| Tetap/meningkat                   |              |                  | 76 (46,91)  |
| Usia                              |              |                  |             |
| ≥75 tahun                         | -1,92 (4,26) |                  | 65 (40,12)  |
| 60-74 tahun                       | -0,71 (3,51) |                  | 97 (59,88)  |
| Jenis Kelamin                     |              |                  |             |
| Perempuan                         | -1,38 (3,87) |                  | 93 (57,41)  |
| Laki-laki                         | -0,93 (3,86) |                  | 69 (42,59)  |
| Status fungsional                 |              |                  |             |
| Ketergantungan                    | -1,10 (3,65) |                  | 42 (25,93)  |
| Mandiri                           | -1,23 (3,94) |                  | 120 (74,07) |
| Status nutrisi                    |              |                  |             |
| Berisiko malnutrisi-malnutrisi    | -1,75(3,97)  |                  | 26 (16,05)  |
| Nutrisi baik                      | -1,10(3,84)  |                  | 136 (83,95) |
| Gejala depresi                    |              |                  |             |
| Sugestif depresi                  | -1,50(4,78)  |                  | 12 (7,41)   |
| Normal                            | -1,17(3,79)  |                  | 150 (92,59) |
| Komorbidity                       |              |                  |             |
| Tinggi                            | -0,76(3,81)  |                  | 126 (77,78) |
| Rendah                            | -2,69(3,72)  |                  | 36 (22,22)  |

Analisis hubungan bivariat dikerjakan menggunakan uji kai-kuadrat dan ditemukan kemaknaan yang signifikan secara statistik antara komorbidity terhadap perubahan KGT (Tabel 3). Variabel dengan  $p < 0,25$  pada analisis bivariat, yakni jenis kelamin, status nutrisi, dan komorbidity dimasukkan dalam analisis multivariat regresi logistik (Tabel 4).

## DISKUSI

Pada pemeriksaan awal terdapat 269 subjek yang berpartisipasi, namun dalam pengamatan 1 tahun sekitar 40% keluar dari penelitian. Jumlah subjek yang dapat diteliti di akhir penelitian sebesar 162 subjek, jumlah ini lebih sedikit dari jumlah sample yang diperhitungkan dan berpotensi menurunkan *power* penelitian.

Penelitian ini menemukan proporsi kelompok usia lanjut 60-74 tahun lebih banyak dibandingkan kelompok usia ≥75 tahun (59,88% vs. 40,12%). Temuan ini sesuai dengan hasil penelitian Jang, dkk.<sup>15</sup> (69,7% vs. 30,3%). Proporsi perempuan (57,41%) lebih banyak dan sesuai dengan temuan studi yang lampau.<sup>2,16,17,22</sup> Sebagian besar subjek mandiri (74,07%) dalam melakukan aktivitas sehari-hari dan temuan ini serupa dengan studi Lino, dkk.<sup>16</sup>

Tabel 3. Hubungan Bivariat antara usia, jenis kelamin, status fungsional, status nutrisi, gejala depresi, dan komorbidity dengan perubahan kekuatan genggam tangan

| Variabel                       | Kekuatan genggam tangan |                        | p*    |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------|-------|
|                                | Turun, n (%)            | Tetap/meningkat, n (%) |       |
| Umur                           |                         |                        |       |
| ≥75 tahun                      | 37 (56,92)              | 28 (43,08)             | 0,42  |
| 60-74 tahun                    | 49 (50,52)              | 48 (49,48)             |       |
| Jenis Kelamin**                |                         |                        |       |
| Perempuan                      | 54 (58,06)              | 39 (41,94)             | 0,14  |
| Laki-laki                      | 32 (46,38)              | 37 (53,62)             |       |
| Status fungsional              |                         |                        |       |
| Ketergantungan                 | 24 (57,14)              | 18 (42,86)             | 0,54  |
| Mandiri                        | 62 (51,67)              | 58 (48,33)             |       |
| Status nutrisi**               |                         |                        |       |
| Berisiko malnutrisi-malnutrisi | 18 (69,23)              | 8 (30,77)              | 0,07  |
| Nutrisi baik                   | 68 (50)                 | 68 (50)                |       |
| Depresi                        |                         |                        |       |
| Sugestif depresi               | 7 (58,33)               | 5 (41,67)              | 0,71  |
| Normal                         | 79 (52,67)              | 71 (47,33)             |       |
| Komorbidity**                  |                         |                        |       |
| Tinggi                         | 59 (46,83)              | 67 (53,17)             | 0,003 |
| Rendah                         | 27 (75)                 | 9 (25)                 |       |

\*Uji Kai-kuadrat, \*\* $p < 0,25$

Tabel 4. Analisis multivariat regresi logistik hubungan antara jenis kelamin, status nutrisi, dan komorbidity dengan perubahan kekuatan genggam tangan

| Tahap | Variabel                         | Koefisien | OR (IK 95%)     | p     |
|-------|----------------------------------|-----------|-----------------|-------|
| I     | Perempuan                        | 0,434     | 1,5 (0,80-2,97) | 0,194 |
|       | Berisiko malnutrisi – malnutrisi | 1,008     | 2,7 (1,09-6,91) | 0,033 |
|       | Komorbidity tinggi               | -1,319    | 0,3 (0,11-0,63) | 0,002 |
| II    | Berisiko malnutrisi – malnutrisi | 1,003     | 2,7 (1,09-6,84) | 0,033 |
|       | Komorbidity tinggi               | -1,341    | 0,3 (0,11-0,61) | 0,002 |

(73%). Sekitar empat per lima subjek penelitian tergolong memiliki nutrisi baik dan temuan ini sesuai dengan Seto, dkk.<sup>3</sup> (80,3%), Riviati, dkk.<sup>17</sup> (86,4%), Rajendran, dkk.<sup>22</sup> (64%), dan Kaburagi, dkk.<sup>23</sup> (79,2%).

Gejala depresi ditemukan pada 7,41% subjek. Namun, Lai, dkk.<sup>24</sup> mengemukakan sekitar 32% populasi usia lanjut di Hong Kong memiliki gejala depresi. Perbedaan ini dapat terjadi akibat perbedaan karakteristik subjek penelitian dan nilai sosio-kultural yang dianut. Sebanyak 77,78% subjek memiliki skor komorbidity yang tinggi dan sejalan dengan temuan Seto, dkk.<sup>3</sup> (72,9%). Penelitian ini menemukan rerata penurunan KGT yang lebih besar dibanding studi terdahulu dalam 1 tahun, yakni 1 kg.<sup>19</sup>



Penelitian ini tidak mendapatkan korelasi yang signifikan antara usia dengan perubahan KGT (RR 1,13; IK95% 0,89–1,43,  $p=0,423$ ). Temuan ini berlawanan dengan studi terdahulu.<sup>17,19,25</sup> Pada analisis lanjutan, ditemukan bahwa kelompok usia  $\geq 75$  tahun memiliki penurunan KGT yang lebih besar dibanding kelompok usia 60–74 tahun (rerata -1,92 (SB 4,26) kg vs. -0,71 (SB 3,51) kg). Tidak ditemukannya hubungan antara usia dengan perubahan KGT dapat disebabkan oleh besar sampel yang kurang, durasi pemantauan singkat, dan kurangnya kepekaan alat pengukuran KGT yang digunakan.

Berbeda dengan studi terdahulu,<sup>25,26</sup> penelitian ini tidak menemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara jenis kelamin dan perubahan KGT (RR 1,25; IK95% 0,92–1,7,  $p=0,141$ ). Analisis lanjutan menunjukkan penurunan KGT yang besar pada perempuan dibanding laki-laki (rerata -1,38 (SB 3,87) kg vs. -0,93 (SB 3,86) kg). Kekuatan otot dipengaruhi oleh hormonal, yang mana pada wanita tua kadar estrogen yang rendah melemahkan kekuatan otot. Kurangnya kemaknaan secara statistik dapat diakibatkan jumlah sampel yang kurang.

Tidak terdapat hubungan antara status fungsional dengan perubahan kekuatan genggam tangan (RR 1,18, IK95% 0,70–2,00,  $p=0,541$ ), hal ini bertentangan dengan studi terdahulu.<sup>27</sup> Pada analisis lanjutan, penurunan KGT sedikit lebih besar pada kelompok mandiri dibanding kelompok dengan ketergantungan (rerata -1,23 (SB 3,94) kg vs. -1,10 (SB 3,65) kg). Studi terdahulu melaporkan bahwa KGT usia lanjut lebih rendah pada mereka yang mengalami institusionalisasi dibanding di komunitas.<sup>28</sup> Tidak adanya kemaknaan klinis dan statistik pada penelitian ini dapat disebabkan melemahnya *power* penelitian akibat kurangnya sampel dan ketidakmampuan dinamometer genggam tangan untuk mendeteksi perubahan KGT lebih rendah dari 500 gr.

Berbeda dengan data yang telah ada,<sup>17,23,29,20</sup> penelitian ini tidak menunjukkan hubungan yang bermakna secara statistik antara status nutrisi dengan perubahan KGT (RR 1,3; IK95% 1,02–1,88,  $p=0,072$ ). Pada analisis lanjutan, ditemukan penurunan KGT lebih besar pada kelompok dengan risiko malnutrisi dan malnutrisi dibanding kelompok dengan nutrisi baik (rerata -1,75 (SB 3,97) kg vs. -1,10 (SB 3,84) kg). Kesenjangan antara hasil penelitian ini dengan penelitian terdahulu diduga akibat jumlah sampel yang kurang.

Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik antara gejala depresi dengan perubahan KGT (RR 1,1; IK95% 0,67–1,8,  $p=0,705$ ). Berbeda dengan temuan studi oleh Fukumori, dkk.<sup>20</sup> yang menunjukkan subjek dengan KGT rendah lebih berisiko

mengalami gejala depresi (*adjusted odds ratio* [AOR] 1,15, IK95% 1,06–1,24;  $p=0,001$ ). Analisis lanjutan untuk melihat besar penurunan KGT menunjukkan penurunan KGT yang lebih besar pada subjek dengan gejala depresi dibanding subjek yang normal (-1,50 (SB 4,28) kg vs. -1,17 (SB 3,79) kg,  $p=0,387$ ). Perbedaan hasil penelitian ini diduga akibat jumlah sampel studi Fukumori, dkk.<sup>20</sup> yang mencapai 26 kali lipat lebih besar dan penggunaan alat ukur yang berbeda (*the 5-item version of the Mental Health Inventory-5/MIH-5* dan dinamometer digital).

Penelitian ini mendapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara skor komorbiditas dengan perubahan KGT (RR 0,6; IK95% 0,48–0,81,  $p=0,003$ ), dimana subjek dengan indeks komorbiditas tinggi lebih tidak berisiko mengalami penurunan KGT. Analisis lanjutan mendapatkan subjek dengan komorbiditas rendah mengalami penurunan KGT lebih besar dibandingkan dengan komorbiditas tinggi (rerata -1,71 (SB 3,90) kg vs. -0,79 (SB 3,79) kg). Temuan ini bertentangan dengan studi terdahulu.<sup>31–39</sup> Riviati, dkk.<sup>17</sup> juga tidak dapat membuktikan hubungan antara penyakit menahun (diabetes melitus, hipertensi, penyakit jantung koroner, *stroke*, dan penyakit paru obstruktif kronik) dengan KGT.

Pada teorinya, komorbiditas dan penyakit menahun dikaitkan dengan inflamasi kronik. Hal ini mengakibatkan laju katabolisme protein lebih cepat dibanding sintesis protein sehingga terjadi kehilangan massa otot. Pada akhirnya ini dapat menyebabkan kelemahan otot yang dinilai dari melemahnya KGT. Perbedaan temuan penelitian ini dengan penelitian lain dapat disebabkan perbedaan rentang usia subjek penelitian, desain penelitian, kriteria inklusi, serta banyak dan beratnya sistem organ yang mengalami penyakit menahun.

Pada penelitian ini, analisis multivariat regresi logistik menggunakan 3 variabel, yaitu jenis kelamin, status nutrisi, dan komorbiditas ( $p<0,25$ ). Namun, pada akhir analisis variabel yang berpengaruh pada perubahan KGT hanya status nutrisi dan komorbiditas. Kelompok subjek berisiko malnutrisi dan malnutrisi memiliki *odds* sebesar 2,7 kali lipat untuk mengalami penurunan KGT dibanding kelompok bernutrisi baik. Temuan ini sesuai dengan temuan Riviati, dkk.<sup>17</sup> Penurunan kekuatan otot pada malnutrisi disebabkan menurunnya cadangan protein otot karena digunakan sebagai sumber energi alternatif.

Kelompok dengan komorbiditas tinggi memiliki *odds* sebesar 0,3 kali lebih kecil untuk mengalami penurunan KGT. Hal ini bertentangan dengan teori yang menyatakan pada penyakit menahun terdapat ketidakseimbangan antara laju sintesis protein dengan pemecahan protein yang akan menyebabkan berkurangnya massa otot dan

pada akhirnya menurunnya kekuatan otot. Cheung, dkk.<sup>31</sup> mendapati orang dengan KGT rendah memiliki komorbiditas tinggi. Penelitian ini tidak mampu menyesuaikan faktor perancu seperti jenis pengobatan yang diperoleh, kepatuhan berobat, dan jenis kerusakan target organ terkait komorbiditas yang subjek miliki karena data tidak tersedia. Peneliti juga mempertimbangkan kecilnya sampel penelitian, kesalahan pengumpulan sampel karena alat ukur yang digunakan atau *error intra-observer* sebagai penyebab perbedaan temuan penelitian ini dengan penelitian terdahulu.

## SIMPULAN

Status nutrisi memengaruhi perubahan KGT pada pasien usia lanjut di rawat jalan dalam satu tahun, status nutrisi yang buruk akan berisiko lebih besar mengalami penurunan KGT. Meski secara statistik ditemukan komorbiditas tinggi memiliki efek protektif terhadap penurunan kekuatan genggam tangan pada pasien usia lanjut di rawat jalan dalam satu tahun, temuan ini sebaiknya disikapi dengan hati-hati karena adanya keterbatasan penelitian yang dapat memengaruhi temuan ini.

Perlu dilakukan penelitian serupa dengan desain kohort namun dengan durasi yang lebih lama, jumlah sampel yang lebih besar, dan dilakukan multisenter, frekuensi pengamatan yang lebih sering, menggunakan alat ukur KGT yang lebih sensitif, dan mencari alat ukur komorbiditas yang lebih baik untuk menilai hubungan perubahan KGT dengan faktor terkait.

## DAFTAR PUSTAKA

- United Nations. UN World population prospects: The 2017 revision, key findings and advance tables. New York: United Nations, Departement of economic and social affairs, population division; 2017.
- Mustari AS, Maylasari I, Ramadani KD, Nugroho SW, Annisa L, Lanny T. Statistik penduduk lanjut usia 2016. Jakarta: Badan Pusat Statistik Indonesia; 2016.
- Seto E, Setiati S, Laksmi PW, Tamin TZ. Diagnostic test of a scoring system for frailty syndrome in the elderly according to cardiovascular health study, study of osteoporotic fracture and comprehensive geriatric assessment based frailty index compared with frailty index 40 items. *Acta Med Indones*. 2015;47(3):183-7.
- Lang PO, Michel JP, Zekry D. Frailty syndrome: A transitional state in a dynamic process. *Gerontology*. 2009;55(5):539-49.
- Pel-Littel R, Schuurmans M, Emmelot-Vonk M, Verhaar H. Frailty: defining and measuring of a concept. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(4):390-4.
- Fried LP, Borhani NO, Enright P, Furberg CD, Gardin JM, Kronmal RA, et al. The cardiovascular health study: Design and rationale. *Ann Epidemiol*. 1991;1(3):263-76.
- Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition*. 2012;28(5):495-503.
- Beliaeff S, Bouchard DR, Hautier C, Brochu M, Dionne JJ. Association between muscle mass and isometric muscle strength in well-functioning older men and women. *J Aging Phys Act*. 2008;16(4):484-93.
- Bohannon RW. Muscle strength: Clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin in Clin Nutr*. 2015;18(5):465-70.
- Akinwande OA, Adegbesan OA, Babalola JF, Atowaju AA, Mbada CE. Handgrip strength in elderly patients with chronic illnesses: A case control study. *J Health Sci*. 2015;5(5):81-8.
- Lahousse L, Maes B, Ziere G, Loth DW, Verlinden VJ, Zillikens MC, et al. Adverse outcomes of frailty in the elderly: The rotterdam study. *Eur J Epidemiol*. 2014;29(6):419-27.
- Keovil V, Razali RM, Chin A-V, Jameson K, Sayer AA, Roberts H. Grip strength in a cohort of older medical inpatients in malaysia: A pilot study to describe the range, determinants and association with length of hospital stay. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013;56(1):155-9.
- Chainani V, Shaharyar S, Dave K, Choksi V, Ravindranathan S, Hanno R, et al. Objective measures of the frailty syndrome (handgrip strength and gait speed) and cardiovascular mortality: A systematic review. *Int J Cardiol*. 2016;215:487-93.
- Abe T, Thiebaud RS, Loenneke JP. Age-related change in handgrip strength in men and women: Is muscle quality a contributing factor? *Age (Dodr)*. 2016;38(1):28.
- Jang JY, Kim J. Association between handgrip strength and cognitive impairment in elderly koreans: A population-based cross-sectional study. *J Phys Ther Sci*. 2015;27(12):3911-5.
- Lino VTS, Rodrigues NCP, O'Dwyer G, de Noronha Andrade MK, Mattos IE, Portela MC. Handgrip strength and factors associated in poor elderly assisted at a primary care unit in rio de janeiro, brazil. *PloS one*. 2016;11(11):e0166373.
- Rivati N, Setiati S, Laksmi PW, Abdullah M. Factors related with handgrip strength in elderly patients. *Acta Med Indones*. 2017;49(3):215-9.
- Putrawan IP, Kuswardhani RT. Faktor-faktor yang menentukan kekuatan genggam tangan pada pasien usia lanjut di Panti Wredha Tangtu dan Poliklinik Geriatri RSUP Sanglah Denpasar. *J Peny Dalam*. 2011;12(2):87-91.
- Forrest KY, Bunker CH, Sheu Y, Wheeler VW, Patrick AL, Zmuda JM. Patterns and correlates of grip strength change with age in afro-caribbean men. *Age Ageing*. 2012;41(3):326-32.
- Fukumori N, Yamamoto Y, Takegami M, Yamazaki S, Onishi Y, Sekiguchi M, et al. Association between hand-grip strength and depressive symptoms: Locomotive Syndrome and Health Outcomes in Aizu Cohort Study (LOHAS). *Age Ageing*. 2015;44(4):592-8.
- Kozicka I, Kostka T. Handgrip strength, quadriceps muscle power, and optimal shortening velocity roles in maintaining functional abilities in older adults living in long-term care home: A 1-year follow up study. *Clin Interv Aging*. 2016;11:739-47.
- Rajendran T, Pratiwi YS. Profile of handgrip strength, anthropometry, nutritional status, and activity of daily living among geriatrics at Karitas Nursing Home, Bandung. *Althea Med J*. 2015;2(1):26-31.
- Kaburagi T, Hirasawa R, Yoshino H, Odaka Y, Satomi M, Nakano M, et al. Nutritional status is strongly correlated with grip strength and depression in community-living elderly japanese. *Public Health Nutr*. 2011;14(11):1893-9.
- Lai CKY, Igarashi A, Yu CTK, Chin KCW. Does life story work improve psychosocial well-being for older adults in the community? A quasi-experimental study. *BMC Geriatrics*. 2018;18(1):119.
- Budziarek MB, Duarte RRP, Barbosa-Silva MCG. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. *Clin Nutr*. 2008;27(3):357-62.
- Auyeung TW, Lee SWJ, Leung J, Kwok T, Woo J. Age-associated decline of muscle mass, grip strength and gait speed: A4-year longitudinal study of 3018 community-dwelling older Chinese. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(Suppl. 1):76-84.
- Wennie Huang WN, Perera S, VanSwearingen J, Studenski S. Performance measures predict onset of activity of daily living difficulty in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(5):844-52.
- Roberts HC, Syddall HE, Sparkes J, Ritchie J, Butchart J, Kerr A, et al. Grip strength and its determinants among older people in different healthcare setting. *Age Ageing*. 2014;43(2):241-6.
- Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Handgrip strength: Age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes*. 2011;4(1):127.
- Singh DK, Manaf ZA, Yusoff NAM, Muhammad NA, Phan MF, Shahar S. Correlation between nutritional status and comprehensive



physical performance measures among older adults with undernourishment in residential institutions. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1415.

31. Cheung C-L, Nguyen U-SD, Au E, Tan KC, Kung AW. Association of handgrip strength with chronic diseases and multimorbidity. *Age (Dordr)*. 2013;35(3):929-41.
32. Beenakker KG, Ling CH, Meskers CG, de Craen AJ, Stijnen T, Westendorp RG, et al. Patterns of muscle strength loss with age in the general population and patients with a chronic inflammatory state. *Ageing Res Rev*. 2010;9(4):431-6.
33. Volaklis K, Halle M, Thorand B, Peters A, Ladwig K, Schulz H, et al. Handgrip strength is inversely and independently associated with multimorbidity among older women: Results from the kora-age study. *Eur J Intern Med*. 2016;31:35-40.
34. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (sica-hf). *Eur Heart J*. 2012;34(7):512-9.
35. Hiraki K, Yasuda T, Hotta C, Izawa KP, Morio Y, Watanabe S, et al. Decreased physical function in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(2):225-31.
36. Li JJ, Wittert GA, Vincent A, Atlantis E, Shi Z, Appleton SL, et al. Muscle grip strength predicts incident type 2 diabetes: Population-based cohort study. *Metabolism*. 2016;65(6):883-92.
37. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1543-8.
38. Cetinus E, Buyukbese MA, Uzel M, Ekerbicer H, Karaoguz A. Handgrip strength in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70(3):278-86.
39. Silventoinen K, Magnusson PK, Tynelius P, Batty GD, Rasmussen F. Association of body size and muscle strength with incidence of coronary heart disease and cerebrovascular diseases: A population-based cohort study of one million Swedish men. *Int J Epidemiol*. 2008;38(1):110-8.

9-30-2021

## The Influence of Characteristics and Behavior on the Incidence of Pulmonary Tuberculosis in Al-Hidayah Pesantren, Kejuruan Muda Subdistric Tamiang District, Aceh Province, 2019

Indah Anggraini

*Fakultas Kesehatan Masyarakat, Institut Kesehatan Helvetia, Medan, indahanggraini9591@gmail.com*

Basaria Hutabarat

*Balai Teknik Kesehatan Lingkungan dan Pengendalian Penyakit Kelas I, Medan*

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Anggraini, Indah and Hutabarat, Basaria (2021) "The Influence of Characteristics and Behavior on the Incidence of Pulmonary Tuberculosis in Al-Hidayah Pesantren, Kejuruan Muda Subdistric Tamiang District, Aceh Province, 2019," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 3, Article 2.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i3.530

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss3/2>

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

# Pengaruh Karakteristik dan Perilaku terhadap Kejadian Penyakit TB Paru di Pondok Pesantren Al-Hidayah Kecamatan Kejuruan Muda Kabupaten Aceh Tamiang Provinsi Aceh Tahun 2019

## *The Influence of Characteristics and Behavior on the Incidence of Pulmonary Tuberculosis in Al-Hidayah Pesantren, Kejuruan Muda Subdistric Tamiang District, Aceh Province, 2019*

Indah Anggraini<sup>1</sup>, Basaria Hutabarat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kesehatan Masyarakat, Institut Kesehatan Helvetia, Medan

<sup>2</sup>Balai Teknik Kesehatan Lingkungan dan Pengendalian Penyakit Kelas I, Medan

### Korespondensi:

Indah Anggraini. Fakultas Kesehatan Masyarakat, Institut Kesehatan Helvetia, Jl. Kapten Sumarsono No. 107 Medan Helvetia, Medan. E-mail: indahanggraini9591@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Tuberkulosis (TB) paru merupakan salah satu penyakit menular kronis yang menjadi isu global. Adanya faktor yang memengaruhi terjadinya tuberkulosis paru antara lain sumber infeksi, jumlah basil virulensi yang tinggi, dan daya tahan tubuh yang menurun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh karakteristik dan perilaku terhadap kejadian penyakit TB paru di Pondok pesantren Al-Hidayah Kecamatan Kejuruan Muda Kabupaten Aceh Tamiang.

**Metode.** Penelitian ini bersifat analitik dengan desain penelitian cross sectional pada santri dan santriwati di pondok pesantren Al Hidayah kecamatan Kejuruan Muda Kabupaten Aceh Tamiang. Analisis data menggunakan uji chi square dan regresi logistik untuk mengetahui pengaruh faktor risiko yang paling dominan dengan kejadian penyakit TB paru.

**Hasil.** Dari 100 santri yang menjadi sampel, mayoritas adalah laki laki (53%) sedangkan rerata usia sampel adalah 14,28 tahun. Hasil penelitian didapatkan kejadian penyakit TB paru memiliki hubungan bermakna dengan variabel umur ( $p=0,002$ ), jenis kelamin ( $p=0,031$ ), pendidikan ( $p=0,021$ ), lama tinggal ( $p=0,018$ ), pengetahuan ( $p=0,020$ ), sikap ( $p=0,018$ ), dan tindakan ( $p=0,016$ ). Variabel tindakan ( $p=0,025$ ) merupakan variabel yang paling dominan terhadap kejadian penyakit TB paru.

**Simpulan.** Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa faktor umur, jenis kelamin, pendidikan, lama tinggal, pengetahuan, sikap, dan tindakan berhubungan secara signifikan terhadap kejadian penyakit TB paru dan faktor tindakan berpengaruh terhadap kejadian penyakit TB paru. Namun, penelitian lebih lanjut dengan subjek yang lebih luas masih diperlukan.

**Kata Kunci:** Kejadian penyakit, pondok pesantren, TB paru

### ABSTRACT

**Introduction.** Pulmonary tuberculosis is a chronic infectious disease that is a global issue. Some factors influence the occurrence of pulmonary tuberculosis, among others, the source of infection, a high amount of virulence bacilli, and decreased endurance. This study aims to determine the effect of characteristics and behavior on the incidence of pulmonary TB disease in Al-Hidayah Islamic Boarding School, Vocational School, Aceh Tamiang Regency.

**Method.** This research is analytic with a cross-sectional research design. Data analysis uses Chi-Square test and Logistic Regression) to determine the influence of the most dominant risk factors with pulmonary TB disease incidence.

**Results.** The results showed that the incidence of pulmonary TB had a significant relationship with the variables of age ( $p=0.002$ ) gender ( $p=0.031$ ), education ( $p=0.021$ ), length of stay ( $p=0.018$ ), knowledge ( $p=0.020$ ), attitude ( $p=0.018$ ), and action ( $p=0.016$ ). Action variable ( $p=0.025$ ) is the most dominant variable on the incidence of pulmonary TB disease.

**Conclusion.** In order to prevent the occurrence of pulmonary tuberculosis, an increase in outreach activities is carried out. Counseling or IEC to Islamic boarding school students was giving by disseminating information about prevention and prevention of pulmonary TB by using interesting media and easily understood by students such as film screenings so that students can independently live in boarding school and behave healthy life in the prevention of tuberculosis.

**Keywords:** Disease incidence, Islamic boarding school, pulmonary TB

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang dapat mengakibatkan kematian yang disebabkan oleh kuman TB (*Mycobacterium tuberculosis*). Lemahnya pengetahuan penduduk tentang penyakit TB dan kurangnya kesadaran memeriksakan diri ke puskesmas apabila sedang sakit merupakan faktor risiko yang menyebabkan tingginya angka kesakitan penyakit TB paru. TB paru juga merupakan penyakit menular kronis yang menjadi isu global. Adanya faktor yang memengaruhi terjadinya TB paru antara lain sumber infeksi, jumlah basil virulensi yang tinggi, dan daya tahan tubuh yang kurang.

Salah satu tujuan pembangunan millenium adalah memerangi HIV/AIDS, malaria, dan penyakit menular lain, salah satunya adalah penyakit TB paru. Sekitar 75% pasien TB adalah kelompok usia yang paling produktif secara ekonomis (15-50 tahun). Diperkirakan seorang pasien TB dewasa, akan kehilangan rerata waktu kerjanya 3 sampai 4 bulan. Hal tersebut berakibat pada kehilangan pendapatan tahunan rumah tangganya sekitar 20-30%. Jika ia meninggal akibat TB, maka akan kehilangan pendapatannya sekitar 15 tahun. Selain merugikan secara ekonomis, TB juga memberikan dampak buruk lainnya secara sosial, seperti stigma bahkan dikucilkan oleh masyarakat.

*The Global Plan to Stop TB 2016-2020* memiliki target untuk mencegah sekitar 45 juta orang agar tidak menjadi sakit, 29 juta orang diobati, dan 10 juta orang selamat.<sup>1</sup> Sementara data WHO tahun 2019 menyebutkan bahwa jumlah estimasi kasus penyakit ini di Indonesia sebanyak 845.000 orang dan meningkat dari sebelumnya (843.000 orang). Hal ini menempatkan Indonesia sebagai salah satu negara penyumbang 60% dari seluruh kasus penyakit ini di dunia. Selain itu, data menunjukkan bahwa setiap tahun sebanyak 100 juta penduduk dunia jatuh sakit akibat *Mycobacterium tuberculosis* dan 845.000 di antaranya berada di Indonesia, negara dengan beban TB tertinggi ketiga setelah India dan Tiongkok.

Berdasar data yang ada, TB juga merupakan penyebab utama kematian penderita HIV. Di dunia, terjadi kaitan satu kematian terhadap tiga orang penderita AIDS.<sup>1</sup> Penyakit TB juga merupakan salah satu penyakit paru-paru yang banyak mengancam orang Indonesia. Kurang baiknya ventilasi serta lingkungan yang kurang bersih dari tempat tinggal bisa mendorong munculnya penyakit ini. Terutama penghuni asrama, pondok pesantren, lembaga pemasyarakatan (lapas) rentan terinfeksi TB karena di pondok dan lapas mayoritas tidak ada ventilasi.

Lingkungan pondok pesantren seringkali dihadapkan pada masalah kesehatan dan fasilitas yang kurang

memadai.<sup>2</sup> Hal ini berdampak pada munculnya berbagai penyakit infeksi menular seperti penyakit TB paru. Untuk itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh karakteristik dan perilaku terhadap kejadian penyakit TB paru di Pondok Pesantren Al-Hidayah, Kecamatan Kejuruan Muda, Kabupaten Aceh Tamiang tahun 2019.

## METODE

Penelitian merupakan penelitian analitik dengan desain *cross-sectional*, yaitu variabel-variabel yang termasuk faktor risiko dan variabel yang termasuk efek diteliti sekaligus pada waktu yang sama.<sup>3,4</sup> Subjek penelitian adalah santri/santriwati di Pondok Pesantren Al-Hidayah, Kecamatan Kejuruan Muda, Kabupaten Aceh Tamiang dengan kriteria inklusi yaitu santri/santriwati yang tinggal di pesantren dan berada pada jenjang pendidikan setara SMP dan SMA. Subjek dipilih dengan metode *simple random sampling* dengan jumlah minimum yaitu sebanyak 100 subjek yang dihitung berdasarkan rumus Lemeshow.

Variabel penelitian ini adalah umur, jenis kelamin, pendidikan, lama tinggal, pengetahuan, sikap dan tindakan, serta kejadian TB paru. Suspek ditentukan dari responden yang mengalami beberapa gejala umum Penderita TB paru pada saat wawancara dan menjawab kondisi yang dialami berdasarkan pertanyaan dalam kuesioner, seperti batuk berdahak kurang lebih dari 2-3 minggu, turun berat badan, lemas, berkeringat pada malam hari, penurunan berat badan, demam dan menggigil, nyeri dada saat bernapas, dan tidak nafsu makan.

Kategori pengetahuan, sikap, dan tindakan diukur dengan skor menggunakan skala Likert. Alat dalam penelitian ini adalah kuesioner untuk mengetahui pengaruh karakteristik dan perilaku terhadap kejadian penyakit TB paru di Pondok Pesantren Al-Hidayah. Analisis data meliputi analisis univariat, bivariat, dan multivariat. Analisis univariat yaitu secara deskriptif dengan menggunakan tabel distribusi frekuensi. Analisis bivariat yaitu secara analitik untuk mengetahui hubungan antara dua variabel independen dan dependen dengan uji chi square. Sementara analisis multivariat dilakukan untuk mengetahui pengaruh variabel independen terhadap dependen serta melihat variabel yang paling dominan pengaruhnya terhadap kejadian penyakit TB paru dengan uji regresi logistik.

## HASIL

Selama periode penelitian, sebanyak 100 subjek yang turut serta dalam penelitian ini dengan karakteristik seperti tersaji pada Tabel 1. Sesuai dengan hasil analisis pada Tabel 1 tersebut, diketahui sebanyak 51% subjek

berumur <15 tahun dan subjek yang tinggal di pesantren ≥3 tahun ada sebanyak 54%.

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian (n=100)**

| Variabel      | N (%)   |
|---------------|---------|
| Umur          |         |
| <15 tahun     | 51 (51) |
| ≥15 tahun     | 49 (49) |
| Jenis kelamin |         |
| Laki-laki     | 53 (53) |
| Perempuan     | 47 (47) |
| Pendidikan    |         |
| SMA           | 45 (43) |
| SMP           | 55 (55) |
| Lama tinggal  |         |
| <3 tahun      | 46 (46) |
| ≥3 tahun      | 54 (54) |

**Tabel 2. Analisis bivariat antara karakteristik dan perilaku dengan kejadian penyakit TB paru**

| Variabel                  | Penyakit TB paru |                     |              | Nilai p |
|---------------------------|------------------|---------------------|--------------|---------|
|                           | Suspek, n (%)    | Tidak suspek, n (%) | Total, n (%) |         |
| Umur                      |                  |                     |              |         |
| <15 tahun                 | 3 (5,9)          | 48 (94,1)           | 51 (100)     | 0,002   |
| ≥15 tahun                 | 10 (20,4)        | 39 (79,6)           | 49 (100)     |         |
| Jenis kelamin             |                  |                     |              |         |
| Laki-laki                 | 3 (5,7)          | 50 (94,3)           | 53 (100)     | 0,031   |
| Perempuan                 | 10 (21,3)        | 37 (40,9)           | 47 (100)     |         |
| Pendidikan                |                  |                     |              |         |
| SMA                       | 2 (4,4)          | 43 (95,6)           | 45 (100)     | 0,021   |
| SMP                       | 11 (20)          | 44 (47,9)           | 55 (100)     |         |
| Lama tinggal di pesantren |                  |                     |              |         |
| <3 tahun                  | 2 (4,3)          | 44 (95,7)           | 46 (100)     | 0,018   |
| ≥3 tahun                  | 11 (20,4)        | 47 (47)             | 54 (100)     |         |
| Pengetahuan               |                  |                     |              |         |
| Kurang                    | 3 (5,7)          | 50 (94,3)           | 53 (100)     | 0,020   |
| Baik                      | 10 (21,3)        | 37 (78,7)           | 47 (100)     |         |
| Sikap                     |                  |                     |              |         |
| Kurang                    | 2 (4,3)          | 44 (95,7)           | 46 (100)     | 0,018   |
| Baik                      | 11 (20,4)        | 43 (79,6)           | 54 (100)     |         |
| Tindakan                  |                  |                     |              |         |
| Kurang                    | 3 (5,6)          | 51 (94,4)           | 54 (100)     | 0,016   |
| Baik                      | 10 (21,7)        | 36 (78,3)           | 46 (100)     |         |

**Tabel 3. Analisis multivariat antara karakteristik dan perilaku dengan kejadian penyakit TB paru**

| Variabel      | Nilai p |
|---------------|---------|
| Umur          | 0,748   |
| Jenis kelamin | 0,170   |
| Pendidikan    | 0,929   |
| Lama tinggal  | 0,704   |
| Pengetahuan   | 0,905   |
| Sikap         | 0,384   |
| Tindakan      | 0,025   |

Berdasarkan hasil analisis statistik uji *chi square* antara variabel umur, jenis kelamin, pendidikan, lama tinggal, pengetahuan, sikap, dan tindakan, semuanya menunjukkan adanya hubungan terhadap kejadian penyakit TB paru di Pondok Pesantren Al-Hidayah, hal ini dapat dilihat dari nilai  $p < 0,05$  (Tabel 2). Selanjutnya, semua variabel diikutkan dalam uji multivariat dengan menggunakan uji regresi logistik (Tabel 3).

Dari hasil uji regresi logistik, variabel tindakan merupakan variabel yang dominan memengaruhi kejadian penyakit TB paru di Pesantren Al-Hidayah. Besarnya pengaruh ditunjukkan dengan nilai EXP (B). Variabel tindakan dengan Exp (B), maka orang yang memiliki tindakan kurang dalam hal pencegahan lebih berisiko akan mengalami penyakit TB paru sebanyak 0,025 kali lipat dibandingkan orang yang melakukan tindakan baik. Nilai B = logaritma natural dari 0,025 = 1,552. Oleh karena nilai B bernilai positif, maka tindakan mempunyai hubungan positif dengan kejadian penyakit TB paru. Berdasarkan nilai B pada perhitungan tersebut, maka model persamaan yang dibentuk dari hasil uji regresi logistik adalah  $Y = C (4,385) + X1(1,552) \text{ tindakan}$ . Semakin tinggi nilai tindakan responden untuk mencegah kejadian penyakit maka kejadian penyakit tidak terjadi.

## DISKUSI

Faktor-faktor predisposisi adalah faktor-faktor yang mempermudah terjadinya perilaku seseorang yang terwujud dalam spesifik demografi, salah satunya adalah jenis kelamin. Subjek dengan jenis kelamin laki-laki pada penelitian ini lebih banyak (53%) dari pada jenis kelamin perempuan. Hal ini dapat memicu penyakit karena laki-laki lebih banyak merokok daripada perempuan yang mana merokok merupakan faktor risiko infeksi TB. Kelompok perokok aktif memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan perokok pasif maupun bukan perokok. Asap rokok memiliki kandungan zat-zat berbahaya, terutama tar dan nikotin yang terbukti immunosupresif dengan menurunkan sistem imun bawaan pejamu dan meningkatkan



kerentanan terhadap infeksi. Studi menyebutkan bahwa beberapa risiko seperti pencahayaan, kepadatan hunian, kebiasaan merokok yang dapat memengaruhi kejadian TB paru.<sup>5-7</sup>

Sebanyak 55% subjek berpendidikan SMP. Pendidikan diperlukan untuk mendapat informasi misalnya hal-hal menunjang kesehatan sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup, pada umumnya makin tinggi pendidikan seseorang makin mudah menerima informasi. Selain itu, lama tinggal adalah faktor pemungkin (*enabling factors*) yaitu faktor-faktor yang memungkinkan atau yang memfasilitasi perilaku atau tindakan. Sebanyak 54% tinggal  $\geq 3$  tiga tahun, maka perlu dibentuk pos kesehatan pesantren (Poskestren), yang merupakan salah satu upaya kesehatan bersumber masyarakat (UKBM) di lingkungan pondok pesantren, dengan prinsip dari dan oleh warga pondok pesantren. Program tersebut mengutamakan pelayanan promotif (peningkatan) dan preventif (pencegahan) tanpa mengabaikan aspek kuratif (pengobatan) dan rehabilitatif (pemulihan kesehatan), dengan binaan Puskesmas setempat.<sup>2</sup>

Pada penelitian ini, sebanyak 13% subjek masuk dalam kelompok suspek TB. Untuk itu, agar tidak terjadi penularan terhadap 87% subjek yang sehat, perlu dilakukan promosi kesehatan dengan pemberdayaan masyarakat melalui kegiatan menginformasikan, memengaruhi, dan membantu masyarakat agar berperan aktif dalam rangka mencegah penularan TB, meningkatkan perilaku hidup bersih dan sehat, serta menghilangkan diskriminasi terhadap pasien TB paru.<sup>8</sup>

Teori Bloom menyatakan perilaku ada tiga domain yaitu pengetahuan, sikap, dan tindakan.<sup>5</sup> Gambaran perilaku subjek yang diamati adalah pengetahuan, sikap, dan tindakan sesuai dengan teori tersebut. Hal ini juga sesuai dengan teori perilaku Green yang menyebutkan bahwa ada tiga faktor yang memengaruhi kesehatan individu atau masyarakat yaitu: 1) faktor predisposisi yang terwujud dalam pengetahuan, sikap, kepercayaan, keyakinan, nilai-nilai, dan sebagainya; 2) faktor pendukung yang terwujud dalam lingkungan fisik, tersedianya atau tidak tersedianya fasilitas-fasilitas atau sarana; dan 3) faktor pendorong (*reinforcing factors*) yang terwujud dalam sikap dan perilaku petugas yang merupakan kelompok referensi dari perilaku masyarakat.

Pada penelitian ini, sebanyak 10 subjek (76,9%) dari kelompok suspek merupakan subjek berusia  $\geq 15$  tahun (Tabel 2). Beberapa laporan menunjukkan bahwa insiden tertinggi TB paru biasanya usia dewasa muda. Di Indonesia diperkirakan 75% penderita TB paru adalah kelompok

usia produktif yaitu 15-50 tahun. Oleh karena itu, umur merupakan salah satu faktor risiko yang menyebabkan penyakit TB paru.<sup>9</sup>

Hasil prediksi penyakit berdasarkan umur di Kabupaten Ponorogo tahun 2016-2020 melaporkan bahwa pada umur 15-59 tahun (umur produktif) memiliki risiko 5-6 kali untuk mengalami kejadian TB paru. Hal ini karena pada kelompok usia produktif setiap orang akan cenderung beraktivitas tinggi, sehingga kemungkinan terpapar kuman *Mycobacterium tuberculosis* lebih besar, selain itu kuman tersebut akan aktif kembali dalam tubuh cenderung terjadi pada usia produktif.<sup>10</sup>

Pada penelitian ini, subjek yang sedang menempuh pendidikan SMP lebih banyak pada kelompok suspek dibandingkan dengan Pendidikan SMA (Tabel 2). Pendidikan erat hubungannya dengan pengetahuan individu mengenai penyakit yang dideritanya.<sup>6</sup> Individu dengan pendidikan tinggi akan lebih mengetahui cara hidup sehat sebagai upaya pencegahan TB serta lebih aktif dalam mencari pengobatan apabila individu tersebut terinfeksi. Di era globalisasi, pendidikan dilaksanakan dengan bersandar pada empat pilar pendidikan, yaitu *learning to know, learning to do, learning to be, dan learning to live together*.<sup>11</sup> Dalam *learning to know* peserta didik belajar tentang pengetahuan sesuai dengan jenjang pendidikan yang diikuti. Dalam *Learning to do*, peserta didik mengembangkan ketrampilan dengan memadukan pengetahuan yang dikuasai dengan latihan (*law of practice*). Sementara dalam *learning to be*, peserta didik belajar secara bertahap menjadi individu yang utuh, memahami arti hidup dan tahu apa yang terbaik dan sebaiknya dilakukan. Dalam *learning to live together* peserta didik dapat memahami arti hidup bersama orang lain, saling menghormati, saling menghargai dan memahami tentang adanya ketergantungan. Pilar kelima yaitu *learning to live sustainable*, yang memaknai bahwa melalui pendidikan kelangsungan hidup umat manusia dan dukungan alam yang harmonis dan berkesinambungan dapat diwujudkan.

Pada penelitian ini, mayoritas kelompok suspek yaitu subjek dengan lama tinggal di pondok pesantren  $\geq 3$  tahun (Tabel 2). Lama tinggal di pondok pesantren yang kurang memenuhi syarat kesehatan lingkungan dan tidak menjalankan perilaku hidup bersih dan sehat berisiko terhadap kejadian penyakit, baik penyakit TB atau penyakit menular lainnya. Kondisi ruangan yang memenuhi syarat sebagai penghambat dari perkembangan kuman *Mycobacterium tuberculosis* yaitu ruangan dengan ventilasi  $>10\%$  luas lantai, jendela yang dibuka setiap

hari, dan pencahayaan cukup dengan 15-20% dari luas lantai.<sup>6</sup> Sebuah studi melaporkan faktor risiko terjadinya infeksi TB antara lain adalah anak yang terpajan kontak dengan orang dewasa dengan TB aktif, daerah endemis, kemiskinan, lingkungan yang tidak sehat (higien dan sanitasi yang tidak baik), dan tempat penampungan umum (panti asuhan, penjara, atau panti perawatan lain), yang banyak pasien TB dewasa aktif. Faktor yang tidak kalah penting adalah status sosio-ekonomi yang rendah, penghasilan yang kurang, kepadatan hunian, pengangguran, pendidikan yang rendah, dan kurangnya dana untuk pelayanan masyarakat.<sup>12</sup>

Pada penelitian ini, sebagian besar subjek pada kelompok suspek memiliki pengetahuan yang baik, hanya 2 dari 13 subjek yang memiliki pengetahuan kurang (Tabel 2). Pengetahuan yang kurang dalam penelitian ini adalah subjek yang memiliki pemahaman dan wawasan yang kurang tentang pengertian, penyebab, penularan tanda dan gejala, faktor risiko, dan tindakan pencegahan penyakit TB. Subjek dengan pengetahuan kurang disebabkan oleh kurangnya informasi yang didapat tentang penyakit TB dari media massa atau dari puskesmas karena subjek jarang mengikuti kegiatan penyuluhan di puskesmas. Latar belakang pendidikan dari subjek juga mempunyai andil dalam memberikan pengetahuan kepada subjek karena sesuai dengan teori semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang maka akan semakin baik tingkat pengetahuannya. Padahal, salah satu upaya pencegahan penularan TB adalah dengan melakukan edukasi tentang penyakit TB dalam hal gejala, penularan, dan pencegahan penyakit TB.<sup>13</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan pengetahuan subjek tentang penyakit TB (71,4%), mekanisme penularan penyakit TB (71,4%), pengobatan penyakit TB (80%), dan cara pencegahan TB dengan PHBS (100%) dengan rerata total peningkatan pengetahuan sebesar 80,7%. Diharapkan peningkatan kualitas hidup bersih dan sehat dalam upaya pencegahan penularan TB akan semakin meningkat untuk kualitas hidup yang lebih baik dalam bidang kesehatan.<sup>13</sup>

Sebagian besar subjek pada kelompok suspek memiliki sikap yang baik (Tabel 2). Beberapa faktor yang dapat memengaruhi sikap yaitu pengalaman pribadi, pengaruh orang lain yang dianggap penting, pengaruh kebudayaan, media massa, dan lembaga pendidikan.<sup>14</sup>

Dari hasil uji regresi logistik variabel tindakan merupakan variabel yang dominan memengaruhi kejadian penyakit TB paru di Pesantren Al-Hidayah (Tabel 3). Tindakan yang baik dalam hal upaya pencegahan penyakit

TB paru dapat dipengaruhi oleh pengetahuan subjek yang baik dan memiliki sikap baik tentang pemahaman penyakit TB paru.<sup>15</sup> Tindakan pencegahan yang dilakukan subjek adalah berupa menutup mulut pada saat bersin, mengkonsumsi makan yang bergizi, menjaga lingkungan sekitar, dan tidak membuang dahak di sembarangan tempat.

Pada penelitian, secara total masih terdapat 54% subjek yang memiliki tindakan yang kurang baik. Untuk itu, diperlukan strategi untuk mengubah tindakan atau perilaku subjek tersebut. Salah satu strategi perubahan perilaku yaitu menggunakan kekuatan/kekuasaan, yaitu perubahan perilaku dipaksakan kepada sasaran/masyarakat sehingga mau melakukan seperti yang diharapkan.<sup>5</sup> Metode ini dapat dilakukan melalui penerapan undang-undang disertai pemberian informasi melalui penyuluhan dan sebagainya yang akan meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang peraturan tersebut.

Upaya lainnya untuk mencegah kejadian TB di pondok pesantren yaitu melalui diskusi partisipasi untuk memberikan informasi tentang kesehatan yang dilakukan tidak searah, tetapi dua arah. Hal ini penting dilakukan sehingga santri atau masyarakat pada umumnya tidak hanya pasif menerima informasi, tetapi juga harus aktif berpartisipasi melalui diskusi-diskusi tentang informasi yang diterimanya. Diskusi partisipasi adalah salah satu cara yang baik dalam rangka memberikan informasi dan pesan-pesan kesehatan. Selain itu, kegiatan lainnya yang dapat dilakukan yaitu pengobatan gratis untuk santri, serta peningkatan pengetahuan dan dukungan ustadz/ustadzah melalui kegiatan perilaku hidup bersih dan sehat (PHBS).<sup>16,17</sup>

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan, di antaranya yaitu penelitian hanya dilakukan di satu wilayah dan satu waktu penelitian sehingga subjek penelitian kurang heterogen.

## **SIMPULAN**

Hasil analisis menunjukkan bahwa faktor umur, jenis kelamin, pendidikan, lama tinggal, pengetahuan, sikap, dan tindakan berhubungan secara signifikan terhadap kejadian penyakit TB paru. Dari hasil uji regresi logistik variabel tindakan merupakan variabel yang dominan memengaruhi kejadian penyakit TB paru di Pesantren Al-Hidayah.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. UNOPS. The Global plan to end TB 2016 – 2020 [Internet]. Geneva: Stop TB Partnership, UNOPS; 2021. Available from: <http://www.stoptb.org/global/plan/plan2/>

2. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1 Tahun 2013 tentang Pedoman Penyelenggaraan dan Pembinaan Pos Kesehatan Pesantren. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
3. Notoatmodjo S. Metodologi penelitian kesehatan. Jakarta: PT Rineka Cipta; 2012.
4. Sugiyono S. Metode penelitian kuantitatif. Bandung: Penerbit Alfabeta; 2018.
5. Notoatmodjo S. Promosi kesehatan dan perilaku kesehatan. Jakarta: PT Rineka Cipta; 2014.
6. Nurjana M. Faktor risiko terjadinya tuberkulosis paru usia produktif (15-49 Tahun) di Indonesia. Media Litbangkes. 2015;25(3):163-70.
7. Christian M, Irwansyah B, Rahayu S. Faktor risiko kejadian tuberkulosis paru di wilayah kerja Puskesmas Malinau Kecamatan Malinau Kota Kabupaten Malinau tahun 2019. J Kes Masy. 2019;5(2):62-71.
8. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 Tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2016.
9. Suryo J. Herbal penyembuh gangguan sistem pernafasan. Edisi Pertama. Yogyakarta: B First (PT Bentang Pustaka); 2013.
10. Andayani S, Astuti Y. Prediksi kejadian penyakit tuberkolosis paru berdasarkan usia di Kabupaten Ponorogo tahun 2016-2020. Indones J Health Sci. 2017;1(2):29-33.
11. Dantes N. Wawasan makro pedagogik. Depok: PT Rajagrafindo Persada; 2018.
12. Nursyamsi, HS Mariani. TBC dengan tes mantoux di bagian ilmu kesehatan anak RSU Prof. DR. R. D. Kandou Manado periode 2001-2006. Inspirasi. 2011;14:65-90.
13. Pangestika R, Fadli R, Alnur R. Edukasi pencegahan penularan penyakit TB melalui kontak serumah. J Solma. 2019;8(2):229-38.
14. Azwar S. Sikap manusia: teori dan pengukurannya. Yogyakarta: Pustaka Pelajar; 2013.
15. Herawati C, Nur Abdurakhman R, Rundamintasih N. Peran dukungan keluarga, petugas kesehatan dan perceived stigma dalam meningkatkan kepatuhan minum obat pada penderita tuberculosi paru. J Kes Masy Indones. 2020;15(1):19-23.
16. Saputra N, Maududi A. Penyuluhan Kesehatan pencegahan penyakit tuberkulosis dan pengobatan gratis di Pesantren Sabilunnajat. J As-Syifa. 2020;1(1):37-40.
17. Putri F, Priyadi P, Syamsulhuda BM. Faktor-faktor yang memengaruhi praktik PHBS pencegahan penyakit TB paru pada santri di Pondok Pesantren Nurul Hasan Kabupaten Magelang. J Kes Masy. 2017;5(3):527-39.

9-30-2021

## In-Hospital Mortality Risk Factors among Hospitalized Geriatric Patients: A Cohort Study on Tertiary Referral Hospital in Indonesia

Fadhil Abiyyu Yofi

*Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Surabaya*

Arlia Ayu Damayanti

*Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Surabaya*

Novira Widajanti

*Departemen/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Surabaya, novirawidajanti@yahoo.com*

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Yofi, Fadhil Abiyyu; Damayanti, Arlia Ayu; and Widajanti, Novira (2021) "In-Hospital Mortality Risk Factors among Hospitalized Geriatric Patients: A Cohort Study on Tertiary Referral Hospital in Indonesia," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 3, Article 3.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i3.575

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss3/3>

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

# Faktor Risiko Mortalitas Pasien Geriatri Rawat Inap di Rumah Sakit: Studi Kohort pada Rumah Sakit Rujukan di Indonesia

## *In-Hospital Mortality Risk Factors among Hospitalized Geriatric Patients: A Cohort Study on Tertiary Referral Hospital in Indonesia*

Fadhil Abiyyu Yofi<sup>1</sup>, Arlia Ayu Damayanti<sup>1</sup>, Novira Widajanti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Surabaya

<sup>2</sup>Departemen/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Surabaya

### Korespondensi:

Novira Widajanti. Departemen/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8, Surabaya, 60286, Indonesia. Email: novirawidajanti@yahoo.com.

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Penurunan tingkat fertilitas dan peningkatan angka harapan hidup menyebabkan lonjakan populasi usia lanjut di dunia yang diperkirakan meningkat dari 9,3% pada 2020 menjadi 16,0% pada 2050. Pada tahun 2020, terdapat 9,92% atau 26,82 juta orang usia lanjut di Indonesia, separuhnya (48,14%) mengalami keluhan kesehatan baik fisik maupun psikis dan yang mengalami sakit mencapai seperempatnya (24,35%). Studi ini bertujuan untuk menentukan faktor risiko kematian pasien geriatri yang menjalani rawat inap di rumah sakit.

**Metode.** Studi kohort retrospektif dilakukan dengan menggunakan data sekunder rekam medis pasien geriatri yang dirawat inap selama tahun 2017 di rumah sakit rujukan tersier di Indonesia, menggunakan total sampel sebanyak 4.374 pasien >60 tahun, kemudian dilakukan seleksi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan sampel 3.095 pasien. Penelitian ini menggunakan analisis bivariat dengan uji chi-square dan analisis multivariat dengan uji regresi logistik untuk mengetahui hubungan mortalitas pasien geriatri yang dirawat inap dengan jenis kelamin, usia, length of stay (LoS), keganasan, Charlson comorbidity index (CCI), dan jumlah rehospitalisasi dalam satu tahun terakhir.

**Hasil.** Faktor risiko berikut berhubungan dengan mortalitas pasien geriatri yang dirawat inap: usia (OR=1,23, IK 95% 1,1-1,38,  $p<0,001$ ), LoS (OR=1,43, IK 95% 1,33-1,53,  $p<0,001$ ), keganasan (OR=1,46, IK 95% 1,1-1,93,  $p=0,001$ ), CCI (OR=1,18, IK 95% 1,04-1,34,  $p=0,009$ ), jumlah rehospitalisasi dalam satu tahun terakhir (OR=1,52, IK 95% 1,19-1,93,  $p=0,008$ ).

**Simpulan.** Peningkatan usia, pendeknya LoS, adanya keganasan, tingginya skor CCI, dan jumlah rehospitalisasi dalam 1 tahun terakhir berpengaruh pada mortalitas pasien geriatri yang dirawat inap. Oleh karena itu, penting untuk mengidentifikasi profil dan faktor risiko pasien geriatri sehingga meningkatkan luaran perawatan dan mengurangi mortalitas pada pasien geriatri yang sedang menjalani rawat inap.

**Kata Kunci:** Faktor risiko, geriatri, luaran perawatan, mortalitas, pasien rawat inap

### ABSTRACT

**Introduction.** Decreasing fertility rates and increasing life expectancy cause an increase in the population of the elderly, with the number of elderly in the world is estimated to increase from 9.3% in 2020 to 16.0% in 2050. 24.35% of the elderly in Indonesia experience illness, and 8.71% have been hospitalized in one year. This study aimed to determine the risk factors for the death of elderly who were hospitalized.

**Methods.** A retrospective cohort study using secondary data from the medical records of geriatric patients hospitalized during 2017 in a tertiary referral hospital in Indonesia. Using a total sample of 4374 patients over 60 years of age, then selected according to inclusion and exclusion criteria so that a sample of 3095 patients was obtained. This study used bivariate analysis with chi-square test and multivariate analysis with logistic regression to determine the relationship between mortality of hospitalized geriatric patients with gender, age, Length of Stay (LoS), malignancy, Charlson Comorbidity Index (CCI), and the number of rehospitalization in the last year.

**Results.** The following risk factors associated with the mortality of hospitalized geriatric patients: age (OR=1.23, 95% CI 1.1-1.38,  $p<0.001$ ), LoS (OR=1.43, 95% CI 1.33-1.53,  $p<0.001$ ), malignancy (OR=1.46, 95% CI 1.1-1.93,  $p=0.001$ ), CCI (OR=1.18, 95%

CI 1.04-1.34,  $p=0.009$ ), number of rehospitalizations in the last year (OR= 1.52, 95% CI 1.19-1.93,  $p=0.008$ ).

**Conclusions.** The increase in age, short LoS, presence of malignancy, high CCI score, and the number of rehospitalizations in the last year affected the mortality of hospitalized geriatric patients. Therefore, it is important to identify the profile and risk factors of elderly patients so that improving treatment outcomes and reducing mortality in hospitalized geriatric patients.

**Keywords:** Geriatrics, hospital outcomes, hospitalized patients, mortality, risk factor

## PENDAHULUAN

Pada tahun 2020, diperkirakan ada 727 juta orang berusia 65 tahun ke atas di seluruh dunia. Jumlah ini diproyeksikan akan meningkat dua kali lipat pada tahun 2050, mencapai lebih dari 1,5 miliar orang. Angka penduduk usia lanjut diperkirakan meningkat dari 9,3% pada 2020 menjadi 16,0% pada 2050. Berlangsungnya transisi demografi di Indonesia, yang ditandai dengan penurunan tingkat fertilitas dan peningkatan angka harapan hidup, menggeser struktur usia penduduk dan menyebabkan lonjakan populasi orang usia lanjut. Pada tahun 2020 terdapat 9,92% atau sekitar 26,82 juta orang usia lanjut di Indonesia. Dari jumlah tersebut, hampir separuhnya (48,14%) mengalami keluhan kesehatan, baik fisik maupun psikis. Sementara yang mengalami sakit mencapai seperempatnya (24,35%). Pada tahun 2020, kematian penduduk usia lanjut (>60 tahun) di Indonesia adalah 60,44 kematian per 100 penduduk, meningkat dari 28,32 kematian per 100 penduduk pada tahun 1975 dengan pertumbuhan rerata tahunan sebesar 8,88%. Sebagian besar (96,12%) orang lanjut usia di Indonesia memiliki respons aktif terhadap keluhan kesehatan yang dialami baik dengan cara mengobati sendiri, berobat jalan, maupun keduanya. Sebanyak 8,71% orang usia lanjut di Indonesia pernah menjalani rawat inap dalam satu tahun terakhir.<sup>1,2</sup>

Beberapa studi menyatakan usia, jenis kelamin, komorbid, riwayat hospitalisasi, kemampuan beraktivitas sehari-hari, penurunan fungsi kognitif, malnutrisi, dan polifarmasi merupakan faktor risiko terhadap mortalitas pasien usia lanjut. Usia lanjut dikaitkan dengan rentan terhadap penyakit kronik dan penurunan fisiologis tubuh. Jenis kelamin dikaitkan dengan perbedaan hormonal, perilaku, serta lingkungan. Komorbid menyebabkan perburukan prognosis pada saat sakit. Riwayat hospitalisasi dapat meningkatkan paparan patogen dan menyebabkan kondisi iatrogenik. Kemampuan beraktivitas dan penurunan fungsi kognitif dikaitkan dengan ketergantungan dengan orang lain dan penurunan kondisi kesehatan secara keseluruhan. Sementara itu, malnutrisi menyebabkan penurunan imunitas. Pasien usia lanjut juga lebih berisiko mendapatkan efek samping obat dikarenakan perubahan metabolik dan penurunan

fungsi tubuh dalam ekskresi obat. Selain itu, polifarmasi menyebabkan proses interaksi.<sup>3-5</sup>

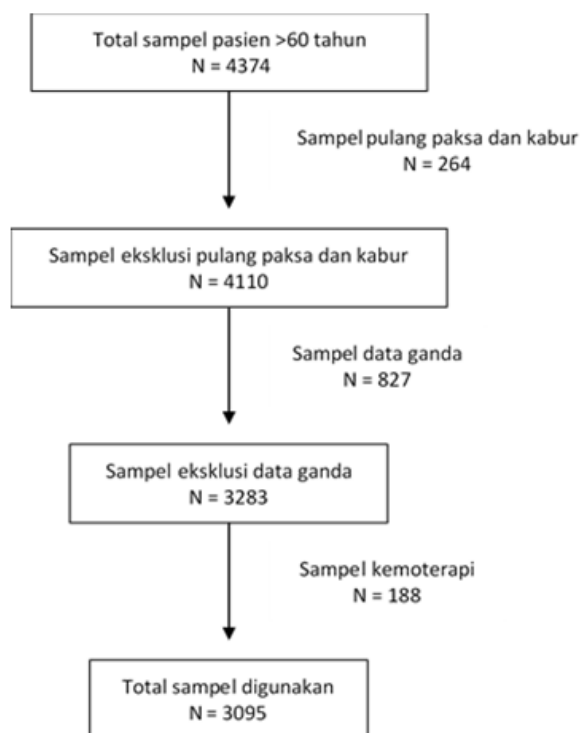
Data di Indonesia menunjukkan penyakit yang banyak dialami oleh lanjut usia merupakan penyakit tidak menular yang bersifat degeneratif atau disebabkan oleh faktor usia misalnya penyakit jantung, diabetes mellitus, *stroke*, rematik, dan cedera. Penyakit-penyakit tersebut adalah penyakit kronis, berbiaya besar, dan apabila tidak ditangani akan menimbulkan disabilitas sehingga para pasien geriatri tidak dapat melakukan aktivitas sehari-hari.<sup>2,6</sup> Berdasarkan data dan informasi tersebut, penting untuk mengidentifikasi profil dan faktor risiko mortalitas pada pasien geriatri sehingga dapat meningkatkan luaran perawatan dan mengurangi mortalitas pada pasien geriatri yang sedang menjalani rawat inap.

## METODE

Studi ini merupakan studi kohort retrospektif yang menggunakan data sekunder rekam medis pasien tahun 2017 di ruang rawat inap bagian penyakit dalam, paru, jantung dan pembuluh darah, dan neurologi RSUD Dr Soetomo, Surabaya, Indonesia RSUD Dr Soetomo. Lokasi penelitian dipilih karena merupakan rumah sakit rujukan tersier dan kelas A, yaitu rumah sakit rujukan tertinggi atau rumah sakit pusat yang mampu memberikan pelayanan kedokteran spesialis dan subspesialis secara luas.

Perhitungan sampel menggunakan metode *total sampling* dengan hasil 4.374 sampel pasien geriatri (>60 tahun) dari empat bagian tersebut selama tahun 2017. Dari total sampel tersebut dimasukkan dalam kriteria eksklusi dan inklusi. Sebanyak 264 pasien dieksklusi karena cara keluar pasien yang bukan atas keinginan dari rumah sakit (pulang paksa dan kabur). Kemudian dari 4.110 data tersebut diseleksi apakah ada data ganda atau lebih sehingga dihasilkan data sebanyak 3.283. Dari 3.283 data tersebut dieksklusi data pasien yang sedang mendapatkan perawatan kemoterapi atau perawatan keganasan lainnya sehingga didapatkan 3.095 data. Perawatan kemoterapi atau perawatan keganasan lainnya dieksklusi karena dapat menimbulkan hasil yang bias terhadap luaran mortalitas pasien dengan keganasan.





Gambar 1. Alur pengambilan sampel data rekam medis pasien

Variabel dependen dalam penelitian ini adalah mortalitas di rumah sakit yang dilihat dari cara dipulangkan pasien saat pasien keluar rumah sakit (meninggal/dipulangkan). Sedangkan variabel independen dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, usia, *length of stay* (LoS), ada tidaknya penyakit keganasan, nilai *Charlson comorbidity index* (CCI), dan jumlah rehospitalisasi dalam satu tahun terakhir. Variabel independen dipilih karena merupakan faktor risiko dari mortalitas saat menjalani rawat inap. Analisis statistik dilakukan dengan membandingkan data pasien yang dipulangkan dan yang meninggal selama dirawat di rumah sakit serta mencari variabel yang berkorelasi dengan tingkat mortalitas di rumah sakit. Analisis bivariat menggunakan uji *chi-square* dan analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik. Variabel dengan nilai  $p < 0,05$  dinyatakan berhubungan dan selanjutnya dimasukkan dalam uji regresi logistik. *Odds ratio* (OR) dan indeks kepercayaan (IK) 95% digunakan untuk memperkirakan hubungan antara variabel dengan mortalitas. Tabulasi data menggunakan aplikasi *Microsoft Excel Worksheet 2016* dan uji statistik dilakukan dengan aplikasi *IBM SPSS Statistics (Version 23)*. Penelitian ini telah lulus etik dengan nomor 0815/KEPK/XI/2018.

## HASIL

Dari 3.095 data pasien rekam medis yang diikutsertakan dalam penelitian ini, didapatkan gambaran demografi dan perbandingan hasil analisis bivariat

antarvariabel dependen dan independen yang dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada penelitian ini, dari 3.095 data pasien rekam medis didapatkan 1.072 kematian, menyebabkan angka mortalitas sebanyak 34,6%. Diabetes melitus dengan komplikasi dan infark serebral merupakan penyebab terbanyak dari pasien tersebut, diikuti oleh penyakit jantung iskemik, pneumonia, penyakit liver, dan keganasan. Dari ke-6 variabel yang diteliti, jenis kelamin merupakan satu-satunya faktor risiko yang tidak berhubungan dengan mortalitas pada pasien geriatri ( $p = 0,231$ ) dengan rincian 1.674 (54,1%) pasien laki-laki dan 1.421 (45,9%) pasien perempuan.

Usia pasien yaitu 60 hingga 116 tahun dengan rerata 68,27 (SB 6,94) tahun. Berdasarkan Tabel 1 diketahui adanya hubungan yang searah antara usia dengan tingkat mortalitas pasien geriatri ( $p = 0,009$ ). Kelompok usia 80 - 89 memiliki tingkat mortalitas tertinggi yaitu sebesar 41,9%, diikuti oleh kelompok usia >89, 70 - 79, dan 60 - 69.

Tabel 1 juga menunjukkan adanya hubungan yang terbalik antara LoS dan mortalitas ( $p < 0,001$ ). Data LoS dikategorikan per-5 hari untuk menilai keadaan akut dan meminimalisir persebaran yang tidak merata apabila menggunakan jarak waktu yang lebih lama. LoS dimasukkan sebagai faktor risiko mortalitas karena semakin lamanya LoS maka paparan pasien geriatri terhadap patogen rumah sakit semakin lama, kondisi iatrogenik, ketergantungan fungsional, perawatan berkepanjangan, dan kemungkinan terjadinya komplikasi saat dirawat. Hasil yang kami dapatkan, semakin singkat LoS maka semakin tinggi pula mortalitas pada pasien geriatri. Didapatkan durasi LoS yang lebih pendek (5,63 (SB 7,78) hari) pada pasien yang meninggal dibanding dengan yang dipulangkan (8,3 (SB 7,44) hari). Pada kelompok pasien yang dirawat dalam waktu 0-4 hari, didapatkan tingkat mortalitas (53,2%) yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok dipulangkan. Tingkat mortalitas tertinggi kedua (41%) didapatkan pada pasien yang menjalani perawatan >34 hari. Sebanyak 355 (11,5%) pasien geriatri memiliki penyakit keganasan dan merupakan pasien yang menjalani rawat inap tanpa menjalani kemoterapi.

Hasil analisis pada Tabel 1 juga menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara penyakit keganasan dengan tingkat mortalitas pasien geriatri di rumah sakit ( $p = 0,009$ ). Pasien dengan penyakit keganasan memiliki tingkat mortalitas sebesar 40,8%, atau 7% lebih banyak dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit keganasan (33,8%).

**Tabel 1. Perbandingan antaravariabel dari pasien yang meninggal dan dipulangkan**

| Variabel                                            | Total (n=3.095) | Meninggal (n=1.072) | Dipulangkan (n=2.023) | Nilai p |
|-----------------------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------------|---------|
| Jenis kelamin, n (%)                                |                 |                     |                       | 0,231   |
| Laki-laki                                           | 1.674 (54,1)    | 564 (33,7)          | 1.110 (66,3)          |         |
| Perempuan                                           | 1.421 (45,9)    | 508 (35,7)          | 913 (64,3)            |         |
| Usia (tahun), rerata (simpang baku [SB])            | 68,27 (6,94)    | 68,81 (7,42)        | 67,99 (6,67)          | 0,009   |
| 60 – 69 tahun, n (%)                                | 1.938 (62,6)    | 631 (32,6)          | 1.307 (67,4)          |         |
| 70 – 79 tahun, n (%)                                | 920 (29,7)      | 342 (37,2)          | 578 (62,8)            |         |
| 80 – 89 tahun, n (%)                                | 222 (7,2)       | 93 (41,9)           | 129 (58,1)            |         |
| >89 tahun, n (%)                                    | 15 (0,5)        | 6 (40)              | 9 (60)                |         |
| Length of stay (LoS), rerata (SB)                   | 7,38 (7,66)     | 5,63 (7,78)         | 8,3 (7,44)            | <0,001  |
| 0 – 4 hari, n (%)                                   | 1.273 (41,1)    | 677 (53,2)          | 596 (46,8)            |         |
| 5 – 9 hari, n (%)                                   | 1.068 (34,5)    | 210 (19,7)          | 858 (80,3)            |         |
| 10 – 14 hari, n (%)                                 | 406 (13,1)      | 86 (21,2)           | 320 (78,8)            |         |
| 15 – 19 hari, n (%)                                 | 170 (5,5)       | 45 (26,5)           | 125 (73,5)            |         |
| 20 – 24 hari, n (%)                                 | 85 (2,7)        | 20 (23,5)           | 65 (76,5)             |         |
| 25 – 29 hari, n (%)                                 | 29 (0,9)        | 10 (34,5)           | 19 (65,5)             |         |
| 30 – 34 hari, n (%)                                 | 25 (0,8)        | 8 (32)              | 17 (68)               |         |
| >34 hari, n (%)                                     | 39 (1,3)        | 16 (41)             | 23 (59)               |         |
| Keganasan, n (%)                                    |                 |                     |                       | 0,009   |
| Ada                                                 | 355 (11,5)      | 145 (40,8)          | 210 (59,2)            |         |
| Tidak ada                                           | 2.740 (88,5)    | 927 (33,8)          | 1.813 (66,2)          |         |
| Charlson comorbidity index (CCI), rerata (SB)       | 2,3 (2,9)       | 2,56 (3,37)         | 2,17 (2,62)           | 0,002   |
| 0 – 2, n (%)                                        | 2.203 (71,1)    | 734 (33,3)          | 1.469 (66,7)          |         |
| 3 – 4, n (%)                                        | 491 (15,9)      | 168 (34,2)          | 323 (65,8)            |         |
| >4, n (%)                                           | 401 (13)        | 170 (42,4)          | 231 (57,6)            |         |
| Rehospitalisasi dalam 1 tahun terakhir, rerata (SB) | 0,17 (0,73)     | 0,13 (0,63)         | 0,19 (0,61)           | 0,008   |
| 0                                                   | 2.787 (90)      | 990 (35,5)          | 1.797 (64,5)          |         |
| 1 – 3 kali                                          | 279 (9)         | 74 (26,5)           | 205 (73,5)            |         |
| >3 kali                                             | 29 (1)          | 8 (27,6)            | 21 (72,4)             |         |

Charlson comorbidity index (CCI) merupakan metode pengelompokan penyakit penyerta pasien berdasarkan kode diagnosis *international classification of diseases* (ICD) yang terdapat pada data administrasi, seperti rekam medis. Indeks tersebut memperhitungkan 19 kondisi komorbiditas, seperti penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, penyakit liver, dan penyakit paru. Setiap kategori memiliki bobot (dari 1 hingga 6), berdasarkan risiko mortalitas atau banyaknya sumber daya yang terlibat, dan jumlah semua bobot menghasilkan skor komorbiditas tunggal untuk pasien. Rerata pasien mempunyai nilai CCI sebesar 2,3 (SB 2,9), dengan nilai CCI lebih besar pada kelompok meninggal dibanding dipulangkan (Tabel 1). Didapatkan pula hubungan yang searah antara peningkatan mortalitas dengan kenaikan nilai CCI ( $p=0,002$ ).

Sebanyak 90% pasien tidak memiliki riwayat rehospitalisasi dalam satu tahun terakhir. Persentase mortalitas didapatkan lebih tinggi (35,5%) pada pasien yang tidak memiliki riwayat rehospitalisasi dibanding pasien yang pernah di rawat inap ( $p=0,008$ ) (Tabel 1).

Selanjutnya, pada hasil analisis multivariat (Tabel 2) didapatkan faktor risiko mortalitas pasien rawat inap meliputi peningkatan usia, pendeknya LoS, adanya keganasan, tingginya skor CCI, dan jumlah rehospitalisasi dalam 1 tahun terakhir.

**Tabel 2. Analisis multivariat antara variabel dari pasien yang meninggal dan dipulangkan**

| Variabel                                        | OR   | IK 95%      | p      |
|-------------------------------------------------|------|-------------|--------|
| > Usia (tahun)                                  | 1,23 | 1,1 - 1,38  | <0,001 |
| < LoS                                           | 1,43 | 1,33 - 1,53 | <0,001 |
| Adanya keganasan                                | 1,46 | 1,1 - 1,93  | 0,001  |
| > CCI                                           | 1,18 | 1,04 - 1,34 | 0,009  |
| < Jumlah rehospitalisasi dalam 1 tahun terakhir | 1,52 | 1,19 - 1,93 | 0,008  |

## DISKUSI

Orang lanjut usia dianggap sebagai populasi yang rentan terhadap masalah kesehatan. Dengan bertambahnya usia, pasien cenderung memiliki komorbid yang bersifat kronis dan menimbulkan kecacatan. Hal ini membuat mereka lebih rentan selama dirawat di rumah sakit terhadap efek samping, termasuk komplikasi nosokomial dan reaksi efek samping obat. Rawat inap pada orang lanjut usia sering diikuti dengan penurunan status fungsional yang tidak dapat diperbaiki dan memengaruhi kualitas hidup, baik sebelum maupun sesudah dipulangkan. Penurunan fungsional sering diakibatkan oleh prosedur rumah sakit yang dapat dihindari dan tidak disebabkan oleh penyakit akut pasien.<sup>7-9</sup>

Penuaan dianggap sebagai akumulasi kerusakan dan kemunduran yang terus menerus pada tingkat sel, jaringan, organ, atau organisme, yang pada akhirnya mengarah pada mortalitas. Seiring berjalannya usia, pasien geriatri akan mengalami kelemahan. Indeks *frailty* searah dengan bertambahnya usia yang pada akhirnya searah dengan mortalitas. *Frailty* ini ditandai dengan peningkatan kerentanan terhadap stresor kecil sekalipun dan penurunan cadangan fisiologis pada geriatri.<sup>10,11</sup>

Dilihat dari kelompok usia, persentase lansia di Indonesia sebagian besar diisi oleh lansia muda (kelompok usia 60-69 tahun) dengan persentase 64,29%, diikuti oleh lansia madya (kelompok usia 70-79 tahun) sebesar 27,23%, dan terakhir lansia tua (kelompok usia >80 tahun) sebesar 8,49%.<sup>2</sup> Pada studi ini, sebanyak 62,6% pasien merupakan lansia golongan muda, diikuti golongan lansia madya (29,7%), dan golongan lansia tua (7,7%), sejalan dengan persentase lansia di Indonesia. Terdapat hubungan antara kenaikan usia dan tingkat mortalitas, pasien lansia diatas 80 tahun memiliki persentase kematian lebih dari 40%. Dari penelitian sebelumnya, hubungan antara usia dan mortalitas di rumah sakit masih kontroversial. Beberapa studi menjelaskan bahwa peningkatan usia memiliki pengaruh penting pada tingkat mortalitas. Sedangkan pada penelitian lain, menyatakan bahwa usia tidak mempengaruhi tingkat mortalitas karena hal ini dikaitkan dengan keparahan pada fase akut saat masuk rumah sakit dan adanya penyakit kronis sebelumnya.<sup>12-17</sup>

Pasien usia lanjut memiliki rerata lama rawat inap yang lebih lama dibandingkan dengan pasien yang lebih muda, penduduk lansia di Indonesia menghabiskan rerata waktu 4 - 7 hari untuk rawat inap.<sup>2,18</sup> Pada studi ini, kami menemukan bahwa rerata lama dirawat pasien geriatri yang meninggal lebih singkat dibandingkan yang dipulangkan (5,63 hari vs. 8,3 hari), mengindikasikan kematian pasien geriatri banyak terjadi saat fase akut

penyakit. Bagi kebanyakan pasien geriatri, kondisi penyakit akut yang membutuhkan perawatan rumah sakit adalah peristiwa yang menentukan kelangsungan hidup pasien. Hal tersebut mengakibatkan penurunan fungsional, institusionalisasi, atau bahkan kematian. Luaran yang tidak menguntungkan tersebut, selain dialami saat rawat inap juga diketahui pada beberapa tahun setelah keluar rumah sakit. Fungsi fisik dan kognisi merupakan faktor risiko yang paling sering dihubungkan dengan mortalitas, tujuan perujukan, dan LoS. Selain itu, banyaknya kriteria *geriatrics giants* yang terpenuhi, yaitu imobilitas, ketidakstabilan, inkontinensia, dan gangguan memori atau kognisi, juga berperan dalam memprediksi LoS.<sup>13,19</sup>

Keganasan, yang baru terdiagnosis pertama kali atau sudah terjadi sebelumnya, berpengaruh terhadap mortalitas pada pasien geriatri. Pasien yang terdiagnosis dengan keganasan juga termasuk pasien yang sudah mengalami metastasis. Sejalan dengan penelitian sebelumnya, keganasan merupakan salah satu faktor risiko dalam menentukan mortalitas pasien geriatri. Selain itu, penelitian lain menyebutkan keberadaan keganasan berpengaruh juga terhadap mortalitas pasca rawat inap.<sup>13,15,20</sup> Pada penelitian sebelumnya di Indonesia, kebanyakan kanker baru terdiagnosis pada stadium lanjut III atau IV dengan median dari tingkat kelangsungan hidupnya adalah 24 bulan.<sup>21</sup> Kelangsungan hidup pada pasien kanker stadium lanjut lebih rendah daripada stadium awal, terutama pada kelompok perempuan.<sup>22,23</sup> Paparan yang lama terhadap agen karsinogenik, akumulasi kerusakan DNA, defek gen supresor tumor, gangguan mekanisme perbaikan seluler, aktivasi onkogenik, dan melemahnya sistem imun diduga menjadi penyebab mortalitas pada pasien geriatri. Masalah utama dalam penatalaksanaan pasien lanjut usia yang menderita kanker adalah intensitas pengobatan yang dilakukan. Pasien geriatri merupakan kelompok yang heterogen dan belum banyak informasi mengenai toleransi toksisitas rejimen antikanker tertentu. Pasien geriatri lebih jarang menjalani operasi, lebih sering menggunakan pengobatan hormonal agen tunggal, dan lebih sedikit menggunakan pengobatan sistemik adjuvan dibandingkan dengan pasien yang lebih muda.<sup>24-26</sup>

Peningkatan nilai total CCI merupakan salah satu faktor risiko terhadap mortalitas pasien geriatri. Hal ini sejalan dengan hasil tinjauan sistematis multimorbiditas dan mortalitas yang menyatakan bahwa multimorbiditas meningkatkan risiko mortalitas pada pasien geriatri. Morbiditas yang salah satunya dihitung menggunakan nilai CCI dan disabilitas merupakan faktor risiko terjadinya rawat inap kembali dalam waktu dekat.<sup>27-29</sup> Pada temuan

lain, banyaknya kondisi kronis yang dialami oleh pasien geriatri tidak selalu berhubungan searah dengan risiko kematian, hal yang lebih menggambarkan mortalitas adalah dengan mengelompokkan ke beberapa kelompok kondisi, contohnya kelompok penyakit kronis terkait usia, penyakit pernapasan, gangguan kognisi, dan penyakit kardiometabolik kompleks. Peningkatan mortalitas dapat ditemukan bahkan untuk tingkat gangguan kognitif yang sangat ringan.

Penyakit kardiometabolik kompleks memiliki risiko mortalitas tertinggi. Pasien dengan penyakit kardiometabolik kompleks dalam penelitian tersebut juga berpendidikan paling rendah, memiliki pendapatan rendah, dan kemungkinan besar mengalami obesitas atau riwayat merokok di antara kelompok lain. Kerugian sosio-ekonomi dan faktor gaya hidup yang buruk ini juga bersinergi dengan beberapa kondisi kronis dan menyebabkan peningkatan risiko kematian yang sangat tinggi dari kelompok penyakit ini.<sup>30</sup> Kombinasi dari berbagai penyakit pada pasien geriatri memiliki peningkatan risiko kematian hingga enam kali lipat dan mortalitas meningkat dengan jumlah kelompok diagnosis. Disamping kondisi itu, adanya kondisi premorbid yang umumnya dimiliki oleh pasien geriatri berupa *frailty*, penurunan status fungsional atau hilangnya kemandirian; dicirikan oleh kombinasi heterogen dari penurunan mobilitas, kelemahan, penurunan massa otot, status gizi buruk, dan penurunan fungsi kognitif; membuat pasien geriatri lebih rentan terhadap stresor.<sup>31-33</sup>

Sebanyak 90% (990 dari 1.072) pasien pada penelitian ini tidak mempunyai riwayat rawat inap sebelumnya di RSUD Dr. Soetomo dan 90% kematian pasien geriatri dalam studi ini terjadi saat perawatan pertama mereka. Studi lain banyak berfokus pada rawat inap kembali yang dialami oleh pasien geriatri. Ada beberapa faktor yang dapat dikaitkan dengan risiko rawat inap kembali, yaitu rawat inap sebelumnya (indeks rawat inap), durasi LoS (rawat inap yang lebih lama memiliki risiko kembali yang lebih tinggi dalam jangka pendek), komorbiditas dan kecacatan fungsional, serta penggunaan polifarmasi.<sup>28,29,34</sup>

Terdapat beberapa limitasi dalam studi ini, di antaranya yaitu riwayat penyakit keganasan tidak diklasifikasikan berdasarkan jenis keganasannya. Data riwayat rawat inap pasien geriatri hanya terdapat pada satu rumah sakit saja, yaitu RSUD Dr. Soetomo sehingga pada studi ini tidak diketahui riwayat rawat inap di rumah sakit atau fasilitas kesehatan lainnya. Karena menggunakan data rekam medis, kesalahan input data, terutama pada bagian diagnosis primer, sekunder, dan komplikasi yang selanjutnya akan memengaruhi perhitungan CCI mungkin

dapat terjadi.

## SIMPULAN

Peningkatan usia, pendeknya LoS, adanya keganasan, tingginya skor CCI, dan jumlah rehospitalisasi dalam 1 tahun terakhir diidentifikasi dalam studi ini sebagai faktor independen yang berpengaruh pada mortalitas pasien geriatri yang dirawat inap. Pelayanan kesehatan pasien usia lanjut semakin dibutuhkan seiring dengan penuaan populasi dunia. Berdasarkan hasil penelitian ini, penting untuk mengidentifikasi profil dan faktor risiko pasien usia lanjut untuk meningkatkan luaran perawatan dan mengurangi mortalitas pasien geriatri yang sedang menjalani rawat inap.

## DAFTAR PUSTAKA

1. United Nations Department of Economic and Social Affairs. World population ageing 2020 highlights. New York: United Nations Department of Economic and Social Affairs; 2020.
2. Badan Pusat Statistik. Statistik penduduk usia lanjut. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2020.
3. Abdulraheem IS. Polypharmacy: A risk factor for geriatric syndrome, morbidity & mortality. *J Aging Sci*. 2013;1(2):1000e103.
4. Maia F de OM, Duarte YAO, Lebrão ML, Santos JLF. Risk factors for mortality among elderly people. *Rev Saude Publica*. 2006;40(6):1049-56.
5. Gentile S, Lacroix O, Durand AC, Cretel E, Alazia M, Sambuc R, et al. Malnutrition: A highly predictive risk factor of short-term mortality in elderly presenting to the emergency department. *J Nutr Heal Aging*. 2013;17(4):290-4.
6. Kementerian Kesehatan RI. Laporan Nasional Riskesdas 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2019.
7. Naruishi K, Kunita A, Kubo K, Nagata T, Takashiba S, Adachi S. Predictors of improved functional outcome in elderly inpatients after rehabilitation: A retrospective study. *Clin Interv Aging*. 2014;9:2133-41.
8. Steiner CA, Barrett ML, Weiss AJ, Andrews RM. Trends and projections in hospital stays for adults with multiple chronic conditions, 2003–2014: statistical brief #183. *Healthc Cost Util Proj Stat Briefs*. 2006;1-12.
9. Admi H, Shadmi E, Baruch H, Zisberg A. From research to reality: minimizing the effects of hospitalization on older adults. *Rambam Maimonides Med J*. 2015;6(2):e0017.
10. Dolejs J, Marešová P. Onset of mortality increase with age and age trajectories of mortality from all diseases in the four nordic countries. *Clin Interv Aging*. 2017;12:161-73.
11. Hao Q, Zhou L, Dong B, Yang M, Dong B, Weil Y. The role of frailty in predicting mortality and readmission in older adults in acute care wards: a prospective study. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-8.
12. Agrawal S, Luc M, Winkowski F, Lindner K, Agrawal AK, Wozniak M, et al. Predictors of mortality in older patients admitted to a geriatric hospital. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(1):70-5.
13. Silva TJA, Jerussalmy CS, Farfel JM, Curiati JAE, Jacob-Filho W. Predictors of in-hospital mortality among older patients. *Clinics*. 2009;64(7):613-8.
14. Ayaz T, Sahin SB, Sahin OZ, Bilir O, Rakici H. Factors affecting mortality in elderly patients hospitalized for nonmalignant reasons. *J Aging Res*. 2014;2014:584315.
15. Ponzetto M, Maero B, Maina P, Rosato R, Ciccone G, Merletti F, et al. Risk factors for early and late mortality in hospitalized older patients: the continuing importance of functional status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(11):1049-54.
16. Burke GL, Arnold AM, Bild DE, Cushman M, Fried LP, Newman A, et al. Factors associated with healthy aging: the cardiovascular health

- study. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(3):254-62.
17. Ginsberg GM, Hammerman-Rozenberg R, Cohen A, Stessman J. Independence in instrumental activities of daily living and its effect on mortality. *Aging Clin Exp Res.* 1999;11(3):161-8.
18. Freeman WJ, Weiss AJ, Heslin KC. Overview of U.S. hospital stays in 2016: variation by geographic region: statistical brief #246. In: *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006.
19. Campbell SE, Seymour DG, Primrose WR, Lynch JW, Dustan E, Espallargues M, et al. A multi-centre European study of factors affecting the discharge destination of older people admitted to hospital: analysis of in-hospital data from the ACMEplus project. *Age Ageing.* 2005;34(5):467-75.
20. Shayne M, Culakova E, Poniewierski MS, Dale DC, Crawford J, Wogu A, et al. Risk factors for in-hospital mortality and prolonged length of stay in older patients with solid tumor malignancies. *J Geriatr Oncol.* 2013;4(4):310-8.
21. Sutandyo N, Kurniawati SA, Siregar NN, Sari NK. Three years survival of elderly cancer patients in Indonesia: do we need a different approach? *Acta Med Indones.* 2020;52(1):39-46.
22. Hawkes N. Cancer survival data emphasise importance of early diagnosis. *BMJ.* 2019;364:l408.
23. Saadatmand S, Bretveld R, Siesling S, Tilanus-Linthorst MMA. Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173 797 patients. *BMJ.* 2015;351:h4901.
24. Syrigos KN, Tzannou I, Katirtzoglou N, Georgiou E. Skin cancer in the elderly. *In Vivo (Brooklyn).* 2005;19(3):643-52.
25. Cailliet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, Liuu E, Culine S, Lagrange JL, et al. Optimal management of elderly cancer patients: Usefulness of the comprehensive geriatric assessment. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1645-60.
26. Bastiaannet E, Liefers GJ, De Craen AJM, Kuppen PJK, van de Water W, Portielje JEA, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: Stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(3):801-7.
27. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;67:130-8.
28. García-Pérez L, Linertová R, Lorenzo-Riera A, Vázquez-Díaz JR, Duque-González B, Sarria-Santamera A. Risk factors for hospital readmissions in elderly patients: A systematic review. *QJM.* 2011;104(8):639-51.
29. Glans M, Kragh Ekstam A, Jakobsson U, Bondesson Å, Midlöv P. Risk factors for hospital readmission in older adults within 30 days of discharge – a comparative retrospective study. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):467.
30. Diane Zheng D, Loewenstein DA, Christ SL, Feaster DJ, Byron LL, McCollister KE, et al. Multimorbidity patterns and their relationship to mortality in the US older adult population. *PLoS One.* 2021;16(1):e0245053.
31. Willadsen T, Siersma V, Nicolaisdóttir D, Køster-Rasmussen R, Jarbøl DE, Reventlow S, et al. Multimorbidity and mortality: A 15-year longitudinal registry-based nationwide Danish population study. *J Comorbid.* 2018;8(1):2235042X18804063.
32. Muscedere J, Waters B, Varambally A, Bagshaw SM, Boyd JG, Maslove D, et al. The impact of frailty on intensive care unit outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017;43(8):1105-22.
33. Demiselle J, Duval G, Hamel JF, Renault A, Bodet-Contentin L, Martin-Lefèvre, et al. Determinants of hospital and one-year mortality among older patients admitted to intensive care units: results from the multicentric SENIOREA cohort. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):1-12.
34. Rasmussen MG, Ravn P, Molsted S, Tarnow L, Rosthøj S. Readmission to hospital of medical patients – A cohort study. *Eur J Intern Med.* 2017;46:19-24.

9-30-2021

## The Role of Albumin and Hemoglobin as Predictors of 28-day Mortality in Elderly Sepsis Patients in Mohammad Hoesin Hospital Palembang

Widya Mandala Sari Gultom

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

Nur Riviati

*Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang*

Rizky Perdana

*Divisi Penyakit Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang*

Syarif Husin

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

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Gultom, Widya Mandala Sari; Riviati, Nur; Perdana, Rizky; and Husin, Syarif (2021) "The Role of Albumin and Hemoglobin as Predictors of 28-day Mortality in Elderly Sepsis Patients in Mohammad Hoesin Hospital Palembang," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 3, Article 4.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i3.590

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss3/4>

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



## Peran Albumin dan Hemoglobin sebagai Prediktor Mortalitas 28 Hari Pasien Sepsis Usia Lanjut di RS Mohammad Hoesin Palembang

### *The Role of Albumin and Hemoglobin as Predictors of 28-day Mortality in Elderly Sepsis Patients in Mohammad Hoesin Hospital Palembang*

Widya Mandala Sari Gultom<sup>1</sup>, Nur Riviati<sup>2</sup>, Rizky Perdana<sup>3</sup>, Nelda Aprilia<sup>3</sup>, Syarif Husin<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

<sup>3</sup>Divisi Penyakit Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

<sup>4</sup>Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

Korespondensi:

Widya Mandala Sari Gultom, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit dr. Moh. Hoesin Palembang. Email: mandagultom@gmail.com

#### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang disebabkan disregulasi respon *host* terhadap infeksi. Sebagian besar sepsis dialami oleh pasien usia lanjut dengan tingkat mortalitas yang tinggi. Dalam kondisi sepsis terjadi berbagai mekanisme tubuh yang menimbulkan terjadinya penurunan albumin dan hemoglobin. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui nilai prediksi kematian dari kadar albumin dan hemoglobin terhadap mortalitas 28 hari pasien sepsis usia lanjut.

**Metode.** Penelitian analisis kesintasan dengan desain kohort prospektif dilakukan pada pasien usia lanjut yang didiagnosis sepsis di RSMH Palembang sejak bulan Desember 2018 – Februari 2019. Pasien dilakukan pemeriksaan albumin dan hemoglobin dan dilakukan pengamatan selama 28 hari untuk melihat pasien hidup atau meninggal.

**Hasil.** Dari 21 subjek, didapatkan 13 orang meninggal sebelum 28 hari dan 8 orang hidup sampai hari ke 28. Albumin dan hemoglobin <12 tidak dapat menjadi prediktor mortalitas 28 hari pasien sepsis usia lanjut (HR 0,5, IK 95% 0,13-1,80, p=0,28); HR 2,0 IK 95% 0,64-6,15, p=0,23).

**Simpulan.** Albumin dan hemoglobin tidak dapat menjadi prediktor mortalitas pasien sepsis usia lanjut di RSMH Palembang.

**Kata kunci:** Albumin, hemoglobin, mortalitas, sepsis, usia lanjut

#### ABSTRACT

**Introduction.** Sepsis is defined as organ dysfunction caused by dysregulation of the host's response to infection. The majority of sepsis are experienced by elderly patients with high mortality rates. In the condition of sepsis, there are various body mechanisms that cause a decrease in albumin and hemoglobin. This study is to determine the predictive value of albumin and hemoglobin levels on 28-day mortality of elderly sepsis patients.

**Methods.** Survival analysis with prospective cohort design was conducted among elderly patients diagnosed with sepsis in RSMH Palembang from July 2018-March 2019. The patient was examined for albumin and hemoglobin, and 28 days of observation were observed to see the patient alive or dead.

**Results.** Of 21 subjects, 13 people died before 28 days, and 8 people lived until day 28. Albumin and hemoglobin <12 could not be a predictor of 28-day mortality in elderly sepsis patients (HR 0.5 95% CI 0.13-1.80, p = 0.28; HR 2.0, 95% CI 0.64-6.15, p= 0.23).

**Conclusion.** Albumin and hemoglobin cannot be a predictor of mortality in elderly sepsis patients in Mohammad Hoesin Hospital Palembang.

**Keywords:** Albumin, elderly, hemoglobin, mortality, sepsis

## PENDAHULUAN

Sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang disebabkan disregulasi respon *host* terhadap infeksi. Disfungsi organ dapat ditunjukkan dengan nilai *sequential (sepsis-related) organ failure assessment* (SOFA) 2 atau lebih, yang berhubungan dengan mortalitas selama perawatan lebih besar dari 10%.<sup>1</sup> Pada penelitian yang dilakukan Ranikko, dkk.<sup>2</sup> didapatkan kematian 7 hari yang berhubungan dengan sepsis tanpa disertai perburukan penyakit dasar sebesar 94%. Penelitian yang dilakukan oleh Tambajong, dkk.<sup>3</sup> mengenai profil penderita sepsis di ICU RSUP Dr. Kandou di Manado yang dilakukan mulai Desember 2014 – November 2015 mendapatkan 43% pasien yang mengalami sepsis adalah usia lanjut, dan sekitar 26% di antaranya meninggal dunia pada minggu pertama pada masa perawatan di rumah sakit.

Salah satu faktor yang menyebabkan sepsis pada usia lanjut menurut penelitian Nasa, dkk.<sup>4</sup> adalah malnutrisi, yang mana gangguan nutrisi sering ditemukan pada pasien usia lanjut. Sebaliknya, saat mengalami infeksi maka terjadi peningkatan sitokin inflamasi yang menyebabkan gangguan nutrisi. Parameter kecukupan nutrisi digambarkan dengan kadar albumin dan hemoglobin, keadaan malnutrisi yang umumnya terjadi penurunan kadar albumin dan hemoglobin menyebabkan seorang usia lanjut rentan mengalami infeksi.<sup>5,6</sup>

Penelitian Gupta, dkk.<sup>7</sup> mendapatkan insiden hipoalbumin pada sepsis mencapai 71% dengan tingkat mortalitas pasien yang mengalami hipoalbumin pada sepsis secara statistik lebih tinggi dibandingkan dengan yang normal ( $p < 0,001$ ). Penelitian Nicholson, dkk.<sup>8</sup> menyimpulkan bahwa konsentrasi albumin serum yang kurang dari 3,4 gram/liter berhubungan dengan tingkat mortalitas 30 hari sebesar 24,6% dan meningkat menjadi 62% apabila konsentrasi albumin serum kurang dari 2 gram/liter. Di RSCM, Kurniawan, dkk.<sup>9</sup> mendapatkan prevalensi 71% pada pasien hipoalbumin usia lanjut yang mengalami pneumonia dengan rerata kesintasan 22 hari yang berakhir dengan kematian.

Selain hipoalbumin, pasien yang mengalami sepsis juga banyak ditemukan kejadian anemia. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sadaka, dkk.<sup>10</sup> dilaporkan insiden anemia pada sepsis mencapai 50%. Penelitian Mohan, dkk.<sup>11</sup> mendapatkan anemia berhubungan dengan 2,1 kali kemungkinan kematian pada Hb kurang dari 12 mg/dl. Penelitian terdahulu oleh Walsh, dkk.<sup>12</sup> mendapatkan pasien penyakit kritis dengan anemia sebanyak 60-70%.

Dalam penatalaksanaan hipoalbumin dan anemia terdapat beberapa penelitian yang bersifat kontradiksi. Vincent, dkk.<sup>13</sup> menyatakan tidak kepada semua pasien

penyakit kritis diberikan terapi albumin, melainkan hanya pada kasus yang memiliki bukti adanya keuntungan dari pemberian albumin. Selanjutnya penelitian Caironi, dkk.<sup>14</sup> menyatakan pasien sepsis berat yang diberikan albumin ditambah kristaloid dibandingkan kristaloid saja tidak memperbaiki kesintasan 28 hari dan 90 hari. Penelitian Vincent, dkk.<sup>15</sup> pada studi multisenter observasional mendapatkan mortalitas yang semakin tinggi pada pasien yang ditransfusi. Hal ini juga dikuatkan oleh penelitian Sadaka<sup>10</sup> yang menyatakan pemberian transfusi pada pasien sepsis memiliki banyak komplikasi yang mengakibatkan mortalitas.

Secara umum penelitian mengenai kadar albumin dan hemoglobin sebagai prediktor mortalitas lebih banyak dilakukan pada populasi semua umur. Sejauh ini belum tersedia data mengenai nilai kesintasan (*survival rate*) albumin dan hemoglobin yang khusus pada usia lanjut yang mengalami sepsis. Untuk itu, penelitian ini bertujuan untuk membuktikan bahwa albumin dan hemoglobin dapat menjadi prediktor mortalitas 28 hari pasien sepsis usia lanjut.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain kohort prospektif dengan analisis kesintasan, dilakukan di ruang rawat intensif, instalasi gawat darurat, bangsal geriatri, dan bangsal perawatan umum RSMH Palembang mulai bulan Desember 2018 – Februari 2019. Penelitian dilakukan setelah mendapat pernyataan lolos kaji etik dari komite etik penelitian.

Semua pasien sepsis usia lanjut yang memenuhi kriteria penerimaan menjadi sampel pada penelitian ini. Kriteria penerimaan yaitu pasien usia  $\geq 60$  tahun yang mengalami sepsis berdasarkan definisi menurut konsensus internasional ke 3 (sepsis-3),<sup>1</sup> dan keluarga menyetujui dan menandatangani *informed consent*. Sampel dipilih menggunakan metode *consecutive sampling* dengan besar sampel dihitung berdasarkan rumus Lemeshow-Hosmer didapatkan jumlah sampel minimal 21 orang.<sup>16</sup> Pasien selanjutnya dilakukan pemeriksaan albumin dan hemoglobin, kemudian diamati selama 28 hari sampai didapatkan luaran hidup atau meninggal. Untuk pasien yang pulang dari perawatan, pengamatan dilakukan dengan menghubungi pasien/keluarga melalui telepon pada hari ke-28 untuk mengetahui kondisi terakhir hidup atau meninggal. Pengamatan dibatasi sampai dengan 28 hari karena sebagian besar kematian akibat sepsis terjadi pada periode ini.

Albumin dan hemoglobin merupakan variabel bebas, sedangkan jenis kelamin dan penyakit komorbid adalah

variabel perancu. Analisis data yang digunakan adalah Kaplan-Meier *survival probability estimates* dan *log-rank test* untuk memperkirakan nilai probabilitas *survival* dari albumin, hemoglobin, jenis kelamin, dan penyakit komorbid. *Cox regression* digunakan untuk menilai HR dan IK 95% dari albumin, hemoglobin, dan variabel perancu. Untuk mengetahui pengaruh variabel perancu dengan waktu kesintasan (*survival time*), dilakukan pengujian asumsi *proportional hazard* (PH) menggunakan kurva Kaplan-Meier, kurva *in-in survival*, dan *global test*. Apabila tidak memenuhi asumsi PH, maka analisis multivariat akan dilakukan dengan menggunakan analisis *full model*.

## HASIL

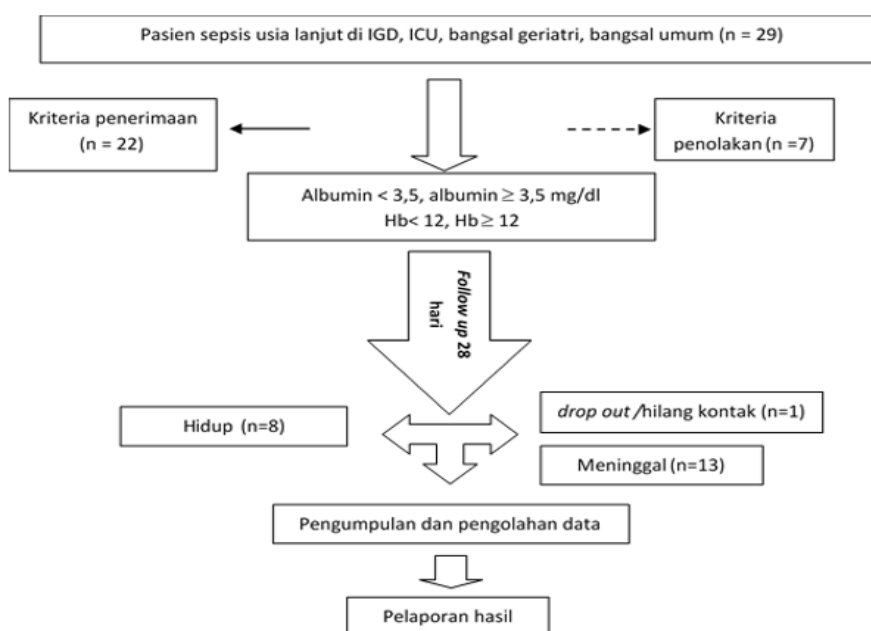
Dalam kurun waktu Desember 2018 – Februari 2019 didapatkan 22 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Secara keseluruhan, dari 22 pasien sepsis usia lanjut didapatkan 13 orang meninggal (61,9%), 8 orang hidup (38,1%), 1 orang *drop out*. Dari total sampel tersebut, didapatkan perempuan lebih banyak yang terkena sepsis yaitu 12 orang (57%). Selain lebih banyak terdiagnosis sepsis, jenis kelamin perempuan juga lebih banyak meninggal yaitu dari 12 pasien perempuan, 8 di antaranya meninggal (67%), sedangkan dari 9 pasien laki-laki, terdapat 5 pasien meninggal (56%). Karakteristik subjek selengkapnya disajikan pada Tabel 1.

Penelitian ini menggunakan CIRS-G (*cumulative index rating scale-geriatric*) sebagai skor penilaian penyakit komorbidnya. Usia lanjut pada penelitian ini banyak yang sudah memiliki multi komorbid, terlihat dari skor CIRS-G  $\geq 6$  sebanyak 19 orang (90,5%). Penyakit komorbid yang

ditemukan pada pasien usia lanjut yang mengalami sepsis dalam penelitian ini paling banyak adalah penyakit jantung sebanyak 10 orang (47,6 %), kemudian DM tipe 2 sebanyak 8 orang (38,1 %), CVD nonhemoragik 6 orang (28,6 %), dan hipertensi 5 orang (23,8 %).

Berdasarkan Gambar 2, terlihat penurunan yang tajam dari *survival rate* pasien sepsis usia lanjut dalam 10 hari. Dalam 10 hari *survival rate*, pasien usia lanjut yang mengalami sepsis kurang dari 50%. Selanjutnya, dari analisis menggunakan *cox regression model* pada Tabel 2 didapatkan bahwa albumin dan hemoglobin tidak dapat menjadi prediktor terhadap kematian pasien sepsis usia lanjut (HR 0,5, IK 95% 0,13-1,8,  $p=0,28$ ; HR 2,0, IK 95% 0,64-6,15,  $p=0,23$ ). Analisis bivariat dengan *cox regression model* yang dilakukan untuk variabel perancu pada Tabel 3 menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki, DM tipe 2, hipertensi, CVD nonhemoragik, penyakit paru obstruktif, demensia, fraktur femur, penyakit jantung, spondilitis tuberkulosis, struma nodosa, hepatitis fulminan, dan CIRS-G yang  $\geq 6$  tidak memengaruhi risiko kematian pada pasien sepsis usia lanjut.

Analisis dilanjutkan dengan analisis multivariat pada pasien sepsis usia lanjut dengan multikomorbid. Dari analisis multivariat albumin yang dikontrol jenis kelamin dan komorbid menggunakan *cox regression model* pada Tabel 4 didapatkan bahwa albumin tetap tidak dapat menjadi prediktor terhadap kematian yang ditandai dengan HR  $<1$  (IK 95% 0,01-1,51;  $p=0,01$ ). Selain itu, dari analisis multivariat dari hemoglobin yang dikontrol dengan jenis kelamin dan komorbid menggunakan *cox regression model* pada Tabel 5 didapatkan hemoglobin

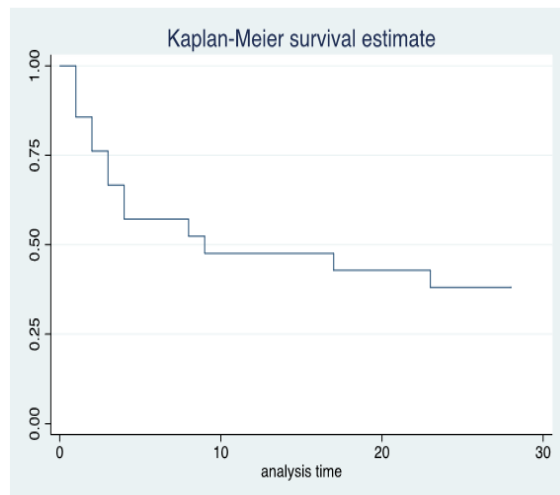


Gambar 1. Alur penelitian

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

| Karakteristik            | Total, n (%) | Albumin     |             | Hemoglobin |           | Status           |              |
|--------------------------|--------------|-------------|-------------|------------|-----------|------------------|--------------|
|                          |              | <3,5, n (%) | ≥3,5, n (%) | <12, n (%) | ≥12, n(%) | Meninggal, n (%) | Hidup, n (%) |
| Jenis kelamin            |              |             |             |            |           |                  |              |
| Laki-laki                | 9 (42,8)     | 6 (29)      | 3 (14)      | 1 (5)      | 8 (38)    | 5 (56)           | 4 (44)       |
| Perempuan                | 12 (57,2)    | 11 (52)     | 1 (5)       | 9 (43)     | 3 (14)    | 8 (67)           | 4 (33)       |
| Penyakit komorbid        |              |             |             |            |           |                  |              |
| DM tipe 2                | 8 (38,1)     | 6 (29)      | 2 (10)      | 3 (14)     | 5 (24)    | 4 (50)           | 4 (50)       |
| Hipertensi               | 5 (23,8)     | 4 (19)      | 1 (5)       | 2 (10)     | 3 (14)    | 3 (60)           | 2 (40)       |
| CVD nonhemoragik         | 6 (28,6)     | 6 (29)      | 0           | 3 (14)     | 3 (14)    | 3 (50)           | 3 (50)       |
| Spondilitis TB           | 2 (9,5)      | 2 (10)      | 0           | 2 (10)     | 0         | 2 (100)          | 0            |
| Struma nodosa            | 1 (4,8)      | 1 (5)       | 0           | 1 (5)      | 0         | 1 (100)          | 0            |
| Penyakit paru obstruktif | 3 (14,3)     | 1 (5)       | 2 (10)      | 0          | 3 (14)    | 1 (33)           | 2 (67)       |
| Demensia                 | 2 (9,5)      | 1 (5)       | 1 (5)       | 1 (5)      | 1 (5)     | 1 (50)           | 1 (50)       |
| Fraktur femur            | 2 (9,5)      | 2 (10)      | 0           | 1 (5)      | 1 (5)     | 1 (50)           | 1 (50)       |
| Hepatitis fulminan       | 1 (4,8)      | 1 (5)       | 0           | 0          | 1 (5)     | 1 (100)          | 0            |
| Penyakit jantung         | 10 (47,6)    | 8 (38)      | 2 (10)      | 4 (19)     | 6 (29)    | 6 (60)           | 4 (40)       |
| CIRS-G                   |              |             |             |            |           |                  |              |
| ≥ 6                      | 19 (90,5)    | 15 (71)     | 4 (19)      | 9 (43)     | 10 (48)   | 12 (57)          | 7 (33)       |
| < 6                      | 2 (9,5)      | 2 (10)      | 0           | 1 (5)      | 1 (5)     | 1 (5)            | 1 (5)        |
| Sumber infeksi           |              |             |             |            |           |                  |              |
| Pneumonia                | 17 (81)      | 13 (62)     | 4 (19)      | 7 (33)     | 10 (48)   | 11 (65)          | 6 (35)       |
| Infeksi saluran kemih    | 7 (33,3)     | 7 (33)      | 0           | 5 (24)     | 2 (10)    | 4 (57)           | 3 (33)       |
| Ulkus pedis              | 1 (4,8)      | 1 (5)       | 0           | 1 (5)      | 0         | 1 (100)          | 0            |
| Ulkus dekubitus          | 4 (19,1)     | 4 (19)      | 0           | 4 (19)     | 0         | 3 (75)           | 1 (25)       |
| Tuberkulosis             | 1 (4,8)      | 1 (5)       | 0           | 0          | 1 (5)     | 1 (100)          | 0            |
| Albumin                  | ()           | Koreksi     | Tidak       |            |           |                  |              |
| ≥ 3,5                    | 3 (14,3)     | 0           | 3           |            |           | 2 (67)           | 1 (33)       |
| < 3,5                    | 18 (85,7)    | 7           | 11          |            |           | 11 (61)          | 7 (39)       |
| Koreksi albumin          | 7 (47,1)     |             |             |            |           | 5 (71)           | 2 (29)       |
| Tidak koreksi            | 11 (52,9)    |             |             |            |           | 6 (54)           | 5 (46)       |
| Hemoglobin               |              | Transfusi   | Tidak       |            |           |                  |              |
| ≥ 12                     | 11 (52,4)    | 0           | 11          |            |           | 5 (45)           | 6 (55)       |
| < 12                     | 10 (47,6)    | 2           | 8           |            |           | 8 (80)           | 2 (20)       |
| Transfusi                | 2 (20)       |             |             |            |           | 2 (100)          | 0            |
| Tidak transfusi          | 8 (80)       |             |             |            |           | 6 (75)           | 2 (25)       |

juga tidak menjadi prediktor terhadap kematian yang ditandai dengan HR 2,3 (IK 95% 0,34-6,17;  $p=0,39$ ). Kemudian apabila kita menghitung faktor hipoalbumin dan anemia dengan analisis multivariat yang dikontrol dengan jenis kelamin dan komorbid menggunakan *cox regression model* pada Tabel 6 juga didapatkan albumin dan hemoglobin tidak dapat menjadi prediktor terhadap kematian (HR <1, IK 95% 0,01-1,24,  $p=0,07$ ; HR 3,8 IK 95% 0,39-37,33,  $p=0,25$ ).



Gambar 2. Kurva Kaplan Meier pasien sepsis usia lanjut

Tabel 2. Hasil analisis kesintasan dari albumin dan hemoglobin sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis usia lanjut

| Prediktor  | Hazard ratio (HR) | IK 95%    | Nilai p |
|------------|-------------------|-----------|---------|
| Albumin    | 0,5               | 0,13-1,80 | 0,28    |
| Hemoglobin | 2,0               | 0,64-6,15 | 0,23    |

Tabel 3. Hasil analisis bivariat variabel jenis kelamin dan penyakit komorbid terhadap kesintasan pasien sepsis usia lanjut

| Variabel                 | Hazard ratio (HR) | IK 95%      | Nilai p |
|--------------------------|-------------------|-------------|---------|
| Jenis kelamin laki-laki  | 0,9               | 0,29-2,74   | 0,85    |
| DM tipe 2                | 0,8               | 0,23-2,48   | 0,65    |
| Hipertensi               | 0,8               | 0,21-2,83   | 0,7     |
| CVD nonhemoragik         | 0,8               | 0,22-2,97   | 0,76    |
| Spondilitis TB           | 3,1               | 0,66-14,74  | 0,15    |
| Struma nodosa            | 1,5               | 0,19-11,64  | 0,71    |
| Penyakit paru obstruktif | 0,5               | 0,06-3,62   | 0,47    |
| Demensia                 | 0,8               | 0,11-6,55   | 0,88    |
| Fraktur femur            | 0,5               | 0,07-3,96   | 0,52    |
| Hepatitis fulminan       | 10,0              | 0,91-110,29 | 0,06    |
| Penyakit jantung         | 0,8               | 0,25-2,26   | 0,62    |
| CIRS-G $\geq 6$          | 1,7               | 0,22-13,08  | 0,61    |

Tabel 4. Hasil analisis multivariat dari albumin sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis usia lanjut bila dikontrol oleh jenis kelamin dan komorbid

| Variabel                 | Hazard ratio (HR) | IK 95%     | Nilai p |
|--------------------------|-------------------|------------|---------|
| Albumin (<3,5)           | 0,1               | 0,01-1,51  | 0,01    |
| Jenis kelamin laki-laki  | 1,3               | 0,23-7,67  | 0,75    |
| DM tipe 2                | 0,5               | 0,10-2,22  | 0,34    |
| Hipertensi               | 0,7               | 0,06-7,81  | 0,75    |
| CVD nonhemoragik         | 1,2               | 0,17-7,72  | 0,89    |
| Spondilitis TB           | 2,5               | 0,34-18,34 | 0,37    |
| Struma nodosa            | 0,5               | 0,32-19,22 | 0,62    |
| Penyakit paru obstruktif | 0,1               | 0,01-1,39  | 0,08    |
| Demensia                 | 0,3               | 0,02-4,91  | 0,42    |
| Fraktur femur            | 0,8               | 0,04-15,48 | 0,89    |
| Hepatitis fulminan       | 1,2               | 0,45-10,5  | 0,73    |
| Penyakit jantung         | 1,0               | 0,11-8,53  | 0,96    |
| CIRS-G >6                | 1,6               | 0,34-7,52  | 0,32    |

Tabel 5. Hasil analisis multivariat dari hemoglobin sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis usia lanjut

| Prediktor                | Hazard ratio (HR) | IK 95%     | Nilai p |
|--------------------------|-------------------|------------|---------|
| Hemoglobin               | 2,3               | 0,34-16,17 | 0,39    |
| Jenis kelamin laki-laki  | 3,6               | 0,27-46,79 | 0,33    |
| Diabetes melitus tipe 2  | 0,6               | 0,08-3,51  | 0,51    |
| Hipertensi               | 2,3               | 0,25-22,06 | 0,46    |
| CVD nonhemoragik         | 0,9               | 0,11-6,77  | 0,89    |
| Spondilitis TB           | 1,6               | 0,25-10,56 | 0,6     |
| Struma nodosa            | 1,3               | 0,13-5,76  | 0,73    |
| Penyakit paru obstruktif | 0,2               | 0,01-3,15  | 0,24    |
| Demensia                 | 0,9               | 0,08-10,43 | 0,96    |
| Fraktur femur            | 0,3               | 0,02-4,12  | 0,37    |
| Hepatitis fulminan       | 2,8               | 0,17-8,21  | 0,65    |
| Penyakit jantung         | 0,4               | 0,06-3,20  | 0,41    |
| CIRS-G $\geq 6$          | 1,4               | 0,53-7,92  | 0,23    |

**Tabel 6. Hasil analisis multivariat dari albumin dan hemoglobin sebagai prediktor mortalitas pasien sepsis usia lanjut**

| Prediktor                | Hazard ratio (HR) | IK 95%     | Nilai p |
|--------------------------|-------------------|------------|---------|
| Albumin                  | 0,1               | 0,01-1,24  | 0,07    |
| Hemoglobin               | 3,8               | 0,39-37,33 | 0,25    |
| Jenis kelamin laki-laki  | 3,7               | 0,18-78,12 | 0,4     |
| DM tipe 2                | 0,2               | 0,02-2,36  | 0,22    |
| Hipertensi               | 0,9               | 0,07-12,37 | 0,95    |
| CVD nonhemoragik         | 2,6               | 0,24-28,50 | 0,43    |
| Spondilitis TB           | 1,9               | 0,25-14,10 | 0,54    |
| Struma nodosa            | 1,6               | 0,45-9,73  | 0,42    |
| Penyakit paru obstruktif | 0,1               | 0,01-1,71  | 0,1     |
| Demensia                 | 0,2               | 0,01-4,76  | 0,34    |
| Fraktur femur            | 0,6               | 0,04-11,38 | 0,76    |
| Hepatitis fulminan       | 3,6               | 0,61-8,24  | 0,63    |
| Penyakit jantung         | 1,0               | 0,09-10,83 | 0,9     |
| CIRS-G $\geq 6$          | 1,65              | 0,49-10,23 | 0,52    |

## DISKUSI

Indikator *survival time* pada pasien sepsis usia lanjut pada penelitian ini adalah kadar albumin dan hemoglobin. Pada penelitian ini didapatkan albumin tidak dapat menjadi prediktor terhadap kematian (HR 0,5 IK 95% 0,13-1,8;  $p=0,28$ ) (Tabel 2), bahkan setelah dilakukan analisis multivariat yang mempertimbangkan adanya anemia, jenis kelamin, dan penyakit komorbid (HR 0,1 IK 95% 0,01-1,24;  $p=0,07$ ) (Tabel 6). Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan Arnau-Barres, dkk.<sup>17</sup> pada Januari 2016 sampai Juni 2017 di Barcelona, mendapatkan 51 orang yang didiagnosis sepsis, 11 orang meninggal pada hari ke-14 dan 27 orang meninggal pada hari ke-30. Studi tersebut mendapati bahwa albumin  $<2,6$  g/dl berhubungan dengan kematian dalam 30 hari sebesar 3,26 kali dibandingkan dengan albumin normal (IK 95% 12-9,41;  $p=0,02$ ). Perbedaan ini mungkin disebabkan penelitian ini mengambil nilai albumin  $<3,5$  g/dl sedangkan penelitian Arnau-Barres, dkk.<sup>17</sup> menggunakan nilai albumin yang lebih rendah yaitu  $<2,6$  gr/dl sehingga tampak signifikan. Penelitian yang dilakukan Yin, dkk.<sup>18</sup> pada bulan April sampai November tahun 2014 di Cina juga mendapatkan bahwa albumin  $<2,9$  g/dl memiliki risiko kematian 28 hari sebesar 2,2 kali dibandingkan dengan pasien albumin normal (IK 95% 1,02-8,7;  $p=0,045$ ). Perbedaan ini mungkin juga disebabkan adanya perbedaan nilai albumin yang mana Yin, dkk.<sup>18</sup> menghitung nilai sebesar  $<2,9$  g/dl sedangkan pada penelitian ini nilai albumin yang dipakai berdasarkan standar internasional untuk definisi hipoalbuminemia yaitu sebesar  $<3,5$  g/dl. Selain itu

penelitian Yin, dkk.<sup>18</sup> ini juga dilakukan pada populasi usia  $>18$  tahun sehingga tidak terfokus pada usia lanjut.

Meskipun demikian, terdapat penelitian-penelitian lain yang mendukung hasil penelitian ini. Sebuah meta analisis oleh *Cochrane Injuries Group*<sup>19</sup> menunjukkan peningkatan mortalitas di antara pasien yang diberi albumin dengan hipovolemia, luka bakar, dan hipoalbuminemia. Selain itu, pada pasien yang sakit kritis yang dirawat di ICU, sebuah pengamatan multisenter menemukan bahwa pasien yang menerima albumin memiliki tingkat mortalitas ICU dan rumah sakit yang lebih tinggi daripada mereka yang tidak menerima tambahan albumin. Pada studi tersebut, model *cox proportional hazard* digunakan untuk mengontrol variabel perancu dan hasilnya didapatkan tingkat kematian yang juga masih lebih tinggi pada kelompok yang menerima albumin dibandingkan yang tidak. Penelitian multisenter pada 1.818 pasien di 100 ICU Italia tersebut mendapatkan bahwa pemberian albumin untuk mempertahankan level serum albumin 3 gr/dl atau lebih dinyatakan aman, namun tidak memberikan keuntungan harapan hidup dibandingkan penggunaan kristaloid saja hingga periode *follow up* hari ke 28 dan 90.<sup>20</sup>

Selain albumin, hemoglobin juga tidak dapat menjadi prediktor mortalitas pada penelitian ini yang mana penurunan hemoglobin di bawah 12 tidak memiliki risiko kematian dibandingkan dengan hemoglobin yang normal (HR 2,0, IK 95% 0,64-6,15;  $p=0,23$ ) (Tabel 2) bahkan setelah dilakukan analisis multivariat yang mempertimbangkan adanya hipoalbumin, jenis kelamin, dan penyakit komorbid (HR 3,8, IK 95% 0,39-37,33;  $p=0,25$ ). Hal ini tidak serupa dengan penelitian yang dilakukan Jung, dkk.<sup>21</sup> pada bulan Juni 2012 sampai Desember 2016 di Korea yang melaporkan bahwa hemoglobin awal saat didiagnosis sepsis berhubungan dengan mortalitas 90 hari (OR 1,88, IK 95% 1,36-2,61 untuk Hb 8-8,9; OR 1,97, IK 95% 1,31-2,95 untuk Hb 7-7,9; dan OR 2,35, IK 95% 1,52-3,63 untuk Hb  $<7$ ). Dalam penelitian tersebut, ditemukan bahwa persentase pasien dengan mortalitas 90 hari meningkat dengan penurunan kadar hemoglobin awal. Selain itu, analisis regresi logistik multivariat mengungkapkan bahwa kadar hemoglobin awal secara independen terkait dengan kematian 90 hari dan mortalitas meningkat secara proporsional dengan penurunan kadar hemoglobin. Data ini menunjukkan bahwa, selain sebagai target terapi, kadar hemoglobin awal juga dapat menjadi faktor prognostik. Penelitian ini juga tidak sebanding dengan hasil dari penelitian observasional oleh Muady, dkk.<sup>22</sup> yang melaporkan bahwa kadar hemoglobin saat masuk secara independen berkorelasi dengan kelangsungan hidup (OR 0,83; IK 95% 0,75-0,92). Selain itu, sebuah studi pada



pasien dengan pneumonia komunitas menemukan bahwa kadar hemoglobin <10 g/dl secara independen terkait dengan mortalitas 90 hari.<sup>9</sup> Hal ini mungkin disebabkan karena penelitian ini menggunakan nilai hemoglobin di bawah 12 sebagai definisi anemia sedangkan penelitian-penelitian lain menggunakan nilai hemoglobin di bawah 10.

Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa albumin dan hemoglobin tidak dapat menjadi prediktor mortalitas 28 hari pada pasien sepsis usia lanjut. Hal ini sesuai dengan fisiologi proses penuaan, yaitu terdapat homeostenosis atau berkurangnya cadangan homeostasis yang terjadi seiring meningkatnya usia pada setiap sistem organ. Seiring bertambahnya usia, jumlah cadangan fisiologis untuk menghadapi berbagai perubahan yang mengganggu homeostasis (*challenge*) berkurang. Dengan makin berkurangnya cadangan fisiologis, seorang usia lanjut lebih mudah untuk mencapai suatu ambang yang dapat berupa keadaan sakit atau kematian akibat *challenge* tersebut, sehingga normal tidaknya albumin maupun hemoglobin seseorang tidak menjadi penentu kematian.<sup>23</sup>

Kelebihan penelitian ini adalah bias yang minimal karena telah dilakukan homogenitas sampel (seluruh sampel merupakan usia lanjut), seluruh pasien memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan, serta merestriksi variabel-variabel independen yang dianggap bisa memengaruhi variabel dependen. Variabel-variabel independen yang dianggap sebagai perancu dilakukan analisis multivariat dengan menggunakan analisis *full model* dan *cox regression*. Namun demikian, penelitian juga memiliki keterbatasan yaitu jangka waktu penelitian kurang lama, tidak mampu untuk pengambilan kultur darah di instalasi gawat darurat sehingga data mengenai jenis kuman tidak dapat diperoleh, tidak adanya penilaian status kognitif, status nutrisi, juga kadar albumin dan hemoglobin pasien sebelum mengalami sepsis. Selain itu, sepsis pada usia lanjut melibatkan banyak sebab/multipatologi yang meningkatkan inflamasi, namun penelitian ini tidak mengukur kadar inflamasi, laktat, dan disfungsi organ dalam tubuh penderita sepsis. Walaupun demikian, dengan adanya hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan pertimbangan untuk keputusan klinisi dalam melakukan transfusi albumin atau transfusi darah pada pasien sepsis usia lanjut di RSMH Palembang yang mengalami sepsis.

## SIMPULAN

Albumin dan hemoglobin tidak dapat menjadi prediktor mortalitas 28 hari pasien sepsis usia lanjut di RSMH Palembang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for septic and septic shock (sepsis 3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
2. Ranikko J, Syrjänen J, Seiskari T, Aittoniemi J, Huttunen R. Sepsis-related mortality in 497 cases with blood culture-positive sepsis in an emergency department. *Int J Infect Dis*. 2017;58:52-7.
3. Tambajong R, Lalenoh D, Kumaat L. Profil penderita sepsis di ICU RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode Desember 2014 – November 2015. *J e-Clinic*. 2016;4(1):452-7.
4. Nasa P, Juneja D, Singh O. Severe sepsis and septic shock in the elderly: an overview. *World J Crit Care Med*. 2012;1(1):23-30.
5. Zhang Z, Pereira S, Luo M, Matheson E. Evaluation of blood biomarkers associated with risk of malnutrition in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9(829):1-20.
6. Basu I, Subramanian P, Prime M, Jowett C, Levack B. The use of biochemical parameters as nutritional screening tools in surgical patients. *Surgical Sci*. 2011;2:89-94.
7. Gupta L, James B. Hypoalbuminemia as a prognostic factor in sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40(12):1-328.
8. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The Role of Albumin in Critical Illness. *Br J Anaesth*. 2000;85(4):599-610.
9. Kurniawan W, Rumende CM, Harimurti K. Hipoalbuminemia pada pasien usia lanjut dengan pneumonia komunitas: prevalensi dan pengaruhnya terhadap kesintasan. *JPDI*. 2014;1(2):79-88.
10. Sadaka F. Red blood cell transfusion in sepsis: a review. *J Blood Disord Transfus*. 2012;S4:001.
11. Mohan A, Shrestha P, Guleria R, Pandey RM, Wig N. Development of a mortality prediction formula due to sepsis/severe sepsis in a medical intensive care unit. *Lung India*. 2015;32(4):313-9.
12. Walsh TS, Saleh E. Anemia during critical illness. *Br J Anaesth*. 2006;97(3):278-91.
13. Vincent JL, Russel JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, et al. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *J Crit Care*. 2014;18:231.
14. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412-21.
15. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critical ill patients. *J Am Med Assoc*. 2002;288(12):1499-507.
16. Limeshow S, Hosmer DW, Klar J, Lwanga SK, WHO. Adequacy of sample size in health studies. Chichester : Wiley WHO; 1990. p.1-83.
17. Arnau-Barres I, Guerri-Fernandez R, Luque S, Sorli L, Vazquez O, Miralles R. Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(4):743-6.
18. Yin M, Si L, Qin W, Li C, Zhang J, Yang H. Predictive value of serum albumin level for the prognosis of severe sepsis without exogenous human albumin administration: a prospective cohort study. *J Intensive Care Med*. 2016;33(12):687-94.
19. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 1998;317(7153):235-40.
20. Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM. Sepsis occurrence in acutely ill patients' investigators. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care*. 2005;9(6):R745-54.
21. Jung SM, Kim Y, Ryoo SM, Kim WY. Relationship between low hemoglobin levels and mortality in patients with septic shock. *Acute Crit Care*. 2019;34(2):141-7.
22. Muady G, Bitterman H, Laor A, Vardi M, Urin V, Ghanem-Zoubi N. Hemoglobin levels and blood transfusion in patients with sepsis in internal medicine departments. *BMC Infect Dis*. 2016;16:569.
23. Setiati S, Harimurti K, Govinda A. *Proses menua dan implikasi kliniknya*. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo A W, Setiyohadi B, Simadibrata K.M, editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid III*. Ed 6<sup>th</sup>. Jakarta: Interna Publishing; 2014. hal.3669-74.

9-30-2021

## Nucleoside/Nucleotide Analogues for the Treatment of Chronic Hepatitis B: A 3-Year Follow Up Study

Andri Sanityoso Sulaiman

*Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia., andri\_sani@yahoo.com*

Irsan Hasan

*Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia.*

Cosmas Rinaldi A Lesmana

*Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia.*

Chyntia Olivia M Jasirwan

*Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia.*

Saut Horas H. Nababan

*Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia.*



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

*See next page for additional authors*

---

### Recommended Citation

Sulaiman, Andri Sanityoso; Hasan, Irsan; Lesmana, Cosmas Rinaldi A; Jasirwan, Chyntia Olivia M; Nababan, Saut Horas H.; Kalista, Kemal Fariz; Aprilicia, Gita; and Gani, Rino Alvani (2021) "Nucleoside/Nucleotide Analogues for the Treatment of Chronic Hepatitis B: A 3-Year Follow Up Study," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 3, Article 5.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i3.598

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss3/5>

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

---

## **Nucleoside/Nucleotide Analogues for the Treatment of Chronic Hepatitis B: A 3-Year Follow Up Study**

### **Authors**

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

# Analog Nukleosida/Nukleotida sebagai Terapi Hepatitis B Kronis: Studi Kohort 3 Tahun

## *Nucleoside/Nucleotide Analogues for the Treatment of Chronic Hepatitis B: A 3-Year Follow Up Study*

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

Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia.

### Korespondensi:

Andri Sanityoso Sulaiman. Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia. Email: andri\_sani@yahoo.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Hepatitis B kronis merupakan penyakit endemis di Indonesia yang umumnya diobati menggunakan interferon pegilasi dan analog nukleosida/nukleotida. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk menilai efikasi terapi hepatitis B kronis pada pasien Indonesia yang mendapatkan terapi analog nukleosida/nukleotida (lamivudin, telbivudin, and tenofovir) selama periode tiga tahun.

**Metode.** Penelitian ini meninjau catatan rekam medis secara retrospektif pada pasien dengan infeksi hepatitis B kronis yang mengunjungi Poliklinik Hepatobilier Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo periode 2010-2013. Kriteria inklusi ialah pasien dengan usia >18 tahun yang mendapatkan terapi analog nukleosida/nukleotida selama 3 tahun. Penilaian derajat kekakuan hati, kadar DNA virus hepatitis B (DNA-VHB), kadar *alanine aminotransferase* (ALT), dan antigen hepatitis B (HBeAg) dilakukan pemeriksaan sebelum dan sesudah terapi 3 tahun.

**Hasil.** Sebanyak 62 subjek terlibat dalam penelitian ini. Empat puluh delapan pasien (77%) mendapat terapi telbivudin, 9 (15%) tenofovir, dan 5 (8%) lamivudin. Pada saat sebelum terapi, 52 pasien (84%) memiliki HBeAg positif, 15 pasien (24%) memiliki derajat kekakuan hati F3 (fibrosis lanjut), dan 36 (58%) dinyatakan sirosis hati berdasarkan pemeriksaan elastografi. Pada tahun ke-3 akhir masa pengamatan, median derajat kekakuan hati menurun signifikan (14,5 (3,3–59,3) kPa vs. 6,7 (3,3 – 37,2) kPa,  $p=0,001$ ), kadar DNA-VHB menurun signifikan ( $1,31 \times 10^7$  ( $2,0 \times 10^6$ – $1,0 \times 10^8$ ) kopi/mL vs. 0 ( $0$ – $1,7 \times 10^7$ ) kopi/mL,  $p=0,001$ ), kadar *alanine aminotransferase* (ALT) menurun signifikan (58 (11–404) U/L vs. 27 (8–291) U/L,  $p=0,001$ ). Meskipun demikian, terdapat 5 pasien (8%) yang masih memiliki derajat kekakuan hati F3 dan 20 pasien (32,3%) memiliki derajat kekakuan hati F4, 21 (34%) tetap memiliki DNA-HBV yang terdeteksi, dan 17 (27%) tidak mencapai normalisasi ALT. Dari 52 pasien HBeAg positif pada awal studi, terdapat 20 pasien (39%) mengalami serokonversi menjadi HBeAg negatif setelah periode pengobatan 3 tahun.

**Simpulan.** Terapi analog nukleosida/nukleotida dapat mereduksi derajat fibrosis penyakit hati yang diinduksi oleh virus hepatitis B.

**Kata Kunci:** Analog nukleosida/nukleotida, hepatitis B kronis, studi kohort 3 tahun

### ABSTRACT

**Introduction.** Chronic hepatitis B (CHB) is endemic in Indonesia, where it is usually treated with pegylated interferon and nucleoside/nucleotide analogs (NA). The aim of this study was to determine the efficacy of treating CHB infection among Indonesian patients with NA (lamivudine, telbivudine, and tenofovir) for a 3-year period.

**Methods.** We retrospectively reviewed the records of patients with CHB infection attending the Hepatology Clinic Cipto Mangunkusumo during 2010-2013 period. Subjects with inclusion criteria were all patients aged above 18 years treated with NA for at least three years. The degree of liver stiffness, hepatitis B virus deoxyribonucleic acid (HBV-DNA), alanine aminotransferase (ALT) levels, and hepatitis B antigen (HBeAg) were assessed before and after 3-years therapy.

**Results.** A total of 62 subjects were included in the study. Forty-eight patients (77%) were treated with telbivudine, 9 (15%) with tenofovir, and 5 (8%) with lamivudine. At baseline prior to the onset of therapy, 52 patients (84%) had a positive HBeAg test, 15 patients (24%) had F3 liver disease (advance fibrosis), and 36 (58%) had liver cirrhosis using transient elastography. At the end of the 3 year study period, median of liver stiffness significantly decline from baseline (14.5 (3.3 – 59.3) kPa to 6.7 (3.3 – 37.2) kPa,  $p=0.001$ ), HBV DNA load significantly decline ( $1.31 \times 10^7$  ( $2.0 \times 10^6$  –  $1.0 \times 10^8$ ) copies/mL to 0 ( $0$  –  $1.7 \times 10^7$ ) copies/mL,  $p=0.001$ ), alanine aminotransferase (ALT) levels significantly decline (58 (11–404) U/L to 27 (8–291) U/L,  $p=0.001$ ). Nevertheless, there were five patients (8%) who still had F3 liver disease, and 20 patients (32.3%) had F4 liver disease, 21 (34%) had detectable HBV-DNA, 17 (27%) had not achieved ALT normalization. From 52 patients with positive HBeAg

baseline, there were 20 patients (39%) who had seroconversion to negative HBeAg after three year period.

**Conclusion.** NA therapy resulted in a reduction level of fibrosis in CHB induced liver disease.

**Keywords:** 3-years follow up study, chronic hepatitis B, nucleoside/nucleotide analogue

## PENDAHULUAN

Hepatitis B merupakan penyebab paling umum dalam berkembangnya penyakit hati kronis, sirosis, hingga karsinoma hepatoseluler. Pada pasien dengan hepatitis B, insiden terjadinya sirosis dilaporkan sebesar 1,6% per tahun, sementara insiden terjadinya karsinoma hepatoseluler dilaporkan sebesar 0,8% per tahun.<sup>1</sup> *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2019 mengestimasi sebanyak 296 juta penduduk di seluruh dunia terinfeksi hepatitis B kronis dengan penambahan kasus baru sebanyak 1,5 juta infeksi per tahun. Sebanyak 820 ribu pasien hepatitis B mengalami kematian dengan penyebab utama ialah sirosis dan karsinoma hepatoseluler.<sup>2</sup> Di Asia Tenggara, penurunan prevalensi HBsAg signifikan terjadi dengan tingginya cakupan vaksin hepatitis B pada bayi. Meskipun demikian, Indonesia masih termasuk dalam kategori negara dengan endemis hepatitis B kronis intermediet tinggi (5-7%), selain China dan Afrika.<sup>3</sup>

Terapi antivirus pada pasien hepatitis B dilakukan segera setelah diagnosis hepatitis B ditegakkan. Terapi antivirus bertujuan untuk memperbaiki kondisi klinis dan fungsi hati pasien, mencegah perkembangan penyakit ke arah dekompensasi hati, serta diharapkan dapat menurunkan insiden karsinoma hepatoseluler di masa mendatang.<sup>4</sup> Terapi hepatitis B tidak dapat mengeradikasi virus hepatitis B secara tuntas karena adanya *covalently closed circular* DNA (cccDNA) pada inti hepatosit yang terinfeksi.<sup>5</sup> Sampai saat ini, pegilasi interferon (PEG-IFN) dan analog nukleosida/nukleotida adalah dua jenis obat yang digunakan sebagai terapi hepatitis B kronis. Beberapa penelitian telah melaporkan efektivitas PEG-IFN-2a pada 6 bulan setelah pemberian PEG-IFN-2a selama 12 bulan. Sero konversi anti-HBe, reduksi *deoxyribonucleic acid* virus hepatitis B (DNA-VHB) <60-80 IU/mL, dan hilangnya HBsAg ditemukan pada pasien HBeAg-positif dengan proporsi secara berturut-turut 32%, 14%, dan 3%. Pada pasien HBeAg negatif, penurunan DNA-VHB <60-80 IU/mL dan hilangnya HBsAg ditemukan pada masing-masing 19% dan 4% pasien. Meskipun durasi penggunaan PEG-IFN terbatas dan secara teoritis tidak ada resistensi, PEG-IFN memiliki banyak kelemahan termasuk efek antivirus yang moderat, nyeri pemberian terapi melalui injeksi subkutan, dan risiko efek samping yang lebih tinggi.<sup>6,7</sup>

Analog nukleosida/nukleotida yang telah ditetapkan sebagai terapi hepatitis B kronis dalam pedoman EASL

2017 antara lain adalah lamivudin (LAM), *adefovir dipivoxil* (ADV), entecavir (ETV), telbivudin (TBV), *tenofovir disoproxil fumarat* (TDF), dan *tenofovir alafenamide* (TAF).<sup>8</sup> Uji klinis menunjukkan analog nukleosida/nukleotida memiliki efikasi virus yang superior dan toleransi yang lebih baik daripada PEG-IFN. Selain itu, analog nukleosida/nukleotida diberikan secara oral sekali sehari dan tidak terikat pada genotipe virus hepatitis B.<sup>9,10</sup> Terapi analog nukleosida/nukleotida lanjutan memberikan tingkat sero konversi HBeAg yang lebih tinggi meskipun tidak bertahan lama apabila terapi dihentikan. Selain itu, analog nukleosida/nukleotida memiliki hasil yang lebih unggul dibandingkan pegilasi interferon dalam penurunan kadar DNA-VHB baik pada pasien hepatitis B dengan status HBeAg positif maupun negatif.<sup>11,12</sup>

Durasi optimal pemberian terapi analog nukleosida/nukleotida pada pasien hepatitis B dengan HBeAg positif tanpa sirosis hati tidak diketahui secara pasti. Kriteria henti terapi hepatitis B berdasarkan konsensus APASL 2015 dapat dihentikan minimal 1 tahun setelah terapi, namun lebih disarankan setelah 3 tahun terapi yaitu setelah terjadi sero konversi HBeAg dengan kadar muatan DNA-VHB yang tidak terdeteksi dan kadar ALT yang normal secara persisten.<sup>13</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi respons terapi analog nukleosida/nukleotida sebagai terapi pada pasien hepatitis B kronis di Indonesia yang menerima terapi lamivudin, telbivudin, dan tenofovir selama 3 tahun di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

## METODE

Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif. Lokasi penelitian ialah Poliklinik Hepatobilier, Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta, Indonesia. Pasien yang ada di dalam data registrasi pasien hepatitis B periode 2010-2013 di Divisi Hepatobilier RSCM secara konsekutif diambil sebagai sampel penelitian untuk kemudian dilakukan ekstraksi data melalui catatan rekam medis. Pasien hepatitis B kronis yang mendapatkan terapi analog nukleosida/nukleotida kemudian diikuti hingga 3 tahun untuk mengevaluasi derajat kekakuan hati, kadar DNA virus hepatitis B (DNA-VHB), kadar *alanine aminotransferase* (ALT), dan status antigen hepatitis B (HBeAg). Penelitian ini telah lolos kaji etik oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas

Indonesia Nomor 144/H2.F1/ETIK/2014.

Hepatitis B kronis didefinisikan sebagai adanya antigen permukaan hepatitis B (HBsAg) yang persisten selama >6 bulan. Kriteria inklusi ialah pasien dengan usia minimal 18 tahun yang sedang menjalani terapi analog nukleosida/nukleotida (lamivudin, telbivudin dan tenofovir) selama minimal 3 tahun. Kriteria eksklusi ialah pasien dengan karsinoma hepatoseluler, hamil, dan pasien yang telah menjalani transplantasi hati.

Elastografi transien (FibroScan®, EchosensTM, Paris, Prancis) pada seluruh pasien yang memenuhi kriteria dilakukan dengan menggunakan *probe medium*. Hasil pemeriksaan elastografi transien dinyatakan dalam *kilopascal* (kPa). Nilai elastografi transien dinyatakan valid apabila memenuhi kriteria berikut: (1) minimal 10 pengambilan yang valid; (2) tingkat keberhasilan >60%; dan (3) rentang interkuartil (IQR) <30% dari nilai median kekakuan hati. Di RSCM, nilai batas elastografi transien untuk klasifikasi METAVIR adalah F0-1, F2 (7,2 kPa), F3 (8,1 kPa), dan F4 (11 kPa). Pasien dengan hepatitis B kronis dilakukan pemeriksaan elastografi transien setiap enam bulan untuk mengevaluasi kekakuan hati dan respons terapi. Pada penelitian ini nilai elastografi transien yang dilaporkan adalah pada saat sebelum terapi dan 3 tahun setelah terapi.

Protokol awal pada setiap pasien hepatitis B kronis yang melakukan terapi di RSCM ialah pemeriksaan laboratorium untuk kuantifikasi serum DNA-VHB, HBsAg dan HBeAg kualitatif, dan kadar *alanine aminotransferase* (ALT).

Data dianalisis dengan program statistik SPSS versi 23. Karakteristik demografi dijelaskan dengan proporsi untuk data kategorik. Uji normalitas menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov*. Penjabaran data numerik dengan distribusi tidak normal menggunakan nilai median (minimum-maksimum). Perubahan derajat penyakit hati, DNA virus hepatitis B (DNA-VHB), kadar *alanine aminotransferase* (ALT) dilakukan analisis menggunakan uji Wilcoxon. Statistik dikatakan signifikan jika nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL

Setelah meninjau data rekam medis pasien periode tahun 2010 dan 2013, sebanyak 62 pasien memenuhi kriteria inklusi. Jenis kelamin pasien didominasi oleh laki-laki yaitu sebanyak 36 pasien (58,1%). Semua pasien menyelesaikan *follow-up* 3 tahun setelah pemberian terapi awal dengan analog nukleosida/nukleotida. Sebanyak 48 pasien mendapatkan terapi telbivudin (77,4%), diikuti oleh tenofovir pada 9 pasien (14,5%), dan lamivudin pada 5 pasien (8,1%). Tabel 1 menunjukkan karakteristik demografi

subjek. Pengukuran derajat kekakuan hati menggunakan elastografi transien dinyatakan valid pada keseluruhan pasien. Sebanyak 36 pasien (58,1%) mempunyai derajat kekakuan hati F4 diikuti dengan derajat kekakuan hati F3 pada 15 pasien (24,2%).

Terdapat perubahan klinis yang signifikan setelah pasien hepatitis B kronis mendapatkan terapi analog nukleosida/nukleotida selama 3 tahun. Median derajat kekakuan hati menurun dari 14,5 kPa (3,3 – 59,3) menjadi 6,7 kPa (3,3 – 37,2), kadar DNA-VHB menurun dari  $1,31 \times 10^7$  ( $2,0 \times 10^6$  –  $1,0 \times 10^8$ ) kopi/mL menjadi 0 (0 –  $1,7 \times 10^7$ ) kopi/mL, dan kadar *alanine aminotransferase* (ALT) menurun dari 58 U/L (11– 404) menjadi 27 U/L (8-291). Perubahan klinis tersebut signifikan secara statistik dengan  $p=0,001$  (Tabel 2).

**Tabel 1. Karakteristik demografi pasien pada awal terapi**

| Parameter                           |                                                              |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Jenis kelamin, n (%)                |                                                              |
| Laki-Laki                           | 36 (58,1)                                                    |
| Perempuan                           | 26 (41,9)                                                    |
| Tahun mulai pengobatan, n (%)       |                                                              |
| 2010                                | 10 (16,1)                                                    |
| 2011                                | 12 (19,4)                                                    |
| 2012                                | 5 (8,1)                                                      |
| 2013                                | 35 (56,5)                                                    |
| Analog nukleosida/nukleotida, n (%) |                                                              |
| <i>Lamivudine</i>                   | 5 (8,1)                                                      |
| <i>Telbivudine</i>                  | 48 (77,4)                                                    |
| <i>Tenofovir</i>                    | 9 (14,5)                                                     |
| Derajat kekakuan hati, n (%)        |                                                              |
| F1                                  | 8 (12,9)                                                     |
| F2                                  | 3 (4,8)                                                      |
| F3                                  | 15 (24,2)                                                    |
| F4                                  | 36 (58,1)                                                    |
| Laboratorium, median (rentang)      |                                                              |
| Kadar SGPT                          | 58 (11-404)                                                  |
| Kadar DNA HBV                       | $1,31 \times 10^7$ ( $2,0 \times 10^6$ – $1,0 \times 10^8$ ) |
| Status HBeAg, n (%)                 |                                                              |
| HBeAg positif                       | 52 (83,9)                                                    |
| HBeAg negatif                       | 10 (16,1)                                                    |

**Tabel 2. Perubahan parameter klinis setelah terapi dengan analog nukleosida/nukleotida**

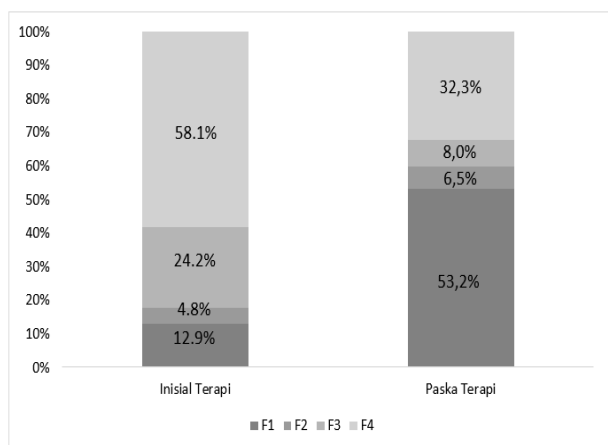
|                             | Sebelum terapi                                               | Setelah terapi             | Perubahan median | Nilai p |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|---------|
| Derajat Kekakuan Hati (kPa) | 14,5 (3,3 – 59,3)                                            | 6,7 (3,3 – 37,2)           | -4,73            | 0,001*  |
| Kadar DNA VHB (kopi/mL)     | $1,31 \times 10^7$ ( $2,0 \times 10^6$ – $1,0 \times 10^8$ ) | 0 (0 – $1,7 \times 10^7$ ) | -4,16            | 0,001*  |
| Kadar ALT (U/L)             | 58 (11– 404)                                                 | 27 (8-291)                 | -4,53            | 0,001*  |

Data ditampilkan dalam bentuk median (rentang); \*signifikan secara statistik pada uji Wilcoxon

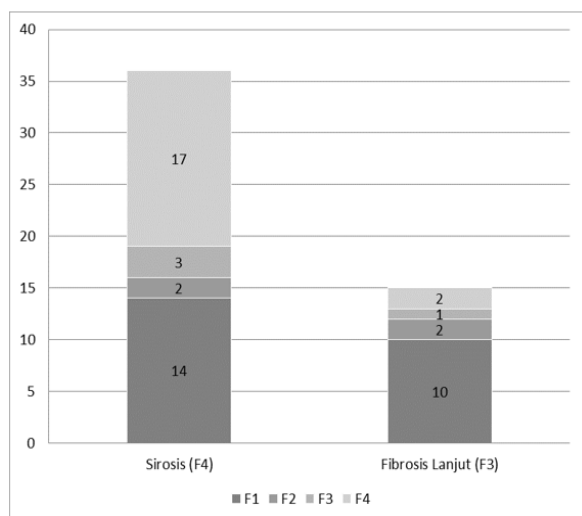


Distribusi derajat kekakuan hati pada awal terapi dibandingkan dengan terapi setelah 3 tahun ditunjukkan pada Gambar 1. Fibrosis lanjut dan sirosis merupakan dua kelompok yang dominan pada pasien hepatitis B kronis sebelum memulai terapi. Setelah tiga tahun mendapatkan terapi analog nukleosida/nukleotida, derajat kekakuan hati mengalami perubahan dengan dominasi terbanyak pada kelompok F1 sebesar 33 pasien (53%), diikuti oleh kelompok F4 sebesar 20 pasien (32,3%).

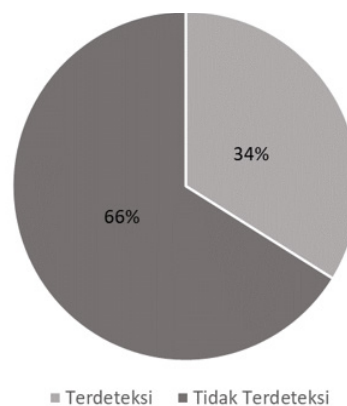
Distribusi derajat kekakuan hati pada pasien hepatitis B kronis dalam penelitian ini didominasi oleh kelompok sirosis (F4) dan fibrosis lanjut (F3). Analisis lanjutan pada pasien dengan F3 dan F4 untuk melihat perubahan proporsi derajat kekakuan hati sebelum dan sesudah terapi dijabarkan dalam Gambar 2. Pada kelompok sirosis (F4), sebagian besar kelompok F4 mengalami penurunan derajat kekakuan hati menjadi F1. Hasil serupa juga ditemukan pada kelompok fibrosis lanjut (F3), namun dua pasien memiliki peningkatan derajat kekakuan hati menjadi sirosis.



Gambar 1. Perbandingan derajat kekakuan hati saat sebelum dan setelah terapi



Gambar 2. Penurunan derajat kekakuan hati pada pasien fibrosis lanjut dan sirosis



Gambar 3. Kadar DNA-HBV setelah terapi

Kadar DNA-VHB pasien hepatitis B kronis setelah tiga tahun terapi dengan analog nukleosida/nukleotida ditunjukkan pada Gambar 3. Kadar DNA-VHB tidak terdeteksi ditemukan pada 41 pasien (66%). Sementara pada pasien hepatitis B dengan kadar DNA-VHB terdeteksi, sebanyak 8 pasien (38%) di antaranya memiliki kadar DNA-VHB >2.000 IU/L. Pada pasien dengan DNA-HBV yang terdeteksi menunjukkan 2 pasien (10%) menggunakan lamivudin, 2 pasien (10%) menggunakan tenofovir, dan 17 pasien (80%) menggunakan terapi telbivudin.

Serokonversi HBeAg dicapai oleh 20 pasien (39%) HBeAg positif. Kadar ALT abnormal tetap ditemukan pada 17 pasien (27%). Pada akhir penelitian, terdapat pasien yang beralih terapi dari lamivudin ke tenofovir sebanyak 2/5 (40%) dan beralih terapi dari telbivudin ke tenofovir sebanyak 26/48 (54%).

## DISKUSI

Infeksi hepatitis B kronis ditemukan terutama pada laki-laki dalam penelitian ini (Tabel 1). Beberapa penelitian tentang epidemiologi hepatitis B kronis di seluruh dunia menunjukkan hasil yang sama. Ott, dkk.<sup>3</sup> melaporkan prevalensi hepatitis B kronis di seluruh dunia pada tahun 2005 adalah 127 juta laki-laki dan 113 juta perempuan. Tinjauan lain menemukan laki-laki, wilayah perkotaan, dan kelompok usia 25-44 tahun memiliki insiden hepatitis B kronis yang lebih tinggi.<sup>14</sup>

Pada Tabel 1 terlihat bahwa sebagian besar pasien hepatitis B kronis mendapatkan terapi *telbivudin* (77,4%). Sejak tahun 2014, Indonesia telah menerapkan jaminan kesehatan nasional untuk seluruh penduduk Indonesia. Semua biaya pengobatan dan obat-obatan yang masuk dalam “Formularium Nasional” ditanggung oleh pemerintah. Di Asia, telbivudin memiliki biaya yang lebih rendah dibandingkan dengan Eropa dan Amerika, sehingga telbivudin dianggap sebagai pengobatan hepatitis B yang *cost-effective* di lingkup Asia.<sup>6</sup> Telbivudin menjadi obat

yang paling banyak diresepkan karena harganya yang terjangkau untuk sistem jaminan kesehatan yang baru diterapkan di tahun 2014 tersebut.

Studi Andersen, dkk.<sup>15</sup> mempelajari terapi analog nukleosida/nukleotida pada pasien fibrosis lanjut atau sirosis. Sebelum pengobatan, 80% pasien memiliki derajat kekakuan hati F4 (sirosis) dan 20% memiliki derajat kekakuan hati F3 (fibrosis lanjut) dengan pengukuran menggunakan elastografi transien. Setelah pengobatan dengan durasi rerata 50,5 bulan, terdapat 58% pasien sirosis menunjukkan perubahan derajat kekakuan hati ke derajat F1, 17% ke F2, dan 25% di F3. Pada pasien sirosis, 35% pasien berganti ke derajat F1 dan 12% berganti ke derajat F3. Sebagian besar pasien sirosis dengan derajat F4 (53%) tidak mengalami perubahan derajat kekakuan hati meskipun telah dilakukan terapi. Penelitian serupa oleh Fung, dkk.<sup>16</sup> melaporkan bahwa terdapat perubahan derajat kekakuan hati yang signifikan antara pengukuran awal dan 3 tahun setelah terapi pada 110 pasien hepatitis B kronis yang mendapatkan analog nukleosida/nukleotida sebagai terapi antivirus. Nilai kekakuan hati pada awal studi ialah 7,3 kPa dan menurun menjadi 6,1 kPa setelah pengobatan selama tiga tahun ( $p < 0,001$ ).

Kedua penelitian tersebut melaporkan hasil yang serupa dengan penelitian ini. Derajat F4 merupakan proporsi yang ditemukan terbanyak pada pasien hepatitis B kronis pada saat akan memulai terapi, sementara derajat F1 merupakan proporsi yang ditemukan terbanyak setelah pasien hepatitis B kronis diberikan terapi analog nukleosida/nukleotida setelah 3 tahun (Gambar 1). Namun, distribusi kelompok sirosis (F4) masih tinggi setelah 3 tahun *follow up*. Pada kelompok fibrosis lanjut (F3) yang terdiri dari 15 pasien, sebanyak 12 pasien mengalami penurunan derajat kekakuan hati ke F1 dan F2, 1 pasien masih tetap pada F3, dan 2 pasien mengalami peningkatan derajat kekakuan hati menjadi F4. Selain itu, pada kelompok sirosis F4 (36 pasien), sebanyak 17 pasien tidak mengalami perubahan derajat kekakuan hati setelah 3 tahun terapi. Pada 17 pasien sirosis yang tidak mengalami perbaikan setelah terapi hepatitis B selama 3 tahun diketahui sebanyak 8 pasien tetap memiliki muatan virus yang terdeteksi di akhir studi, 14 pasien dengan AST abnormal, dan 4 pasien dengan ALT abnormal. Hal ini mengindikasikan bahwa kerusakan hati masih terus berlanjut yang menyebabkan derajat kekakuan hati tidak mengalami perbaikan.

Perkembangan fibrosis hati merupakan proses dinamis. Derajat fibrosis hati yang tinggi berkorelasi dengan hasil prognosis yang buruk. Penyebab kematian utama pada pasien hepatitis B kronis adalah sirosis dan

karsinoma hepatoseluler. Sebuah meta-analisis pada tahun 2014 melaporkan kematian global akibat sirosis telah meningkat dari 600.000 menjadi 1 juta orang dalam periode 20 tahun.<sup>17</sup> Salah satu tujuan terapi hepatitis B kronis adalah untuk mencegah pasien dengan hepatitis B kronis menjadi sirosis, serta mencegah progresivitas pasien sirosis kompensata menjadi sirosis dekompensata.

Studi Xu, dkk.<sup>18</sup> melaporkan bahwa nilai kekakuan hati pasien hepatitis B kronis setelah menjalani terapi analog nukleosida/nukleotida selama 12 bulan ialah 10,6 kPa, namun pada pasien dengan terapi kurang dari 12 bulan ialah 16,9 kPa. Penggunaan analog nukleosida/nukleotida dalam jangka panjang dapat mengurangi kekakuan hati, termasuk pada fibrosis lanjut dan keadaan sirosis, yaitu dengan cara menurunkan aktivitas virus hepatitis melalui pengobatan antivirus. Elastografi transien merupakan metode non-invasif untuk mengukur kekakuan hati. Beberapa faktor yang dapat memengaruhi nilai kekakuan hati antara lain obesitas, gagal jantung kongestif, dan kolestasis ekstrahepatik.<sup>19</sup> Selain itu, kadar ALT merupakan salah satu faktor yang dapat meningkatkan nilai kekakuan hati. Studi oleh Chan, dkk.<sup>20</sup> melaporkan bahwa nilai kekakuan hati yang lebih tinggi ditemukan pada pasien hepatitis B kronis dengan stadium fibrosis yang sama namun mempunyai kadar ALT lebih tinggi. Oleh karena itu, beberapa ahli membuat algoritma pengukuran kekakuan hati pada pasien dengan peningkatan kadar ALT ( $>1-5$  kali batas atas normal). Pada pasien hepatitis B kronis dengan ALT normal, nilai batas untuk diagnosis fibrosis dan sirosis berturut-turut adalah  $>9,0-12,0$  kPa dan  $>12,0$  kPa. Namun pada peningkatan kadar ALT terjadi perubahan nilai *cut-off* menjadi  $>12,0 - 13,40$  kPa dan  $>13,40$  kPa untuk diagnosis fibrosis dan sirosis.<sup>20</sup> Dalam penelitian ini, median kadar ALT setelah 3 tahun yang masih tetap tinggi dari batas atas normal diasumsikan dapat mengganggu nilai diagnostik dari pengukuran elastografi transien (Tabel 2). Peningkatan nilai kekakuan hati pada dua pasien dengan kelompok F3 di awal terapi menjadi sirosis F4 setelah tiga tahun terapi diduga disebabkan oleh kadar ALT yang tinggi.

Kadar DNA-VHB pada awal terapi ialah  $1,31 \times 10^7$  ( $2,0 \times 10^6 - 1,0 \times 10^8$ ) kopi/mL. Setelah pengobatan berjalan selama 3 tahun, terdapat 21 pasien (34%) masih memiliki muatan virus tetap terdeteksi. Pada pasien dengan muatan virus yang terdeteksi, sebanyak 17 pasien (80%) mendapatkan terapi telbivudin, 2 pasien (10%) mendapatkan terapi lamivudin, dan 2 pasien (10%) mendapatkan terapi tenofovir.

Dalam uji klinis pasien HBeAg positif, lamivudin dilaporkan dapat menekan kadar DNA-VHB  $<60-80$  mL pada 40% pasien, sementara telbivudin dapat menekan

kadar DNA-VHB pada 60% pasien.<sup>6</sup> Studi melaporkan bahwa tenofovir memiliki efek yang lebih unggul dibandingkan telbivudin dan lamivudin dalam penurunan kadar DNA-VHB hingga tidak terdeteksi dengan efektivitas mencapai 76% pada akhir terapi.<sup>21</sup> Uji klinis di minggu ke-52 pada pasien hepatitis B kronis dengan HBeAg negatif menunjukkan DNA-VHB yang tidak terdeteksi mencapai 71,4% pada pasien yang diberikan lamivudin dan 88,3% pada pasien yang diberikan telbivudin.<sup>6</sup> Uji klinis oleh Yao, dkk.<sup>13</sup> melaporkan bahwa kadar DNA-VHB pada pasien yang diberikan terapi lamivudin menurun dengan cepat setelah minggu ke-12 terapi. Sebanyak 72,7% pasien memiliki DNA-VHB yang tidak terdeteksi dalam 1 tahun terapi dan virus masih tetap supresi setelah terapi 3 tahun. Studi Lok, dkk.<sup>22</sup> dengan median pengamatan selama 4 tahun menunjukkan bahwa lamivudin aman untuk digunakan dalam jangka panjang. Namun, perlu diperhatikan bahwa perburukan kondisi hati dapat terjadi pada pasien yang mengalami resistensi lamivudin.

Gane, dkk.<sup>23</sup> melaporkan hilangnya DNA-VHB setelah terapi 3 tahun dengan telbivudine sebesar 76,6% pada pasien HBeAg positif dan 85% pada pasien HBeAg negatif. Resistensi dilaporkan sebesar 11,3% pada pasien HBeAg positif dan sebesar 6,5% pada pasien HBeAg negatif. Terapi telbivudin juga dilaporkan memiliki efek samping yang dapat ditoleransi setelah 3 tahun terapi. Tinjauan efektivitas tenofovir dari beberapa penelitian menunjukkan hasil yang memuaskan. Dari 302 pasien yang dilakukan pengamatan dengan median 28 bulan, sebanyak 98% pasien HBeAg negatif memiliki DNA-VHB tidak terdeteksi di bulan ke-30, sementara sebanyak 81% pasien HBeAg positif memiliki DNA-VHB tidak terdeteksi di bulan ke-30.<sup>9</sup> Muatan virus yang terdeteksi dalam penelitian ini dapat terjadi karena adanya resistensi analog nukleosida/nukleotida. Resistensi pada telbivudin diketahui lebih rendah dibandingkan lamivudin. Pada 1 tahun setelah terapi, resistensi telbivudin ditemukan 2 – 3%, sementara pada lamivudin mencapai 10 – 11%.<sup>6</sup> Sementara itu, laporan resistensi tenofovir masih terbatas.<sup>21</sup>

Serokonversi HBeAg merupakan salah satu tujuan dari terapi hepatitis B kronis, meskipun tujuan utama dari pengobatan hepatitis B kronis adalah hilangnya HBsAg. Seperti dijelaskan pada pendahuluan bahwa cccDNA dalam inti hepatosit menyebabkan virus hepatitis B tidak dapat dieradikasi sepenuhnya. Serokonversi HBeAg dalam penelitian ini ditemukan pada 39% pasien. Serokonversi HBeAg dalam penelitian Lai, dkk.<sup>6</sup> melaporkan sebesar 26,6% pada pasien dengan terapi telbivudin dan sebesar 24,1% pada pasien dengan terapi lamivudin. Sementara itu, serokonversi HBeAg pada pasien hepatitis B kronis

dengan terapi tenofovir dilaporkan sebesar 29%.<sup>9</sup>

Sebanyak 73% pasien dalam penelitian ini memiliki kadar ALT normal setelah 3 tahun mendapatkan terapi analog nukleosida/nukleotida. Penelitian Lai, dkk.<sup>6</sup> melaporkan normalisasi ALT setelah 1 tahun terapi sebesar 74,4% pada pasien yang mendapatkan terapi telbivudin dan 79,3% pada pasien yang mendapatkan terapi lamivudin. Sementara itu, Marcellin, dkk.<sup>24</sup> melaporkan normalisasi ALT sebanyak 76% pada pasien dengan terapi tenofovir setelah minggu ke-48.

Dalam penelitian ini, terdapat 2/5 pasien (40%) mengganti terapi dari lamivudin menjadi tenofovir dan 26/48 pasien (54%) dari telbivudin menjadi tenofovir. Pasien hepatitis B kronis dengan resistensi lamivudin atau telbivudin dianjurkan untuk mengganti terapi ke tenofovir.<sup>25</sup> Tenofovir merupakan regimen yang efektif dalam mensupresi DNA-VHB dan memiliki efek resistensi yang rendah. Penelitian van Bommel, dkk.<sup>26</sup> melaporkan bahwa tenofovir efektif dalam manajemen pasien hepatitis B yang mengalami kegagalan terapi analog nukleosida/nukleotida seperti lamivudin, adefovir, dan entecavir.

## SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan adanya penurunan derajat kekakuan hati, penurunan kadar DNA-VHB, serokonversi HBeAg, dan normalisasi ALT pada pasien dengan hepatitis B kronis setelah 3 tahun terapi menggunakan analog nukleosida/nukleotida.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Poh Z, Goh BB, Chang PE, Tan CK. Rates of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and the role of surveillance: a 10-year follow-up of 673 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(6):638–43.
2. World Health Organization (WHO). Factsheet hepatitis B [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [accessed September 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
3. MacLachlan JH, Cowie BC. Hepatitis B virus epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5:1-13
4. Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol*. 2012 Aug;57(2):442-50.
5. Yang HC, Kao JH. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance. *Emerg Microbes Infect*. 2014;3:1-7.
6. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357:2576-88.
7. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine alone, and two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351:1206-17.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-98.
9. Pol S, Lampertico P. First-line treatment of chronic hepatitis B with entecavir or tenofovir in real life settings: from clinical trials to

- clinical practice. *J Viral Hepat.* 2012;19:377-86
10. Ridruejo E. Treatment of chronic hepatitis B in clinical practice with entecavir or tenofovir. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7169-80.
11. Buti M, Tsai N, Petersen J, Flisiak R, Gurel S, Kratsev Z, et al. Seven-year efficacy and safety of treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B virus infection. *Dig Dis Sci.* 2015;60:1457-64.
12. You H, Jia J. Telbivudine treatment in chronic hepatitis B: experience from China. *J Viral Hepat.* 2013;20:3-8.
13. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1-98.
14. Taylor BC, Yuan JM, Shamlivan TA, Shaukat A, Kane RL, Wilt TJ. Clinical outcomes in adults with chronic hepatitis B in association with patient and viral characteristics: a systematic review of evidence. *Hepatology.* 2009;49(5):85-95.
15. Andersen ES, Weiland O, Leutscher P, Krarup H, Westin J, Moessner B, et al. Low liver stiffness among cirrhotic patients with hepatitis B after prolonged treatment with nucleoside analogues. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(6):760-6.
16. Fung J, Lai CL, Wong KH, Seto WK, Hung I, Yuen MF. Significant changes in liver stiffness measurements in patients with chronic hepatitis B: 3-year follow-up study. *J Viral Hepat.* 2011;18:200-5.
17. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Medicine.* 2014;12(145):1-24.
18. Xu HW, Lu SN, Hung CH, Chang KC, Hu TH, Wang JH. Liver stiffness measurement in cirrhotic patient – implications of disease activity and treatment efficacy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012;28(12):641-8.
19. Yo IK, Kwon OS, Park JW, Lee JJ, Lee JH, Won IS, et al. The factors associated with longitudinal changes in liver stiffness in patients with chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21:32-40.
20. Chan HLY, Wong GLH, Choi PCL, Chan AWH, Chim AML, Yiu KKL, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat.* 2009;16(1):36-44.
21. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2014;59(2):434-42.
22. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, Bartholomeusz A, Ghany MG, Pawlotsky JM, et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology.* 2007;46(1):254-65.
23. Gane EJ, Wang Y, Liaw YF, Hou J, Thongsawat S, Wan M, et al. Efficacy and safety of prolonged 3-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2011;31(5):676-84.
24. Marcellin P, Heathcote J, Buti M, Gane E, de Man RA, Kratsev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir diproxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2008;359:2442-55.
25. World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: WHO; 2015.
26. Van Bömmel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology.* 2010;51(1):73-80.

9-30-2021

## Neutrophil Lymphocyte Ratio, Three Year Survival of Locally Advanced and Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

Rahmat Cahyanur

*Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Hayatun Nufus

*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Persahabatan, Jakarta*

Cosphiadi Irawan

*Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, cosphiadi@gmail.com*

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Cahyanur, Rahmat; Nufus, Hayatun; and Irawan, Cosphiadi (2021) "Neutrophil Lymphocyte Ratio, Three Year Survival of Locally Advanced and Advanced Nasopharyngeal Carcinoma," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 3, Article 6.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i3.618

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss3/6>

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.

# Rasio Neutrofil Limfosit, Kesintasan Tiga Tahun Karsinoma Nasofaring Stadium Lokal Lanjut dan Lanjut

## *Neutrophil Lymphocyte Ratio, Three Year Survival of Locally Advanced and Advanced Nasopharyngeal Carcinoma*

Rahmat Cahyanur<sup>1</sup>, Hayatun Nufus<sup>2</sup>, Cosphiadi Irawan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RSUP Persahabatan, Jakarta

### Korespondensi:

Cosphiadi Irawan, Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: cosphiadi@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan jenis keganasan kepala dan leher yang paling banyak terjadi di Indonesia dengan angka kematian akibat KNF di Indonesia merupakan yang tertinggi kedua setelah Cina. Inflamasi telah diteliti berkaitan dengan perjalanan penyakit kanker. Rasio neutrofil limfosit atau *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) menggambarkan keseimbangan antara efek merugikan supresi respons imun terhadap kanker oleh neutrofil dan efek menguntungkan respons imun adaptif oleh limfosit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara NLR terhadap kesintasan pasien KNF stadium lokal lanjut dan lanjut.

**Metode.** Studi kohort retrospektif ini menggunakan data rekam medis pasien KNF stadium lanjut dan lokal lanjut yang berobat jalan di poliklinik hematologi-onkologi medik RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2015 hingga 2018. Perbedaan kesintasan tiga tahun antara pasien KNF dengan dan tanpa metastasis, serta NLR tinggi dan rendah dianalisis dengan metode Kaplan-Meier. Sementara itu, analisis multivariat Cox regression dilakukan untuk melihat *adjusted hazard ratio* (HR) setelah dibandingkan dengan usia, jenis kelamin, stadium T, stadium N, NLR, serta status metastasis pasien.

**Hasil.** Terdapat 143 subjek dalam penelitian ini dengan 49 (34,3%) mengalami metastasis. Terdapat perbedaan kesintasan antara kelompok metastasis dan non-metastasis ( $p=0,001$ ) dengan kesintasan tiga tahun pada kelompok metastasis sebesar 24,5%. NLR memiliki nilai AUC 0,600 (IK 95% 0,502–0,698;  $p=0,049$ ). Nilai titik potong optimal NLR ditentukan sebesar 4,7 dengan sensitivitas 56,00%; spesifisitas 62,37%; PPV 59,81%; dan NPV 58,64% dalam memprediksi kesintasan pasien. Berdasarkan nilai tersebut ( $\geq 4,7$ ), terdapat perbedaan proporsi antara kelompok metastasis dan non-metastasis (63,3% vs. 33,0%;  $p=0,001$ ). Pada analisis multivariat, didapatkan bahwa kelompok subjek dengan metastasis (HR 3,349; IK 95% 1,909–5,874;  $p<0,001$ ) berkaitan dengan kesintasan yang buruk.

**Simpulan.** Tidak terdapat hubungan antara nilai NLR dengan kesintasan tiga tahun pada pasien KNF. Proporsi subjek dengan NLR tinggi lebih banyak pada kelompok metastasis dibandingkan dengan tanpa metastasis. Status metastasis berhubungan dengan kesintasan tiga tahun.

**Kata Kunci:** Karsinoma nasofaring, kesintasan, rasio neutrofil limfosit

### ABSTRACT

**Introduction.** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is the most prevalent head and neck malignancy in Indonesia, as NPC-related mortality in Indonesia is the second-highest in Asia after China. Inflammation has been studied to be associated with cancer progression. Neutrophil lymphocyte ratio describes the balance between the unfavorable suppression of immune response against cancer by neutrophils and the beneficial effect of adaptive immunity by lymphocytes. This study aimed to determine the relationship between NLR and the survival of locally advanced and advanced NPC patients.

**Methods.** A retrospective cohort study was conducted using the medical records of NPC patients treated at the hematology clinic RSCM from 2015 to 2018. The difference in 3-year survival between NPC patients with and without metastasis, also high and low NLR, was analyzed with the Kaplan-Meier method. At the same time, multivariate Cox regression analysis was used to obtain adjusted hazard ratios (HR) after comparing with patients' age, gender, T stage, N stage, NLR level, and metastasis status.

**Results.** There were 143 patients included in this study; a total of 49 (34.3%) had metastasis. There was a significant difference in survival between those with and without metastasis ( $p=0.001$ ), with 3-year survival of 24.5% in patients with metastasis. The AUC of NLR was 0.600 (CI 95% 0.502–0.698;  $p=0.049$ ). The optimal cut-off value determined for NLR was 4.7 with a sensitivity of 56.00%, specificity of 62.37%, PPV of 59.81%, and NPV of 58.64% in predicting survival. Based on that value ( $\geq 4.7$ ), there was a significant difference in proportion between those with and without metastasis (63.3% vs. 33.0%,  $p=0.001$ ). Multivariate



analysis showed that metastasis (HR 3.349, CI 95% 1.909—5.874,  $p < 0.001$ ) was associated with poorer survival.

**Conclusions.** There was no association between NLR and 3-year survival in NPC patients. The proportion of subjects with high NLR was found higher in those with metastasis. Metastasis status was associated with 3-year survival.

**Keywords:** Nasopharyngeal carcinoma, neutrophil lymphocyte ratio, survival

## PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) merupakan keganasan yang terjadi pada epitel mukosa daerah nasofaring (area di atas tenggorok dan di belakang hidung).<sup>1</sup> Kawasan Asia Tenggara termasuk daerah dengan prevalensi tinggi setelah Cina. Selain itu, angka kematian akibat KNF di Indonesia merupakan tertinggi kedua di Asia setelah Cina.<sup>2</sup> Data di Indonesia melaporkan KNF merupakan kanker kepala dan leher yang terbanyak (28,4% dari seluruh kasus). Data di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2012—2015 menunjukkan bahwa terdapat 878 pasien dengan KNF.<sup>3</sup> Kasus KNF yang datang berobat di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo sebagian besar adalah stadium lokal lanjut atau lanjut (30,1% dan 18,9%).<sup>3</sup>

Proses inflamasi telah diteliti hubungannya dengan perjalanan penyakit kanker. Inflamasi telah dikaitkan dengan stratifikasi risiko, penanda prognostik, serta membantu pemilihan pengobatan pada pasien kanker. Neutrofilia merupakan tampilan inflamasi kronik yang sering ditemukan pada kanker. Peningkatan neutrofil dikaitkan dengan supresi respons imun terhadap kanker. Neutrofil dapat menekan aktivitas sel limfosit T sitotoksik. Peningkatan neutrofil juga disertai oleh limfositopenia relatif, yang menandakan penurunan respons imun adaptif. Rasio neutrofil limfosit atau *neutrophil lymphocyte ratio* (NLR) menggambarkan keseimbangan antara efek merugikan neutrofil dan efek menguntungkan respons imun adaptif oleh limfosit.<sup>4</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara NLR terhadap kesintasan pasien KNF stadium lokal lanjut dan lanjut.

## METODE

Penelitian ini menggunakan data rekam medis pasien KNF di poliklinik hematologi-onkologi medik FKUI/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta tahun 2015—2018. Data penelitian meliputi data demografis (usia dan jenis kelamin) serta karakteristik klinis (keluhan, status performa, lokasi metastasis, dan histopatologi). Subjek penelitian adalah pasien KNF stadium metastasis dan lokal lanjut. Stadium kanker menggunakan AJCC edisi 7 yang berlaku saat itu.

Penelitian ini juga mendata NLR yang dihitung dari nilai neutrofil dan limfosit sebelum pengobatan. Pasien diikuti hingga tiga tahun setelah diagnosis ditegakkan.

Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia nomor 1224/UN2.F1/ETIK/2018.

Analisis kesintasan dilakukan dengan program SPSS for Windows edisi 20.0. Perbedaan kesintasan tiga tahun antara kelompok metastasis dan non-metastasis, serta NLR tinggi dan rendah dianalisis dengan metode Kaplan-Meier. Analisis multivariat *Cox regression* dilakukan untuk melihat *adjusted hazard ratio* (HR) dengan interval kepercayaan (IK) 95% setelah dibandingkan dengan usia, jenis kelamin, stadium T, stadium N, NLR, serta status metastasis pasien.

## HASIL

Dari data rekam medis pasien poliklinik hematologi-onkologi medik pada kurun waktu 2015—2018, didapatkan 84 pasien dengan KNF metastasis. Peneliti mendapatkan 49 subjek yang memiliki data rekam medis lengkap yang diikutsertakan dalam penelitian. Sementara itu, didapatkan 155 pasien dengan KNF stadium lokal lanjut, dengan 94 subjek memiliki data rekam medis lengkap. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1 berikut.

Peneliti melakukan perhitungan nilai titik potong NLR menggunakan kurva *receiver operating characteristic* (ROC) seperti tertera pada Gambar 1. Nilai titik potong NLR yang didapatkan pada penelitian ini adalah 4,7 dengan nilai *area under the curve* (AUC) 0,600 (IK 95% 0,502—0,698), nilai sensitivitas 56,0%, spesifisitas 62,37%, PPV 59,81%, dan NPV 58,64%. Selanjutnya, hasil analisis menunjukkan bahwa berdasarkan nilai titik potong NLR  $\geq 4,7$  ditemukan adanya perbedaan proporsi antara kelompok metastasis dan non-metastasis (63,3% vs. 33,0%;  $p = 0,001$ ) (Tabel 2).

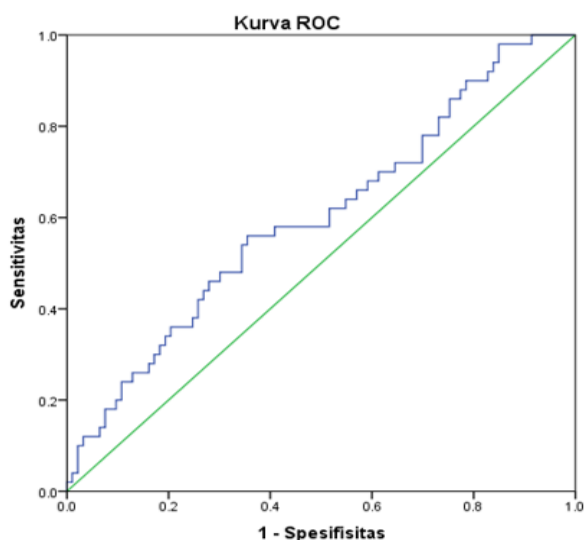
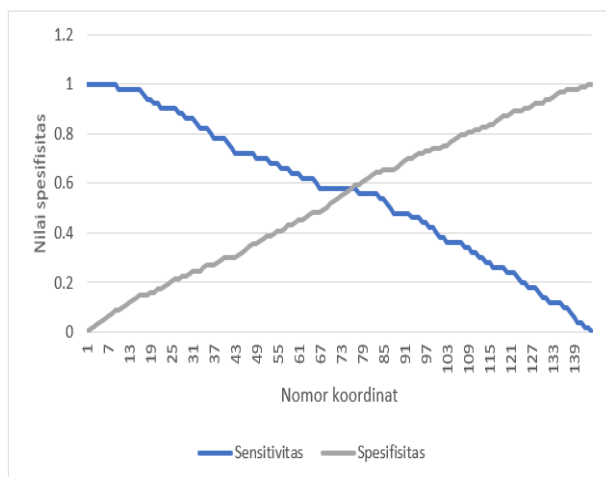
Terhadap 143 pasien yang diikutsertakan ke dalam studi ini, dilakukan *follow up* tiga tahun setelah diagnosis ditegakkan. Setelah tiga tahun sejak diagnosis, didapatkan 44 pasien meninggal serta 99 pasien yang masih hidup.

Variabel yang memiliki  $p < 0,25$  pada analisis bivariat adalah NLR  $\geq 4,7$  dan status metastasis. Pada analisis *Cox regression*, didapatkan bahwa kelompok subjek dengan metastasis memiliki HR 3,349 (IK 95% 1,909—5,874) (Tabel 3). Peneliti kemudian melakukan analisis kesintasan menggunakan kurva Kaplan Meier berdasarkan kategori metastasis (Gambar 3).

**Tabel 1. Karakteristik klinis subjek penelitian**

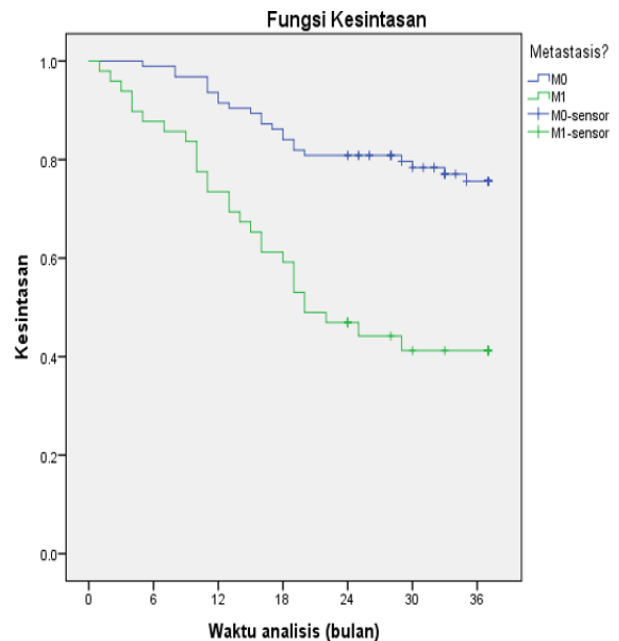
| Karakteristik subjek    | Non-metastasis (N=94), n (%) | Metastasis (N=49), n (%) | Nilai p* |
|-------------------------|------------------------------|--------------------------|----------|
| Usia >45 tahun          | 51 (54,3)                    | 28 (57,1)                | 0,742    |
| Jenis kelamin laki-laki | 69 (73,4)                    | 37 (75,5)                | 0,785    |
| Stadium T               |                              |                          |          |
| T1                      | 3 (3,2)                      | 1 (2,0)                  | 0,820    |
| T2                      | 16 (17,0)                    | 9 (18,4)                 |          |
| T3                      | 6 (6,4)                      | 5 (10,2)                 |          |
| T4                      | 69 (73,4)                    | 34 (69,4)                |          |
| Stadium N               |                              |                          |          |
| N0                      | 8 (8,5)                      | 3 (6,1)                  | 0,188    |
| N1                      | 12 (12,8)                    | 2 (4,1)                  |          |
| N2                      | 46 (48,9)                    | 22 (44,9)                |          |
| N3                      | 28 (29,8)                    | 22 (44,9)                |          |
| Metastasis              |                              |                          |          |
| Tulang                  |                              | 30 (61,2)                | N/A      |
| Hati                    |                              | 2 (4,1)                  |          |
| Paru                    |                              | 4 (8,2)                  |          |
| >1 organ                |                              | 13 (26,5)                |          |

\*uji Chi-square


**Gambar 1. Kurva ROC NLR dalam memprediksi kesintasan**

**Gambar 2. Analisis sensitivitas dan spesifisitas NLR**
**Tabel 2. Hubungan antara NLR dan metastasis**

| Variabel | Non-metastasis (M0), n (%) | Metastasis (M1), n (%) | Nilai p* |
|----------|----------------------------|------------------------|----------|
| NLR      |                            |                        |          |
| <4,7     | 63 (67,0)                  | 18 (36,7)              | 0,001    |
| ≥4,7     | 31 (33,0)                  | 31 (63,3)              |          |

NLR= neutrophil lymphocyte ratio; \*uji Chi-square


**Gambar 3. Kurva kesintasan Kaplan-Meier dan tabel kehidupan berdasarkan status metastasis dalam kurun waktu 36 bulan**

Berdasarkan Gambar 3, didapatkan median kesintasan pada kelompok metastasis adalah 20 bulan (IK 95% 13,471–26,529) dengan kesintasan tiga tahun sebesar 24,5%. Terdapat perbedaan kesintasan antara kelompok metastasis dengan non-metastasis ( $p=0,001$ ).

## DISKUSI

Hingga saat ini belum terdapat suatu nilai titik potong NLR yang dapat digunakan pada kanker, termasuk KNF. Pada penelitian ini, nilai titik potong dihitung dengan menggunakan kurva ROC dan didapatkan angka 4,7. Kepustakaan melaporkan nilai titik potong yang bervariasi antara satu penelitian dengan penelitian lainnya. Gundog, dkk.<sup>5</sup> mendapatkan nilai titik potong NLR 4,42 untuk menentukan batas tinggi atau tidaknya nilai NLR pada pasien KNF non-metastasis yang mendapatkan kemoradiasi. Sementara itu, Wang, dkk.<sup>6</sup> menemukan bahwa titik potong untuk NLR pada KNF adalah 2,6 dan nilai di atas titik potong tersebut bermakna terhadap kejadian metastasis pada KNF. Hingga saat ini, penelitian tentang nilai titik potong NLR pada berbagai kanker, termasuk KNF belum menemukan titik potong yang seragam.

Pada penelitian ini, didapatkan perbedaan yang bermakna proporsi subjek dengan NLR tinggi ( $\geq 4,7$ )

Tabel 3. Analisis univariat dan multivariat kesintasan

| Variabel      | Bivariat |             |         | Multivariat |             |         |
|---------------|----------|-------------|---------|-------------|-------------|---------|
|               | HR       | IK 95%      | Nilai p | HR          | IK 95%      | Nilai p |
| Jenis kelamin |          |             |         |             |             |         |
| Perempuan     |          |             |         |             |             |         |
| Laki-laki     | 1,267    | 0,649—2,474 | 0,488   |             |             |         |
| Usia          |          |             |         |             |             |         |
| ≤45 tahun     |          |             |         |             |             |         |
| >45 tahun     | 1,019    | 0,583—1,782 | 0,947   |             |             |         |
| Kategori T    |          |             |         |             |             |         |
| T0-2          |          |             |         |             |             |         |
| T3-4          | 0,821    | 0,420—1,604 | 0,564   |             |             |         |
| Kategori N    |          |             |         |             |             |         |
| N0-2          |          |             |         |             |             |         |
| N3            | 1,068    | 0,599—1,904 | 0,823   |             |             |         |
| Kategori M    |          |             |         |             |             |         |
| M0            |          |             |         |             |             |         |
| M1            | 3,349    | 1,909—5,874 | <0,001  | 3,349       | 1,909—5,874 | <0,001  |
| NLR           |          |             |         |             |             |         |
| <4,7          |          |             |         |             |             |         |
| ≥4,7          | 1,795    | 1,028—3,134 | 0,040   | 1,295       | 0,722—2,325 | 0,386   |

HR= hazard ratio; IK 95%= interval kepercayaan 95%

dibandingkan NLR rendah (<4,7) pada kelompok metastasis dan non-metastasis (63,3% vs. 33,0%;  $p=0,001$ ). Hasil ini sejalan dengan studi Liao, dkk.<sup>7</sup> pada 180 pasien KNF di Taiwan bahwa kelompok pasien stadium IV memiliki NLR yang lebih tinggi dibandingkan kelompok pasien stadium I—III. Hal yang sama juga dilaporkan oleh Koh, dkk.<sup>8</sup> pada kanker paru bukan sel kecil, bahwa subjek dengan NLR tinggi ( $\geq 4,95$ ) memiliki kejadian metastasis otak yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang rendah (31,9% vs. 19,1%;  $p=0,01$ ). Hal tersebut menggambarkan bahwa terdapat perbedaan respons imun pejamu pada kelompok stadium yang lebih tinggi terhadap stadium awal atau lokal lanjut.

Proses inflamasi telah diketahui berperan dalam progresivitas dan invasi kanker.<sup>9</sup> Hal tersebut telah dilaporkan pada berbagai kanker seperti kantung kemih, paru, maupun nasofaring. Neutrofil berperan dalam menghasilkan mediator inflamasi seperti *oncostatin M*, *hepatocyte growth factor*, dan *transforming growth factor-(TGF)- $\beta$* .<sup>10</sup> Neutrofil juga menghasilkan faktor proangiogenesis seperti *vascular endothelial growth factor*,<sup>11</sup> *angiopoietin-1*,<sup>12</sup> dan *fibroblast growth factor*.<sup>13</sup> Peningkatan neutrofil menguntungkan bagi progresi kanker atau terjadinya metastasis. Selain itu, neutrofil memiliki efek menekan sel imun yang lain seperti sel limfosit T sitotoksik. Sementara itu, nilai limfosit yang rendah menggambarkan prognosis yang buruk. Infiltrasi sel limfosit pada kanker nasofaring dilaporkan terkait dengan peningkatan sitokin IFN- $\gamma$  dan TNF yang memiliki efek antitumor.<sup>14</sup> Limfosit juga berperan sebagai

*immunosurveillance* untuk menyingkirkan sel kanker.<sup>5</sup>

Pada penelitian ini, tidak didapatkan hubungan antara NLR dengan kesintasan tiga tahun pasien. Hal tersebut sejalan dengan berbagai kepustakaan yang ada saat ini. Hubungan antara NLR dengan kesintasan pasien masih memberikan hasil yang tidak seragam pada berbagai keganasan, termasuk KNF. Beberapa studi terdahulu melaporkan NLR yang tinggi terkait dengan kesintasan pasien. He, dkk.<sup>16</sup> melaporkan bahwa NLR  $\geq 2,74$  terkait dengan kesintasan yang lebih buruk. Sementara itu Gundog, dkk.<sup>5</sup> mendapatkan NLR yang tinggi terkait dengan kesintasan serta risiko kematian 3,1 kali lipat dibandingkan dengan NLR yang rendah. Sementara itu, Chua, dkk.<sup>17</sup> melaporkan bahwa NLR yang tinggi tidak berhubungan dengan kesintasan pasien. Hal yang sama juga dilaporkan dalam studi Sun, dkk.<sup>18</sup> Perbedaan ini dapat disebabkan oleh perbedaan waktu, serta karakteristik pasien dalam penelitian.

Pada penelitian ini, didapatkan lokasi metastasis saat awal diagnosis terbanyak di organ tulang (61,2%). Metastasis dapat terjadi sejak awal pasien terdiagnosis (metastasis primer) atau setelah pasien memperoleh pengobatan.<sup>15</sup> Metastasis terjadi pada 4—10% kasus KNF yang baru terdiagnosis. KNF memiliki kecenderungan metastasis yang lebih tinggi dibandingkan kanker kepala dan leher lainnya karena banyaknya aliran limfatik di daerah tersebut.<sup>9</sup> Metastasis primer pada tulang merupakan temuan tersering, yaitu pada 64% hingga 67% kasus.<sup>8</sup>

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa status metastasis saat awal diagnosis berhubungan dengan kesintasan tiga tahun pasien. Pada penelitian ini, kelompok subjek dengan metastasis memiliki median kesintasan 20 bulan. Hal tersebut sejalan dengan penelitian lainnya. Toumi, dkk.<sup>19</sup> melaporkan bahwa pasien KNF dengan metastasis primer memiliki kesintasan 13 bulan. Sementara itu, Li, dkk.<sup>20</sup> melaporkan kesintasan pasien dalam tiga tahun adalah 39,2%. Pada penelitian ini, peneliti mendapatkan 24,5% pasien masih hidup dalam tiga tahun pada kelompok metastasis. Penelitian oleh Faisal, dkk.<sup>3</sup> di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo melaporkan bahwa metastasis merupakan faktor independen terhadap kesintasan pasien yang buruk.

Nilai NLR merupakan nilai yang mudah didapatkan dan tidak membutuhkan biaya yang mahal. Hal tersebut memungkinkan pemanfaatan nilai NLR untuk membantu menentukan pemeriksaan stadium pasien. Pada kelompok dengan NLR yang tinggi, pemeriksaan untuk menemukan metastasis jauh, terutama organ tulang, harus diprioritaskan.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, utamanya adalah peningkatan nilai NLR sebelum pengobatan yang juga dapat dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, maupun kebiasaan merokok. Selain itu, tidak ada nilai titik potong NLR yang diakui di berbagai pusat penelitian sehingga harus dilakukan penentuan nilai titik potong berdasarkan populasi di masing-masing pusat penelitian.

## SIMPULAN

Pada penelitian ini, tidak ditemukan hubungan antara nilai NLR yang tinggi dengan kesintasan tiga tahun pasien KNF. Peneliti menemukan bahwa proporsi subjek dengan NLR tinggi lebih banyak pada kelompok metastasis dibandingkan dengan non-metastasis ( $p=0,001$ ). Median kesintasan kelompok metastasis adalah 20 bulan. Hasil analisis menunjukkan bahwa status metastasis berhubungan dengan kesintasan tiga tahun (HR 3,349 [IK 95% 1,909—5,874];  $p<0,001$ ).

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai oleh Hibah Penelitian Kementerian Riset dan Teknologi/Badan Riset dan Inovasi Nasional Tahun Anggaran 2021 dengan nomor kontrak NKB-130/UN2.RST/HKP.05.00/2021.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Akervall J, Kurnit DM, Adams M, Zhu S, Fisher SG, Bradford CR, et al. Overexpression of cyclin D1 correlates with sensitivity to cisplatin in squamous cell carcinoma cell lines of the head and neck. *Acta*

- Otolaryngol. 2004;124(7):851-7.
2. Salehiniya H, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A, Mahdavi N. Nasopharyngeal cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *World J Cancer Res.* 2018;5(1):e1046.
3. Faisal HH. Analisis kesintasan dan faktor yang berperan pada pasien kanker nasofaring di Departemen THT RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2017.
4. Howard R, Kanetsky PA, Egan KM. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Sci Rep.* 2019;9(1):19673.
5. Gundog M, Basaran H. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in nasopharyngeal cancer. *J BUON.* 2020;25(1):367-75.
6. Wang Y, Chen G. Identifying pretreatment baseline factors predictive of distant metastasis in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(17):e6692.
7. Liao LJ, Hsu WL, Wang CT, Lo WC, Cheng PW, Shueng PW, et al. Prognostic impact of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in nasopharyngeal carcinoma: A retrospective study of 180 Taiwanese patients. *Clin Otolaryngol.* 2018;43(6):1644.
8. Koh YW, Choi JH, Ahn MS, Choi YW, Lee HW. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio is associated with baseline and subsequent presence of brain metastases in advanced non-small-cell lung cancer. *Sci Rep.* 2016;6:38585.
9. Shalpour S, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer: an eternal fight between good and evil. *J Clin Invest.* 2015;125(9):3347-55.
10. Tecchio C, Scapini P, Pizzolo G, Cassatella MA. On the cytokines produced by human neutrophils in tumors. *Semin Cancer Biol.* 2013;23(3):159-70.
11. Webb NJ, Myers CR, Watson CJ, Bottomley MJ, Brenchley PE. Activated human neutrophils express vascular endothelial growth factor (VEGF). *Cytokine.* 1998;10(4):254-7.
12. Neagoe PE, Brkovic A, Hajjar F, Sirois MG. Expression and release of angiopoietin-1 from human neutrophils: intracellular mechanisms. *Growth Factors.* 2009;27(6):335-44.
13. Tecchio C, Cassatella MA. Neutrophil-derived cytokines involved in physiological and pathological angiogenesis. *Chem Immunol Allergy.* 2014;99:123-37.
14. Kryczek I, Banerjee M, Cheng P, Vatan L, Szeliga W, Wei S, et al. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments. *Blood.* 2009;114(6):1141-9.
15. Liao W, Tian M, Chen N. Characteristic and novel therapeutic strategies of nasopharyngeal carcinoma with synchronous metastasis. *Cancer Manag Res.* 2019;11:8431-42.
16. He JR, Shen GP, Ren ZF, Qin H, Cui C, Zhang Y, et al. Pretreatment levels of peripheral neutrophils and lymphocytes as independent prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck.* 2012;34(12):1769-76.
17. Chua ML, Tan SH, Kusumawidjaja G, Shwe MT, Cheah SL, Fong KW, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A pooled analysis of two randomised controlled trials. *Eur J Cancer.* 2016;67:119-29.
18. Sun W, Zhang L, Luo M, Hu G, Mei Q, Liu D, et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma: Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Head Neck.* 2016;38(Suppl 1):E1332-40.
19. Toumi N, Ennouri S, Charfeddine I, Daoud J, Khanfir A. Prognostic factors in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;S1808-8694(20):30092-6.
20. Li JX, Huang SM, Wen BX, Lu TX. Prognostic factors on overall survival of newly diagnosed metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(7):3169-73.

9-30-2021

## Cutaneous Anthrax in Gunung Kidul, Yogyakarta: A Case Report

Riswanto Riswanto

*Sub Bagian Penyakit Tropik dan Infeksi, Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta, riswanto\_interna@yahoo.com*

Dhani Redhono

*Sub Bagian Penyakit Tropik dan Infeksi, Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta*

Evi Nurhayatun

*Sub Bagian Penyakit Tropik dan Infeksi, Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta*

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Riswanto, Riswanto; Redhono, Dhani; and Nurhayatun, Evi (2021) "Cutaneous Anthrax in Gunung Kidul, Yogyakarta: A Case Report," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 3, Article 7.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i3.430

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss3/7>

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.

# Antraks Kulit di Gunung Kidul, Yogyakarta: Laporan Kasus

## *Cutaneous Anthrax in Gunung Kidul, Yogyakarta: A Case Report*

Riswanto, Dhani Redhono, Evi Nurhayatun

Sub Bagian Penyakit Tropik dan Infeksi, Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

### Korespondensi:

Riswanto. Jl. Kolonel Sutarto No.132, Jebres, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia. Email: riswanto\_interna@yahoo.com

### ABSTRAK

*Bacillus anthracis* merupakan bakteri aerob, gram positif, dan dapat membentuk spora. Manifestasi klinis paling banyak di kulit. Infeksi biasanya berkembang beberapa hari setelah kontak dengan binatang yang terinfeksi, manifestasi di kulit berupa borok hitam yang tidak nyeri dan ada pembekakan di sekitar luka. Kasus seorang laki-laki 60 tahun alamat Gunung Kidul Yogyakarta dengan luka hitam di tengah bengkak di sekitar luka di jari jempol kiri, pada bulan Desember tahun 2019. Diperiksa antibodi antraks dengan cara ELISA. Pasien diterapi dengan antibiotik setelah didiagnosis. Pasien memiliki riwayat kontak dengan kambing yang terinfeksi antraks. Kami mempresentasikan kasus ini untuk update kasus tentang antraks kutaneus. Dengan terapi yang tepat hasil kesembuhannya bagus.

**Kata Kunci:** Antraks kulit, *Bacillus anthracis*, Gunung Kidul.

### ABSTRACT

*Bacillus anthracis* is an aerobic, gram-positive, and spore-forming *Bacillus* species. The most common form of anthrax infection is the cutaneous form. The infection usually develops several days after exposure to products of infected animals and manifest as a black sore with severe swelling on the skin. In this report, a 60-year-old man with a black and swollen lesion on her index finger presented in Gunung Kidul in December 2019. ELISA antibody anthrax serum was performed. The patient was then treated with antibiotics after diagnosis. This patient had a history of contact with the beef of a slaughtered sheep. The patient was treated after making a correct and rapid diagnosis and sufficient antibiotic therapy. We presented this case to update our information about cutaneous anthrax, which are become a current issue again. With appropriate management, cutaneous anthrax can heal with a good result.

**Keywords:** *Bacillus anthracis*, *Cutaneous anthrax*, Gunung Kidul.

### PENDAHULUAN

Angka kejadian antraks di Indonesia cukup tinggi dikarenakan komunitas agrikultural sebagai sektor utama mata pencaharian. Menurut data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada tahun 2010-2016 dilaporkan terdapat 172 kasus antraks dan 97% merupakan antraks kutaneus/antraks kulit terutama pada petani dan peternak.<sup>1</sup> *Bacillus anthracis* adalah agen penyebab penyakit zoonosis antraks yang dapat muncul pada kulit, pencernaan, dan pernapasan pada manusia.<sup>2-4</sup> Penyakit ini sangat umum ditemukan di daerah peternakan domba, kambing, dan sapi yang merupakan hewan yang paling umum terkena penyakit ini.<sup>5-7</sup>

Antraks dibagi menjadi tiga kategori sesuai dengan lokasi masuknya *B. anthracis* ke dalam tubuh, yaitu antraks kulit, antraks saluran napas, dan antraks sistem pencernaan. Bentuk antraks yang paling umum pada

manusia adalah antraks kulit dengan tingkat kejadian 95%.<sup>8</sup> *Bacillus anthracis* itu sendiri telah menjadi salah satu senjata paling mematikan yang digunakan di seluruh dunia untuk tujuan bioterorisme.<sup>9</sup> Penularan penyakit ini pada manusia terjadi melalui kontak langsung kulit yang rusak dengan produk hewan atau darah dan pada kasus yang jarang yaitu melalui serangga.<sup>3,5</sup>

Seseorang dapat menderita antraks kulit segera setelah spora antraks masuk ke kulit, biasanya melalui luka. Oleh karena itu, menangani hewan yang terinfeksi atau produk hewan yang terkontaminasi dapat menyebabkan kontaminasi pada manusia. Antraks kulit sebagian besar dapat dilihat pada kepala, leher, lengan, dan tangan. Hal ini dianggap sebagai bentuk antraks yang paling tidak berbahaya. Antraks kulit dapat memengaruhi kulit dan jaringan di sekitar lokasi infeksi, dan infeksi biasanya berkembang 1 hingga 7 hari setelah paparan.<sup>10,11</sup>



Dengan terapi antibiotik dini dan tepat, tingkat kematian antraks kulit biasanya <1%, tetapi jika tidak diobati, angka kematian dapat mencapai 20%.<sup>10,11</sup> Antraks kulit dimulai sebagai papula tanpa rasa sakit, gatal, dan eritematosa, kemudian berubah menjadi vesikel, yang akhirnya membentuk lesi hitam. Penyakit ini sering tidak menimbulkan rasa sakit tanpa adanya infeksi sekunder. Sebelumnya telah diperlihatkan bahwa bisul menjadi kultur-negatif beberapa jam setelah injeksi penisilin intravena.<sup>12</sup> Kadang-kadang, isolasi bakteri dimungkinkan dalam periode terbatas. Oleh karena itu, terapi antibiotik selama 7-10 hari dianjurkan untuk pemberantasan antraks kulit.

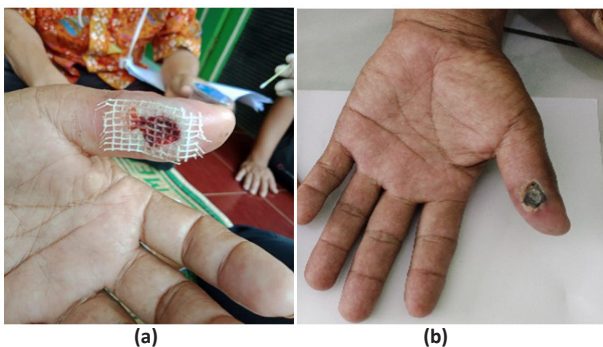
Artikel ini membahas mengenai sebuah kasus antraks kulit pada ibu jari tangan. Artikel ini diharapkan dapat menjadi pembelajaran mengenai diagnosis dan terapi yang tepat pada kasus antraks kulit.

### ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki berusia 60 tahun, yang tinggal di Gunung Kidul, Yogyakarta mengeluh adanya luka kehitaman yang tidak nyeri pada ibu jari tangan kirinya sejak lima hari yang lalu, luka juga dirasakan gatal. Terdapat riwayat wabah antraks di lingkungan tempat tinggalnya sejak satu minggu sebelumnya. Selain itu, pasien juga sempat menyembelih sapi satu minggu yang lalu.

Tidak terdapat keluhan sesak napas maupun gejala gastrointestinal. Pada pemeriksaan fisik, didapatkan ulkus hitam di ibu jari tangan kiri dengan pembengkakan dan pruritus. Pada pemeriksaan ELISA, ditemukan adanya titer antibodi terhadap antraks yang meningkat hampir tiga kali lipat (10 hari setelah paparan adalah 38 dan 15 hari setelah paparan menjadi 89).

Pasien ini menjalani terapi antibiotik berupa *ciprofloxacin* 500 mg per oral setiap 12 jam selama 7 hari. Selain itu, ia juga mendapatkan parasetamol untuk mengobati dan menghilangkan rasa sakit yang disebabkan oleh lukanya. Pada 45 hari evaluasi, terdapat resolusi komplit dari luka tersebut.



Gambar 1. Tampilan jari pasien sebelum perawatan. (a) 10 hari setelah kontak; (b) 20 hari setelah kontak



Gambar 2. Tampilan jari pasien setelah perawatan (45 hari setelah kontak)

### DISKUSI

Penanganan dini dari penderita antraks kulit dapat dilakukan dengan diagnosis penyakit sedini mungkin. Diagnosis antraks yaitu dengan deskripsi klinis dan melihat hubungan epidemiologis dengan kasus atau diduga kasus hewan atau produk hewani yang terkontaminasi. Jika seseorang dengan gejala, seperti papula tanpa rasa sakit bersama dengan pruritus yang kadang-kadang dikelilingi oleh vesikel pada area kulit yang terkena, kita harus mencurigai penyakit antraks dan dirujuk ke laboratorium.

Lesi kulit pada antraks sebagian besar terjadi pada lengan dan tangan, diikuti oleh wajah dan leher. Infeksi awalnya muncul sebagai papula gatal, seperti gigitan serangga. Papula membesar selama 1 – 2 hari dan menghasilkan luka, yang mungkin dikelilingi oleh vesikel. Lesi berbentuk bulat dan teratur dan berdiameter 1 – 3 cm. Akhirnya, produksi racun oleh bakteri menyebabkan luka berkembang menjadi eschar hitam bersama dengan edema. Namun, lesi dan edema tidak menimbulkan rasa sakit. Lesi mengering setelah 1 hingga 2 minggu dan eschar mulai mengendur, tak lama setelah itu bekas luka diamati.

Bukti laboratorik sangat penting dalam mendiagnosis antraks kulit. Untuk dapat didiagnosis sebagai antraks terkonfirmasi, maka harus didapatkan gejala-gejala klinis antraks disertai salah satu dari: (1) kultur *B. anthracis* positif, (2) adanya antigen *B. anthracis* pada pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal dinding sel dan kapsul *B. Anthracis*, (3) peningkatan titer antibodi selama periode akut dengan pemeriksaan anti-PA IgG ELISA, dan (4) adanya paparan lingkungan terhadap antraks dan tes PCR positif.<sup>13</sup> Pemeriksaan kultur dan pewarnaan gram pada biopsi jaringan baik dilakukan pada antraks kulit, tetapi sensitivitas pemeriksaan tersebut dipengaruhi apakah pasien sudah mendapat antibiotik sebelumnya atau belum. Selain itu, semakin lama durasi penyakit maka semakin kecil dan lama terapi kemungkinan untuk mendeteksi *B. anthracis*. Metode laboratorik lain seperti serologi dan PCR juga merupakan alat diagnostik

yang penting pada kasus antraks kulit. PCR merupakan metode yang sensitif dan spesifik tetapi tidak memberikan korelasi morfologi dengan hasil.

Pada kasus ini dilakukan pemeriksaan serologi titer antibodi terhadap antraks dengan metode ELISA. Metode ini telah divalidasi dan banyak digunakan sebagai pemeriksaan serodiagnostik untuk surveilans skala besar. Pemeriksaan titer antibodi terhadap antraks dengan metode ELISA dipilih karena lebih mudah dilakukan, terutama pada skala besar seperti pada kondisi adanya wabah.

Angka kematian untuk antraks kulit yang tidak dirawat dan dirawat masing-masing adalah 10-20% dan <1%.<sup>6,7,12</sup> Pada kasus ini, pasien diberikan terapi *ciprofloxacin* oral 200 mg tiap 12 jam selama 7 hari mengacu pada *CDC Expert Panel Recommendations for Treatment of Cutaneous Anthrax 2014* yang menyebutkan bahwa antraks kulit dapat diberikan florokuinolon oral (*ciprofloxacin*, *levofloxacin*, dan *moxifloxacin*) dan *doxycycline* sebagai agen lini pertama. *Clyndamicin* dapat diberikan apabila terdapat kontraindikasi atau tidak tersedia. *Penicillin* dan *amoxicillin* juga dapat diberikan apabila isolat diketahui peka terhadap *penicillin*. Pemilihan antibiotik ini juga sesuai dengan pedoman yang dikeluarkan Kementerian Kesehatan RI tentang penyakit antraks, yaitu *ciprofloxacin*, *penicillin*, dan *doxycycline*.

Pencegahan dan pengelolaan antraks pada dasarnya cukup sederhana. Untuk mencegah berjangkitnya penyakit zoonosis ini, penyembelihan ternak harus dilakukan di rumah jagal dibawah pengawasan dokter hewan. Adanya penurunan jumlah kasus antraks yang dilaporkan menunjukkan praktik yang baik dalam sistem kesehatan, khususnya sistem veteriner provinsi.

## SIMPULAN

Antraks non-industri yang muncul sebagai akibat dari penanganan bangkai yang terinfeksi biasanya bermanifestasi dalam bentuk kulit. Meskipun sangat umum, namun pelaporan kasus antraks kulit masih sedikit. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya wabah dan menyebabkan kerugian baik fisik maupun materiil. Dengan demikian, klinisi harus lebih teliti dalam mengenali antraks kulit sebab dengan penatalaksanaan yang tepat, antraks kulit dapat sembuh dengan hasil yang baik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Clarasinta C, Soleha TU. Penyakit antraks: ancaman untuk petani dan peternak. *Med J of Lampung Univ.* 2017;7(1):158-63.
2. Mallon E, McKee P. Extraordinary case report: cutaneous anthrax. *Am J Dermatopathol.* 1997;19:79-82.
3. Terzioğlu A, Aslan G. Ulnar nerve lesion due to cutaneous anthrax.

*Ann Plast Surg.* 1999;43:644-5.

4. Wylock P, Jaeken R, Deraemaeker R. Anthrax of the hand: Case report. *J Hand Surg Am.* 1983;8(5 Pt 1):576-8.
5. Asian G, Terzioğlu A. Surgical management of cutaneous anthrax. *Ann Plast Surg.* 1998;41:468-70.
6. Çaksen H, Arabaci F, Abuhandan M, Tuncer O, Cesur Y. Cutaneous anthrax in eastern Turkey. *Cutis.* 2001;67:488-92.
7. Coban YK, Balk O, Boran C. Cutaneous anthrax of the hand and its reconstruction with a reverse-flow radial forearm flap. *Ann Plast Surg.* 2002;49:109-11.
8. Mandell GL, J.E. Bennet JE, Dolin R Principles and practice of infectious diseases (seventh ed.). Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p.2715-25.
9. M. Doganay, H. Demiraslan. Human anthrax as a re-emerging disease. *Recent Pat Anti-Infect Drug Discov.* 2015;10(1):10-29.
10. Dogan T, UnzileB A, Gurcan A. Cutaneous anthrax of the hand: Some clinical observations. *Indian J Plastic Surg.* 2004;37:131-3.
11. Öncül O, Özsoy M, Gul H, Koçak N, Cavuslu S, Pahsa A. Cutaneous anthrax in Turkey: a review of 32 cases. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:413-6.
12. Ronaghy H, Azadeh B, Kohout E, Dutz W. Penicillin therapy of human cutaneous anthrax. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1972;14:721-5.
13. Holmes RK. *Diphtheria, other corynebacterial infection and anthrax.* In : Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 16th ed. McGraw-Hill: New York; 2009.p.892-9.

9-30-2021

## Depression in Heart Failure: Psychosomatic Approach

Rudi Putranto

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

Hamzah Shatri

*Divisi Psikosomatik dan Paliatif, KSM. Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

Ika Prasetya Wijaya

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

Edward Faisal

*Divisi Kardiologi, KSM. 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

Putranto, Rudi; Shatri, Hamzah; Wijaya, Ika Prasetya; and Faisal, Edward (2021) "Depression in Heart Failure: Psychosomatic Approach," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 3, Article 8.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i3.182

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss3/8>

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.

# Depresi pada Gagal Jantung: Pendekatan Psikosomatik

## *Depression in Heart Failure: Psychosomatic Approach*

Rudi Putranto<sup>1</sup>, Hamzah Shatri<sup>1</sup>, Ika Prasetya Wijaya<sup>2</sup>, Edward Faisal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Divisi Psikosomatik dan Paliatif, KSM. Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Divisi Kardiologi, KSM. Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### Korespondensi:

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

### ABSTRAK

Depresi adalah kondisi umum yang sering terjadi pada pasien dengan gagal jantung (GJ) dan diidentifikasi sebagai faktor risiko terjadinya atau memberatnya gangguan kardiovaskular. Depresi pada pasien penyakit jantung sering didefinisikan sebagai suatu kondisi psikosomatik-somatopsik yang saling memengaruhi. Namun, terlepas dari dampak buruk dari depresi, kondisi ini sering tidak terdiagnosis dan kurang mendapat perhatian pada pasien gagal jantung.

Makalah ini disusun berdasarkan kajian literatur dari Pubmed, Google Scholar dan Scopus untuk mendapatkan gambaran pendekatan psikosomatik, pada pasien depresi dengan gagal jantung yang di antaranya meliputi (1) epidemiologi, (2) patofisiologi, (3) diagnosis, dan (4) manajemen depresi pada gagal jantung. Hasil kajian literatur menunjukkan bahwa prevalensi depresi pada gagal jantung di Indonesia sebesar 5,3-42%. Mekanisme patofisiologi depresi dan gagal jantung, merupakan proses yang saling memengaruhi, yang mana terjadi disregulasi pada sistem saraf simpatik dan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal yang pada gilirannya memiliki sejumlah efek hilir yang mengganggu, termasuk risiko terjadinya hipertrofi ventrikel kiri, hipertensi, vasokonstriksi koroner, disfungsi endotel aktivasi platelet, dan produksi sitokin proinflamasi. Diagnosis depresi pada pasien HF dilakukan mengacu pada kriteria *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* (DSM-V) yang disusun oleh *American Psychiatric Association*. Skrining depresi dapat dilakukan menggunakan *Patient Health Questionnaires-2* (PHQ-2) atau PHQ-9. Pendekatan terapi menggunakan model biopsikososial-spiritual. Psikoterapi (misalnya psikoterapi kognitif-perilaku) dan terapi farmakologis (misalnya penggunaan sertralin, penghambat ambilan serotonin selektif) terbukti aman dan efektif dalam manajemen depresi pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Selain itu, dibutuhkan juga program perawatan kolaboratif dan multidisiplin dalam intervensi pasien gagal jantung dengan depresi. Sebagai kesimpulan, tinjauan artikel dalam makalah ini menunjukkan bahwa prevalensi depresi pada gagal jantung cukup tinggi namun sering kurang dikenali oleh dokter, terdapat hubungan antara psikosomatik dan gagal jantung, pendekatan biopsikososial-spiritual melalui non farmakologi seperti psikoterapi dan terapi farmakologi memiliki manfaat. Penelitian di masa depan diperlukan untuk membuat evaluasi berbasis bukti dan algoritma pengobatan yang disesuaikan dengan kebutuhan spesifik dari populasi target.

**Kata Kunci:** Depresi, diagnosis, gagal jantung, psikosomatik

### ABSTRACT

Depression is a common condition in heart failure (HF) and is considered a risk factor for cardiovascular disease. Depression disorder in patients with heart disease paradigmatically defines a psychosomatic-somatopsychic challenge to any health delivery. However, despite the devastating effects of depression, it is often underdiagnosed and receives little attention in heart failure patients. This review provides an extensive overview of HF regarding epidemiology, disease pathophysiology, diagnosis, and management from the latest literature.

Based on the literature review, the prevalence of depression in heart failure in Indonesian patients was 5.3-42%. Psychological stress experienced by people suffering from depression can cause dysregulation in the sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. This mechanism, in turn, has some deleterious downstream effects, including the development of hypertension, left ventricular hypertrophy, coronary vasoconstriction, endothelial dysfunction, platelet activation, and the production of pro-inflammatory cytokines. The *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5* (DSM-5), published by the *American Psychiatric Association*, is used to diagnose depression in patients with HF. Meanwhile, the *Patient Health Questionnaire* (PHQ)-2 and PHQ-9 are commonly used as screening tools for depression in patients with HF. The Biopsychosocial-spiritual model as a psychosomatic approach have might reduce or prevent depression and thus improve quality of life and other outcomes. Evidence reveals that both psychotherapeutic treatment (e.g., cognitive-behavioral therapy) and pharmacologic treatment (e.g., use of the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline) are safe and effective in managing depression in patients with cardiovascular disease. In conclusion, the review of articles in this paper shows that there is a high prevalence of depression in heart failure, but it is often not recognized by doctors, there is a relationship between psychosomatic, and heart failure, non-pharmacological interventions such as psychotherapy and

pharmacological therapy have benefits. Future research is needed to create evidence-based evaluations and treatment algorithms tailored to the specific needs of the target population.

**Keywords:** Depression, diagnosis, heart failure, psychosomatic

## PENDAHULUAN

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan progresif dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi di negara maju maupun negara berkembang, termasuk Indonesia.<sup>1-4</sup> Gagal jantung (GJ) didefinisikan sebagai ketidakmampuan jantung memompa darah untuk memenuhi kebutuhan oksigen dan nutrisi jaringan tubuh. Penyakit jantung yang dapat mendasari keadaan gagal jantung yaitu penyakit jantung koroner (PJK), infark miokard akut (IMA), hipertensi, kelainan katup jantung, kardiomiopati, dan defek jantung kongenital.<sup>4</sup>

Depresi pada pasien dengan penyakit jantung sering dihubungkan dengan pendekatan psikosomatik-somatopsikis. Hal tersebut didukung oleh kajian Suci, dkk.<sup>5</sup> tentang adanya hubungan psikosomatik dengan penyakit kardiovaskular serta dampaknya terhadap kualitas hidup. Pendekatan psikosomatik pada pasien dengan gangguan jantung dapat dipraktikkan dengan bekerja sama secara terus-menerus dan erat dengan para ahli yang berkecimpung di bidang kardiologi.<sup>6</sup>

Depresi adalah kondisi umum yang sering terjadi pada pasien dengan GJ. Komorbiditas depresi pada pasien dengan gagal jantung akan meningkatkan risiko luaran dan status kesehatan yang buruk, serta merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting.<sup>1,2</sup> Depresi klinis diperkirakan terjadi pada 21,5% pasien GJ dan meningkat tajam sesuai dengan peningkatan tingkat keparahan GJ.<sup>1</sup> Pasien GJ yang mengalami depresi mengalami penurunan fungsi fisik yang lebih cepat, kualitas hidup yang lebih buruk, rawat inap yang lebih sering, dan tingkat kematian yang lebih tinggi daripada pasien GJ yang tidak mengalami depresi, terlepas dari tingkat keparahan penyakit GJ.<sup>1,3</sup>

Tinjauan pustaka ini disusun berdasarkan kajian literatur yang didapat dari Pubmed, Google Scholar dan Scopus untuk mendapatkan gambaran mengenai depresi pada pasien GJ yang meliputi epidemiologi, patofisiologi, diagnosis, dan manajemen.

## EPIDEMIOLOGI

Prevalensi depresi pada pasien GJ di dunia adalah sekitar 21,5%, namun angka yang dilaporkan dalam penelitian berkisar antara 9-60%.<sup>1</sup> Prevalensi agregat untuk wanita lebih tinggi daripada laki-laki, dengan 32,7% (11-67%) wanita mengalami depresi dibandingkan dengan 26,1% (7-63%) pria.<sup>1</sup> Prevalensi depresi meningkat dengan meningkatnya kelas fungsional *New York Heart Association*

**Tabel 1. Prevalensi depresi pada pasien gagal jantung berdasarkan fungsional NYHA**

| Kelas Fungsional | Jumlah responden (n) | Prevalensi depresi (%) |
|------------------|----------------------|------------------------|
| I                | 222                  | 11                     |
| II               | 774                  | 20                     |
| III              | 638                  | 38                     |
| IV               | 155                  | 42                     |

Sumber: Rutledge, dkk<sup>1</sup>

(NYHA), dengan perbedaan terbesar terlihat antara kelas NYHA II dan III (lihat Tabel 1). Penelitian terakhir di Jerman, menunjukkan prevalensi depresi pada gagal jantung lebih tinggi dibanding kanker prostat dan gastrointestinal.<sup>7</sup>

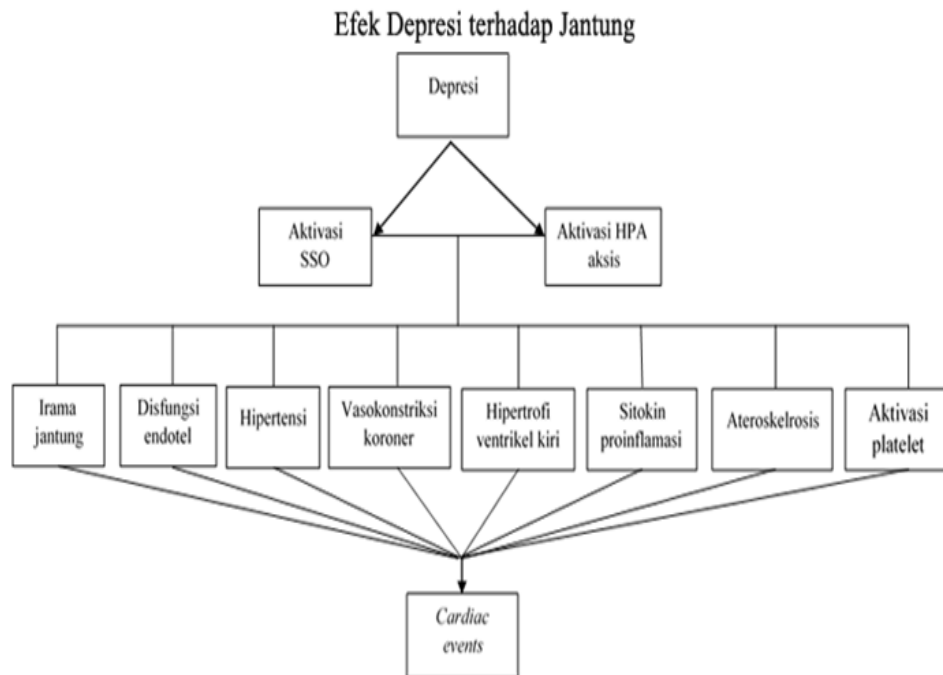
Menurut riset kesehatan dasar (Riskesdas) 2013,<sup>4</sup> prevalensi penyakit gagal jantung berdasarkan wawancara terdiagnosis dokter di Indonesia sebesar 0,13% atau diperkirakan sekitar 229.696 orang. Prevalensi pasien GJ berdasarkan diagnosis dokter ditemukan tertinggi di Yogyakarta yaitu sebanyak 54.826 orang dan terendah di Maluku Utara sebanyak 144 orang.<sup>4</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Tatukude, dkk.<sup>4</sup> pada tahun 2016, melaporkan bahwa berdasarkan data tingkat depresi pasien gagal jantung kronik yang dinilai menggunakan kuesioner BDI-II, didapatkan responden paling banyak dengan depresi ringan yaitu 16 responden (42%), diikuti dengan depresi minimal sebanyak 15 responden (39,5%), depresi sedang sebanyak 5 responden (13,2%), dan depresi berat sebanyak 2 responden (5,3%).<sup>8</sup>

## PATOFISIOLOGI DEPRESI PADA PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Sudah lama diterima bahwa depresi menjadi faktor risiko terjadinya atau memberatnya gangguan kardiovaskular. Kondisi yang mendasari seperti faktor perilaku dan gaya hidup juga berperan meningkatkan risiko penyakit jantung koroner pada mereka yang menderita depresi. Tekanan psikologis yang dialami oleh orang-orang yang menderita depresi juga dapat menyebabkan deregulasi pada sistem saraf simpatik dan sumbu HPA (Gambar 1).<sup>9,10</sup> Hal ini pada gilirannya memiliki sejumlah efek hilir yang mengganggu, termasuk risiko terjadinya hipertrofi ventrikel kiri, hipertensi, vasokonstriksi koroner, disfungsi endotel aktivasi platelet, dan produksi sitokin proinflamasi (Gambar 1).<sup>11-16</sup> Konsekuensi dari hal tersebut adalah terjadinya peningkatan risiko aritmia ventrikel dan infark miokard.<sup>17-19</sup>

Penninx, dkk.<sup>20</sup> mengajukan hipotesisnya bahwa depresi dapat meningkatkan kejadian kardiovaskular





Sumber: Dhar, dkk.<sup>19</sup>

**Gambar 1.** Hipotesis mekanisme depresi meningkatkan risiko kejadian kardial

melalui beberapa jalur. Jalur yang dimaksud yaitu kebiasaan merokok, penggunaan alkohol berlebihan, tidak aktif secara fisik, diet tidak sehat, kepatuhan perawatan yang lebih rendah dan perawatan medis yang lebih buruk, disregulasi metabolik, disregulasi imunoglobulin, disregulasi otonom, disregulasi sumbu HPA, iatrogenik (obat-obatan), *stressor* masa kecil, kepribadian, dan genetik.<sup>20</sup> Studi lain menghubungkan peran mekanisme neurobiologis atau neuroimun (penanda inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) untuk komorbiditas gagal jantung dan depresi.<sup>21</sup>

## DAMPAK DEPRESI TERHADAP GAGAL JANTUNG

Berdasarkan studi sebelumnya dapat diketahui bahwa depresi berdampak pada tingginya penggunaan

layanan kesehatan dan mortalitas. Pada studi Moraska, dkk.<sup>22</sup> didapat bahwa pasien yang mengalami depresi sedang-berat mengalami kesintasan yang lebih pendek dibanding depresi ringan dalam tiga tahun pemantauan (Gambar 2). Depresi juga ditemukan sebagai faktor risiko independen kematian pada HF.<sup>1</sup>

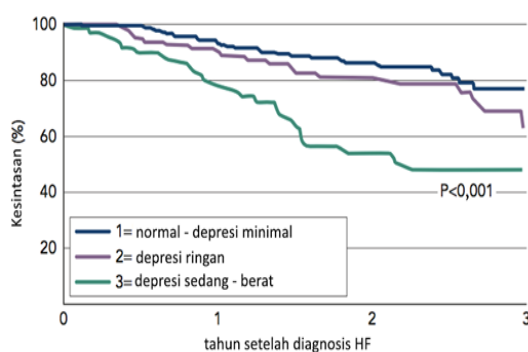
## FAKTOR YANG MEMENGARUHI PERJALANAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR DAN DEPRESI

Faktor-faktor yang berhubungan dengan depresi dan penyakit kardiovaskular terdiri dari faktor demografi dan psikososial. Faktor demografi terdiri dari umur (muda>tua), jenis kelamin (wanita>pria), status sosio-ekonomi rendah, dan tidak bekerja. Sementara faktor psikososial meliputi riwayat depresi, ansietas, kepribadian, isolasi sosial, masa duka dan stres lain (Gambar 3).<sup>23</sup>

## DIAGNOSIS DEPRESI

Anamnesis merupakan hal yang sangat penting dalam diagnosis depresi dan harus diarahkan pada pencarian terjadinya berbagai perubahan dan terdapatnya lima atau lebih gejala depresi seperti yang dicantumkan pada kriteria diagnosis depresi. Saat ini, telah dikembangkan lima kriteria episode depresi mayor dalam DSM V yang disusun oleh *American Psychiatric Association*.<sup>24</sup>

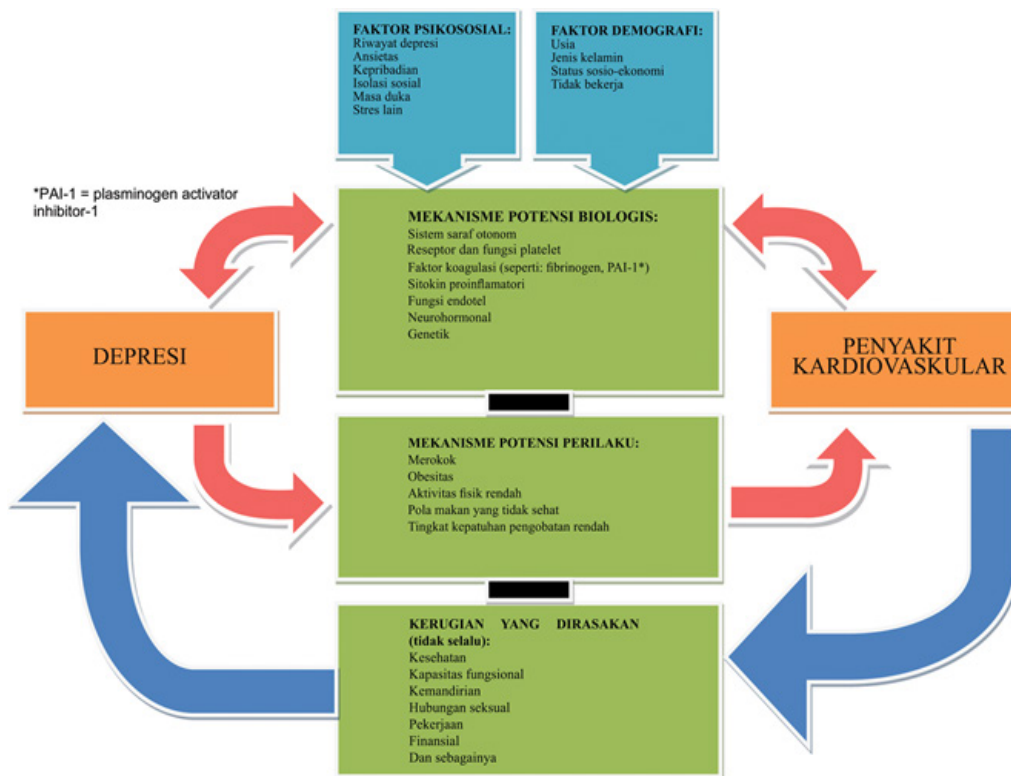
Kriteria pertama episode depresi mayor pada DSM V yaitu terdapat lima (atau lebih) gejala berikut yang hadir



Sumber: Moraska, dkk.<sup>22</sup>

**Gambar 2.** Mortalitas pada pasien CHF dengan depresi





Sumber : Hare, dkk.<sup>23</sup>

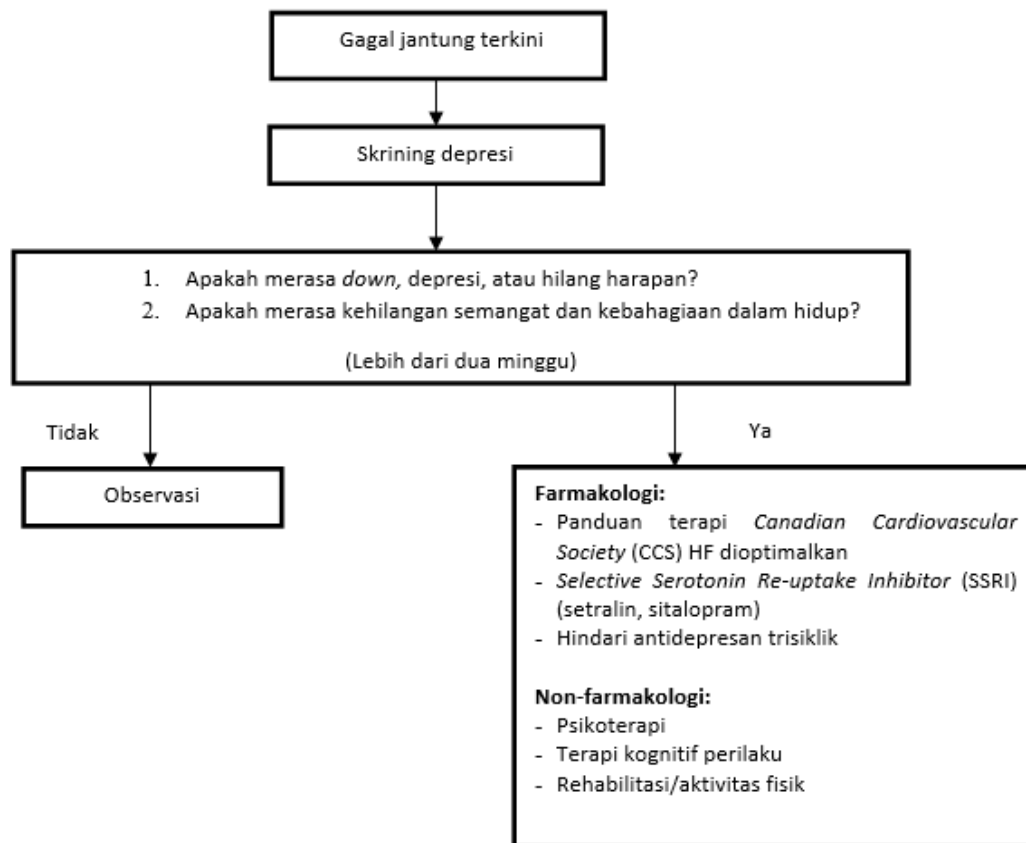
Gambar 3. Faktor-faktor yang berhubungan dengan depresi dan penyakit kardiovaskular

selama periode dua minggu dan menampilkan perubahan dari kebiasaan sebelumnya. Gejala pertama yaitu, perasaan tertekan pada sebagian besar waktu atau hampir setiap hari yang ditunjukkan oleh laporan pribadi (contoh: merasa sedih atau kosong) maupun berdasarkan observasi orang lain (contoh: kelihatan takut). Pada anak-anak dan remaja, gejala dapat berupa perasaan marah. Gejala kedua yaitu kehilangan ketertarikan atau kesenangan pada sejumlah besar aktivitas hampir setiap hari, baik ditunjukkan oleh pendapat pribadi ataupun observasi orang lain. Gejala ketiga yaitu penurunan/peningkatan berat badan atau perubahan selera makan yang signifikan ketika tidak melakukan diet. Gejala keempat yaitu insomnia atau hypersomnia pada hampir setiap hari. Gejala keenam yaitu agitasi atau retardasi psikomotor hampir setiap hari (harus dapat diobservasi dan bukan perasaan subjektif). Gejala keenam yaitu kelelahan atau kehilangan tenaga hampir setiap hari. Gejala ketujuh yaitu merasa tidak berharga atau memiliki rasa bersalah yang berlebihan (dapat bersifat delusi) hampir setiap hari. Gejala kedelapan yaitu penurunan kemampuan berpikir atau berkonsentrasi, sulit menentukan pilihan pada hampir setiap hari. Terakhir, yaitu pikiran tentang kematian yang berulang, pikiran tentang bunuh diri yang berulang, baik tanpa rencana atau dengan rencana yang jelas dalam bunuh diri.<sup>24</sup>

Kriteria kedua episode depresi mayor adalah gejala menyebabkan kesedihan bermakna atau gangguan dalam pekerjaan, hubungan sosial, ataupun bidang lain yang penting dalam hidup. Kriteria ketiga yaitu episode ini tidak terkait dampak psikologis dari penggunaan obat-obatan. Kriteria keempat yaitu kemunculan episode ini tidak diterangkan lebih baik dengan *schizophrenia*, gangguan delusi, atau *psychotic disorder*. Sementara itu, kriteria kelima adalah tidak ada riwayat *hypomanic* atau *manic episode*.<sup>24</sup>

Aloanamnesis dengan keluarga atau informan lain dapat sangat membantu diagnosis depresi. Pada lanjut usia, gejala depresi seringkali hanya berupa apatis dan penarikan diri dari aktivitas sosial serta gangguan memori dan perhatian. Gejala lain pada lanjut usia yaitu dapat berupa terganggunya aktivitas tidur, serta memburuknya kognitif secara nyata.<sup>24</sup>

*American Heart Association*<sup>24</sup> merekomendasikan skrining untuk depresi dengan salah satu dari dua alat skrining singkat, yaitu *Patient Health Questionnaires (PHQ) 2-item* 75 atau *9-item* 51. Jika jawabannya "ya" untuk kedua atau kedua pertanyaan di PHQ-2, semua item PHQ-9 harus diminta. Kuesioner PHQ-9 dinilai efisien dan mudah dikelola dan telah berhasil digunakan pada unit jantung rawat inap dengan penerimaan yang baik oleh staf dan pasien.<sup>26</sup>



Sumber: Ezekowitz, dkk.<sup>34</sup>

Gambar 4. Manajemen depresi pada gagal jantung

Tabel 2. Efek anti depresan terhadap kardiovaskular dan non-kardiovaskular

| Antidepresan | Efek samping |        |            |                              |                 |                           |                            |                                |
|--------------|--------------|--------|------------|------------------------------|-----------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|
|              | HO           | HT     | Takikardia | Bradikardia/<br>blok jantung | Perpanjangan QT | Aktivitas<br>antiplatelet | Peningkatan<br>berat badan | Dampak pada<br>parameter lipid |
| TCAs         | +++          | 0      | +++        | +/0                          | ++              | 0                         | ++++                       | Negatif                        |
| SSRIs        | +            | +      | +          | +/0                          | ++              | +                         | ++                         | Tidak ada                      |
| SNRIs        | +/+++        | +/++++ | ++         | 0                            | +/0             | +                         | +/0                        | Negatif                        |
| Bupropion    | +            | ++     | ++++       | 0                            | 0               | 0                         | 0                          | Positif                        |
| Mitrazapin   | +            | +      | 0          | 0                            | +               | 0                         | ++++                       | Negatif                        |
| Trazodon     | +++          | +      | +          | +                            | +               | 0                         | ++                         | Tidak ada                      |
| MAOIs        | ++++         | +++    | 0          | +                            | 0               | 0                         | ++++                       | Tidak ada                      |

Sumber : Tepley, dkk.<sup>35</sup>

TCAs= Tricyclic antidepressants; SSRIs= selective serotonin re-uptake inhibitors; SNRIs= serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitors; MAOIs= monoamine oxidase inhibitors; HO= Hipotensi ortostatik; HT= hipertensi. 0= tidak ada; += angka kejadian sangat rendah (<1%); ++= angka kejadian rendah (2-5%); +++= angka kejadian sedang (6-10%); ++++= angka kejadian tinggi (>10%).

## MANAJEMEN DEPRESI PADA GAGAL JANTUNG

Manajemen yang optimal memerlukan pendekatan interdisipliner terkoordinasi menggunakan model biopsikososial-spiritual.<sup>27</sup> untuk memaksimalkan kepatuhan terhadap terapi. Saat ini, data empiris yang berkaitan dengan pengobatan depresi pada populasi pasien dengan GJ masih terbatas. Penelitian sebelumnya baik di luar negeri maupun di Indonesia menunjukkan bahwa psikoterapi kognitif-perilaku bermanfaat dalam memperbaiki gangguan depresi dan meningkatkan kualitas hidup pasien GJ.<sup>28,29</sup> Terapi farmakologis (misalnya penggunaan sertralin, penghambat ambilan serotonin

selektif) cukup aman dan efektif dalam mengurangi tingkat keparahan depresi pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Selain itu, program perawatan kolaboratif dan multidisiplin dalam intervensi pasien gagal jantung dengan depresi akan meningkatkan kepatuhan terhadap perawatan medis dan memperbaiki penyakit kardiovaskular serta depresinya.<sup>25,30,32</sup>

Perawatan kolaboratif dan model perawatannya yaitu dengan mengintegrasikan sistem koordinasi antartena kesehatan. Model ini menggunakan manajer keperawatan non-dokter untuk mengidentifikasi depresi atau kondisi psikis lainnya, kemudian ke dokter spesialis

yang kompeten, dan menyampaikan rekomendasi ini kepada pasien. Manajer keperawatan kemudian memantau perkembangan pasien secara longitudinal, memberikan penilaian berkelanjutan dan intervensi terapeutik, memantau respons pengobatan, dan mengoordinasikan perawatan antara dokter pengawas dan penyedia pelayanan primer.<sup>33</sup>

## EFEK ANTIDEPRESAN TERHADAP KARDIOVASKULARDANNON-KARDIOVASKULAR

Dalam tata laksana dengan menggunakan modalitas anti depresi perlu dipertimbangkan beberapa faktor seperti efektivitas, ketersediaan, risiko terhadap kardiovaskular, interaksi obat, dan efek samping yang dapat muncul. Beberapa efek samping tersebut yaitu hipotensi ortostatik, hipertensi, takikardi, bradikardi/blok, pemanjangan QT, anti agregasi, kenaikan berat badan, dan profil lipid.

Trisiklik memengaruhi hipotensi ortostatik, takikardi, peningkatan berat badan, dan pemanjangan QT. Golongan *selective serotonin reuptake inhibitor* (SSRI) memiliki efek minimal terhadap hipotensi ortostatik, hipertensi, takikardi, pemanjangan QT, aktivitas anti-platelet, dan peningkatan berat badan, namun tidak memengaruhi profil lipid. Bupropion menyebabkan takikardi, memengaruhi profil lipid, dan efek minimal terhadap hipertensi, serta hipotensi ortostatik. *Serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitor* (SNRI) memengaruhi hipertensi dan hipotensi ortostatik dan berefek minimal terhadap pemanjangan QT, anti-platelet, dan peningkatan berat badan. Namun demikian, SNRI tidak memengaruhi profil lipid. Selain itu, penghambat MAO dan trazodon menyebabkan hipertensi dan hipotensi ortostatik, serta meningkatkan berat badan (Tabel 2).<sup>30,34,35</sup>

## SIMPULAN

Tinjauan artikel dalam makalah ini menunjukkan bahwa prevalensi depresi pada gagal jantung cukup tinggi namun sering kurang dikenali oleh dokter. Pendekatan psikosomatik menggunakan model biopsikososial-spiritual, intervensi non-farmakologi seperti psikoterapi dan terapi farmakologi memiliki manfaat dalam manajemen depresi pada gagal jantung. Penelitian di masa depan diperlukan untuk membuat evaluasi berbasis bukti dan algoritma pengobatan yang disesuaikan dengan kebutuhan spesifik dari populasi target.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*.

2006;48(8):1527-37.

2. Kato N, Kinugawa K, Shiga T, Hatano M, Takeda N, Imai Y, et al. Depressive symptoms are common and associated with adverse clinical outcomes in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Cardiol*. 2012;60(1):23-30.
3. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, Krumholz HM. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):199-205.
4. Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
5. Suci M, Cristescu C. Psychosomatic Interrelations in Cardiovascular Diseases and Their Consequences on Patient's Quality of Life. London, UK: IntechOpen, 2017. p.79-111.
6. Kapfhammer HP. Der Zusammenhang von depression, angst und herzerkrankung - eine psychosomatische herausforderung [The relationship between depression, anxiety and heart disease - a psychosomatic challenge]. *Psychiatr Danub*. 2011;23(4):412-24.
7. Loosen SH, Roderburg C, Jahn JK, Joerdens M, Luedde T, Kostev K, et al. Heart failure and depression: a comparative analysis with different types of cancer. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;13:zwab048.
8. Tatukude C, Rampengan SH, Panda AL. Hubungan tingkat depresi dan kualitas hidup pada pasien gagal jantung kronik di Poliklinik Jantung RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Jurnal e-Clinic (eCl)*. 2016;4:115-21.
9. Chapa DW, Akintade B, Son H, Woltz P, Hunt D, Friedmann E, et al. Pathophysiological relationships between heart failure and depression and anxiety. *Crit Care Nurse*. 2014;34(2):14-24.
10. Wang Y, Zhao X, O'Neil A, Turner A, Liu X, Berk M. Altered cardiac autonomic nervous function in depression. *BMC Psychiatry*. 2013;13:187.
11. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation between cardiac sympathetic activity and hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2003;108:560-5.
12. Halaris A. Inflammation-Associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017;31:45-70.
13. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2000;102:2473-8.
14. Spieker LE, Hürlimann D, Ruschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S, et al. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation*. 2002;105:2817-20.
15. Brydon L, Edwards S, Jia H, Mohamed-Ali V, Zachary I, Martin JF, et al. Psychological stress activates interleukin-1 $\beta$  gene expression in human mononuclear cells. *Brain Behav Immun*. 2005; 19:540-6.
16. von Känel R, Kudielka BM, Preckel D, Hanebuth D, Fischer JE. Delayed response and lack of habituation in plasma interleukin-6 to acute mental stress in men. *Brain Behav Immun*. 2006; 20:40-8.
17. Manea MM, Comsa M, Minca A, Dragos D, Popa C. Brain-heart axis-Review Article. *J Med Life*. 2015;8(3):266-71.
18. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352:539-48.
19. Dhar AK, Barton DA. Depression and the link with cardiovascular disease. *Front Psychiatry* 2016;7:33.
20. Penninx BWJH. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017;74:277-86.
21. Pasic J, Levy WC, Sullivan MD. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med*. 2003;65(2):181-93.
22. Moraska AR, Chamberlain AM, Shah ND, Vickers KS, Rummans TA, Dunlay SM, et al. Depression, healthcare utilization and death in heart failure: a community study. *Circ Heart Fail*. 2013;6:387-94.
23. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J*. 2013;35(21):1365-72.
24. Klein DN. Classification of depressive disorders in DSM-V: proposal for a two-dimension system. *Abnorm Psychol*. 2008;117:552-60.
25. Lichtman JH, Bigger JT, Jr, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, et al. Depression and coronary heart disease: recommendations for screening, referral, and treatment:

- a science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. *Circulation*. 2008;118(17):1768–75.
26. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The patient health questionnaire-2 validity of a two-item depression screener. *Med Care*. 2003;41(11):1284–92.
  27. Piterman L, Zimmet H, Krum H, Tonkin A, Yallop J. Chronic heart failure--optimising care in general practice. *Aust Fam Physician*. 2005;34(7):547-53.
  28. Zambrano J, Celano CM, Januzzi JL, Massey CN, Chung WJ, Millstein RA, et al. Psychiatric and psychological interventions for depression in patients with heart disease: a scoping review. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e018686;1-20.
  29. Hudiawati D, Prakoso AM. Effectiveness of cognitive behavioral therapy to reduce depression, anxiety and stress among hospitalized patients with congestive heart failure in Central Java. *J Ners*. 2019;14(3si):367-73.
  30. Bekelman DB, Dy SM, Becker DM, Wittstein IS, Hendricks DE, Yamashita TE, et al. Spiritual well-being and depression in patients with heart failure. *J Gen Intern Med*. 2007;22(4):470-7.
  31. Rustad JK, Stern TA, Hebert KA, Musselman DL. Diagnosis and treatment of depression in patients with congestive heart failure: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2013;15(4):PCC.13r01511.
  32. Ishak WW, Edwards G, Herrera N, Lin T, Hren K, Peterson M, et al. Depression in heart failure: a systematic review. *Innov Clin Neurosci*. 2020;17(4-6):27-38.
  33. Huffman JC, Niazi SK, Rundell JR, Sharpe M, Katon WJ. Essential articles on collaborative care models for the treatment of psychiatric disorders in medical settings: a publication by the Academy of Psychosomatic Medicine Research and Evidence-Based Practice Committee. *Psychosomatics*. 2014;55(2):109–22.
  34. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald, Abrams H, Chan M, Ducharme A, et al. 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol*. 2017;33:1342-433.
  35. Teply RM, Packard KA, White ND, Hilleman DE, DiNicolantonio JJ. Treatment of depression in patients with concomitant cardiac disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;58:514–28.

9-30-2021

## Perkembangan Terapi Hepatitis B Kronis di Indonesia

Juferdy Kurniawan

*Divisi Hepatobilier, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, juferdy.k@gmail.com*

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



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

---

### Recommended Citation

Kurniawan, Juferdy (2021) "Perkembangan Terapi Hepatitis B Kronis di Indonesia," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 8: Iss. 3, Article 9.

DOI: 10.7454/jpdi.v8i3.632

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol8/iss3/9>

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

# Perkembangan Terapi Hepatitis B Kronis di Indonesia

Juferdy Kurniawan

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

Indonesia merupakan salah satu negara dengan prevalensi hepatitis B yang tinggi di Asia Tenggara (kedua setelah Vietnam). Berdasarkan Riskesdas yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada studi yang dilakukan pada sampel darah PMI, 10 dari 100 orang Indonesia terinfeksi hepatitis B atau C.<sup>1</sup> Maka dari itu, dibutuhkan penanganan yang ekstra untuk penanggulangan masalah infeksi hepatitis B.

Pada negara dengan endemisitas hepatitis B yang tinggi seperti Indonesia, transmisi vertikal masih menjadi penyebab utama transmisi hepatitis B. Maka dari itu, pemerintah mencanangkan program deteksi dini hepatitis B pada ibu hamil (DDHB). Semenjak dilaksanakan pada tahun 2015, tiap tahun selalu ada kenaikan target dan capaian dari deteksi dini hepatitis B pada Ibu hamil.<sup>1</sup> Meskipun cakupan deteksi dini pada ibu hamil semakin meningkat, namun prevalensi hepatitis B di Indonesia masih cukup tinggi.<sup>2</sup>

Transmisi vertikal dari Hepatitis B menjadi penting untuk dicegah karena infeksi kronis dari hepatitis B sangat bergantung pada kapan infeksi pertama terjadi. Contohnya, pada pasien yang terinfeksi virus hepatitis B sewaktu bayi (transmisi vertikal) 90% dari total pasien berkembang menjadi kronis, hal ini sangat signifikan jika dibandingkan dengan hanya kurang dari 5% pasien yang menjadi kronis jika terinfeksi saat dewasa.<sup>2,3</sup> Dengan demikian, deteksi dini sangat penting untuk dilakukan agar mencegah progresi dari penyakit hati.

Selain deteksi dini, pengenalan fase penyakit juga penting dalam tata laksana hepatitis B. Pada panduan yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia, ada beberapa parameter (DNA HBV serum, status HbeAg, ALT dan histologis hati) yang digunakan untuk menilai waktu yang tepat untuk memulai terapi hepatitis B untuk mendapatkan hasil yang maksimal dan menurunkan angka resistensi.<sup>4,5</sup> Hal ini penting karena semakin lama pengobatan hepatitis B diberikan, maka semakin tinggi prevalensi resistensi khususnya pada jenis antiviral dengan *low barrier resistance*.<sup>5</sup>

Pada awalnya, terapi awal yang digunakan dalam terapi hepatitis B adalah interferon, lalu muncul pengobatan golongan baru berupa nukleos(t)ida analog (NA) oral baru yaitu *lamivudine*. Dalam perkembangannya, *adefovir*, *entecavir*, Peg-IFN, *telbivudine*, dan tenofovir

ditemukan dan diizinkan untuk digunakan sebagai terapi Hepatitis B.<sup>6-14</sup> Sementara pada saat ini, terapi yang disarankan untuk digunakan adalah tenofovir dan *entecavir* karena mempunyai efikasi yang baik dan *barrier* resistensi yang tinggi.<sup>4</sup> Akan tetapi, ketersediaan obat di Indonesia masih menjadi masalah dalam tata laksana penyakit, tidak terkecuali hepatitis B. Saat ini, ketersediaan pengobatan Hepatitis B terbatas hanya pada obat-obatan yang tersedia pada jaminan kesehatan nasional (JKN). Maka dari itu, jika tenofovir dan *entecavir* tidak tersedia, maka terapi lini kedua seperti *lamivudine*, *adefovir*, dan *telbivudine* dapat digunakan.<sup>4</sup> Namun, penggunaan pengobatan lini kedua ini memunculkan masalah di kemudian hari karena adanya tingkat resistensi yang tinggi sejalan dengan lama pemberian terapi.<sup>5</sup> Sehingga, pasien akhirnya menggunakan tenofovir sebagai obat program dari pemerintah.

Terapi pasien hepatitis B dengan NA menjadi penting karena pada studi kohort oleh Sulaiman, dkk.<sup>15</sup> yang dilakukan di RSCM menunjukkan bahwa penggunaan NA pada pasien hepatitis memperbaiki penyakit hati yang disebabkan oleh infeksi virus hepatitis B. Pada studi Sulaiman, dkk.<sup>15</sup> tersebut ditemukan bahwa derajat kekakuan hati dari pasien-pasien dengan infeksi hepatitis B menurun secara signifikan setelah pemberian NA. Hal yang sama juga ditemukan pada pemeriksaan kadar alanine aminotransferase (ALT) yang menurun secara signifikan setelah pemberian NA. Studi ini juga membuktikan bahwa terlepas dari ketidakmampuan NA untuk mencapai "*hepatitis B cure*" yang ditandai dengan masih terdeteksinya HBV DNA pada sebagian subjek pada studi tersebut (34%), pemberian NA tetap memperbaiki fungsi hati secara signifikan, memperlambat progresi ke arah sirosis hati, menurunkan prevalensi kanker hati, dan memperbaiki angka harapan hidup dari pasien dengan hepatitis B.<sup>15,16</sup>

Pada masa mendatang, diharapkan adanya terobosan dalam tata laksana hepatitis B, sehingga "*ideal cure*" dari hepatitis B dapat tercapai. Selain itu, cakupan vaksinasi hepatitis B juga harus ditingkatkan agar transmisi hepatitis B dapat ditekan dan pada akhirnya target "bebas" hepatitis B yang dicanangkan WHO pada tahun 2030-2035 dapat tercapai.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. InfoDATIN Situasi dan Analisis Hepatitis. Jakarta: Kemenkes RI; 2014.
2. Lusida M, Juniastuti, Yano Y. Current hepatitis B virus infection situation in Indonesia and its genetic diversity. *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7264.
3. Terrault N, Lok A, McMahon B, Chang K, Hwang J, Jonas M, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
4. Lesmana C, Hasan I, Gani R, Sanityoso A, Djumhana A, Setiawan P. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B. Jakarta: Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia; 2017.
5. Ghany M, Doo E. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology*. 2009;49(S5):S174-84.
6. Zoulim F, Perrillo R. Hepatitis B: reflections on the current approach to antiviral therapy. *J Hepatol* 2008;48(Suppl.1):S2-19.
7. European Medicine Agency, Science Medicine Health. Zeffix® (lamivudine). Dublin: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited; 2007.
8. European Medicine Agency, Science Medicine Health. Hepsera® (adefovir). County Cork, Ireland: Gilead Sciences Ireland UC; 2008.
9. Liaw YF, Sung JY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1521-31.
10. European Medicine Agency, Science Medicine Health. Pegasys® (pegylated interferon alfa-2a). Penzberg, Germany: Roche Diagnostics GmbH; 2007.
11. Roche. Roche press release [Internet]. Penzberg, Germany: Roche Diagnostics GmbH; 2005. Available at: [http://www.roche.com/investors/ir\\_update/inv-update-2005-05-17.htm](http://www.roche.com/investors/ir_update/inv-update-2005-05-17.htm)
12. European Medicine Agency, Science Medicine Health. Baraclude® (entecavir) SPC. Dublin, Ireland: Bristol-Myers Squibb Pharma; 2008.
13. European Medicine Agency, Science Medicine Health. Sebivo® (telbivudine). Camberley, United Kingdom: Novartis Europharm Limited; 2007.
14. Gilead. Viread® (tenofovir) EU SPC. U.S. Food and Drug administration approves viread(r) for chronic hepatitis b in adults [Internet]. Foster City, California: Gilead Sciences; 2008. Available at: <http://www.gilead.com/news/press-releases/2008/8/us-food-and-drug-administration-approves-vireadr-for-chronic-hepatitis-b-in-adults>
15. Sulaiman AS, Hasan I, Lesmana CRA, Jasirwan COM, Nababan SH, Kalista KF, Aprilicia G, Gani RA Analog nukleosida/ nukleotida sebagai terapi hepatitis B kronis: studi kohort 3 tahun. *JPDI*. 2021;8(3):139-45.
16. WHO. Hepatitis B [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [cited 18 September 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>