

VOLUME 6 | ISSUE 1

E-ISSN 2809-0039

P-ISSN 2809-2678

JURNAL KLINIK DAN RISET KESEHATAN (JK-RISK)



Editorial

Siti Fatma Prehatiningsih

*JOURNAL OF CLINICAL AND HEALTH RESEARCH
(JOUCHER)*

DAFTAR ISI

1. Deteksi Dini dan Pendekatan Holistik dalam Perawatan Organ, Pembuluh Darah, dan Kesehatan Psikologis

(Siti Fatma Prehatiningsih)

2. Pengaruh Interval Reperfusi Selama Iskemia Ekstremitas terhadap Stres Oksidatif dan Kerusakan Histopatologis Ginjal

(Widanto, Hendy Setyo Yudhanto)

3. Perbedaan Profil Mikrobiota Usus pada Kasus Hirschsprung, Hirschsprung-Associated Enterocolitis, dan Non-Hirschsprung

(Lulik Inggarwati, Oei Thomas Sanjaya Wibowo, Dewi Santosaningsih, Harun Al Rasyid, Happy Kurnia Permatasari, Wisnu Barlianto, Respati Suryanto Dradjat)

4. Karakteristik Derajat Lesi White Matter dan Usia pada Pasien Stroke Iskemik Lakunar Berdasarkan Magnetic Resonance Imaging

(Syafiq Ariza Amourisva, Yuyun Yueniwati, Achmad Bayhaqi Nasir Aslam)

5. Hipertensi Paru Setelah Penutupan Defek Septum Atrium (ASD): Tinjauan Klinis dan Tantangan di Masa Depan

(Yosafat Gultom, Heny Martini)

6. Peran Treadmill Stress Test (TMT) sebagai Alat Skrining Non-Invasif untuk Deteksi CAD Signifikan

(Savitri Sirait, Anna Fuji Rahimah, Cholid Tri Tjahjono)

7. Aspek Psikologis Pasien Gagal Jantung dengan Penyakit Jantung Koroner: Kecemasan, Depresi, Efikasi Diri, dan Kualitas Hidup

(Mokhammad Afifuddin, Cholid Tri Tjahjono, Veny Mayangsari)

8. Keberhasilan Percutaneous Transluminal Angioplasty pada Kasus Thrombosis AVF Akut

(Masda Kamarullah, Novi Kurnianingsih)

9. Kesadaran Vaskular sebagai Kunci Penyelamatan Tungkai pada Pasien Diabetes Melitus

(Irzat Rakhmadhani, Novi Kurnianingsih, Dea Arie Kurniawan, Veny Mayangsari, Rinadhi Reza Bramantya, Yudi Siswanto)

Deteksi Dini dan Pendekatan Holistik dalam Perawatan Organ Tubuh, Pembuluh Darah, dan Kesehatan Psikologis

Early Detection and A Holistic Approach to Organ, Vascular, and Psychological Health

Siti Fatma Prehatiningsih

Penulis Korespondensi:

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia

Email: stfatma@yahoo.com

Jurnal Klinik dan Riset Kesehatan (JK-RIS) Vol. 6 No. 1 edisi Oktober kali ini menghadirkan delapan naskah dari tiga departemen: Bedah Anak, Radiologi, serta Jantung dan Pembuluh Darah. Walau topiknya beragam, hampir semua naskah berbicara tentang satu hal yang sama, yaitu bagaimana gangguan aliran darah, perfusi, dan keseimbangan biologis berdampak pada organ, dan bagaimana dampak itu dapat dikenali lebih dini.

Pesan pertama edisi ini adalah pentingnya deteksi dini. Contoh-contoh peluang intervensi yang sering terlewat meliputi lesi *white matter* yang terlihat pada *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), perubahan mikrobiota sebelum enterokolitis berat, hipertensi paru yang terdeteksi setelah penutupan *Atrial Septal Defect* (ASD), dan kecurigaan iskemia tungkai sebelum gangren. Dalam semua kasus tersebut, nilai klinis suatu temuan sangat bergantung pada kecepatan tindak lanjut yang dilakukan. Artikel ketiga menilai hubungan derajat lesi *white matter* dengan usia pada pasien stroke iskemik lakunar di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Pentingnya temuan ini terletak pada sisi prognostik karena beban lesi *white matter* berkaitan dengan peningkatan risiko stroke, demensia, dan kematian.^[1] Artikel kedua

membandingkan profil mikrobiota usus pada Hirschsprung, *Hirschsprung-associated enterocolitis* (HAEC), dan kasus non-Hirschsprung. HAEC tetap menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada penyakit Hirschsprung, dan diagnosis-nya bergantung pada kriteria klinis.^[2] Data lokal dari populasi Indonesia diharapkan dapat menambah gambaran ini dan membuka peluang *marker* risiko berbasis mikrobiota. Tinjauan tentang hipertensi paru setelah penutupan defek septum atrium (ASD) merupakan petunjuk bahwa penutupan defek tidak selalu mengakhiri masalah. Kelompok pasien yang terlambat didiagnosis, seperti yang masih sering dijumpai di Indonesia, menjadi populasi yang paling berisiko. Laporan kasus terakhir mengambil topik tentang pentingnya skrining vaskular sebagai kunci kesembuhan kaki pada pasien diabetes melitus. Ulkus kaki diabetik memiliki angka kekambuhan tinggi dan menjadi risiko terbesar amputasi.^[3] Pedoman *International Working Group on the Diabetic Foot* (WGDF) dan *Global Vascular Guidelines* menekankan bahwa setiap pasien diabetes dengan ulkus perlu dinilai status vaskularnya sejak awal, karena revaskularisasi yang tepat waktu dapat menentukan

apakah tungkai dapat dipertahankan atau tidak.^[4,5]

Pesan kedua adalah penggunaan modalitas alat secara bijak. Tinjauan TMT dan laporan PTA menunjukkan bahwa modalitas yang relatif sederhana dan tersedia luas tetap punya peran besar bila digunakan dengan indikasi yang tepat. Ini relevan bagi sistem kesehatan Indonesia, di mana akses ke pencitraan canggih dan tindakan intervensi belum merata. Tinjauan tentang *treadmill stress test* (TMT) mengkaji kembali posisi uji latih jantung sebagai skrining penyakit arteri koroner (CAD). Pedoman ESC 2019 tentang sindrom koroner kronik dan pedoman nyeri dada AHA/ACC 2021 cenderung memprioritaskan pemeriksaan berbasis pencitraan, sehingga peran TMT kini lebih selektif.^[6,7] Meski demikian, ketersediaan yang luas, dan nilai prognostiknya membuat TMT tetap relevan dipakai di fasilitas kesehatan dengan sumber daya terbatas.^[8] Laporan kasus keberhasilan *percutaneous transluminal angioplasty* (PTA) pada trombosis akut fistula arteriovena (AVF) merupakan salah satu tatalaksana dari masalah rutin pasien hemodialisis. Pedoman *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) 2019 menempatkan akses vaskular sebagai bagian inti tata laksana, dengan intervensi endovaskular sebagai salah satu pilihan utama untuk *thrombosis*.^[9]

Pesan ketiga adalah bahwa pasien lebih dari sekadar organ yang sakit. Tinjauan tentang kecemasan, depresi, pada pasien gagal jantung mengingatkan bahwa kualitas hidup dan kepatuhan pasien sangat dipengaruhi kondisi psikologisnya. Penapisan kesehatan mental yang sederhana layak menjadi bagian rutin layanan kardiovaskular dengan disertai tindak lanjut holistik bagi pasien yang membutuhkan. Dari studi meta-analisis sebelumnya diketahui bahwa depresi terjadi pada sekitar seperlima pasien gagal jantung dan berkaitan dengan luaran klinis yang lebih buruk.^[10] *American Heart Association* bahkan merekomendasikan

agar depresi dapat diakui sebagai salah satu faktor risiko prognosis buruk pada sindrom koroner akut.^[11]

Untuk penelitian berikutnya, kami mendorong para penulis memperkuat desain, disertai analisis lebih kompleks dengan memperhitungkan lebih banyak variabel perancu, serta tindak lanjut yang lebih holistik. Diperlukan pula kolaborasi lintas departemen untuk mendukung penelitian yang lebih komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

1. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>
2. Gosain A, Frykman PK, Cowles RA, Horton J, Levitt M, Rothstein DH, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Hirschsprung-associated enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2017;33(5):517–521. <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4065-8>
3. Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med*. 2017;376(24):2367–2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
4. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitrige R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):e3276. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3276>
5. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitrige R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019;69(6S):3S–125S. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.02.016>
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>
7. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam EA, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain. *Circulation*. 2021;144(22):e368–e454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001030>
8. Mark DB, Shaw L, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1991;325(12):849–853. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109193251204>

9. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(4 Suppl 2):S1–S164. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.001>
10. 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):1527–1537. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.055>
11. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, Carney RM, Doering LV, Frasure-Smith N, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations. *Circulation.* 2014;129(12):1350–1369. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000019>

Artikel Penelitian

Pengaruh Interval Reperfusi selama Iskemia Ekstremitas terhadap Stres Oksidatif dan Kerusakan Histopatologis Ginjal

Influence of Reperfusion Interval during Limb Ischemia on Renal Oxidative Stress and Histopathological Damage

Widanto¹, Hendy Setyo Yudhanto²

¹ Divisi Bedah Anak, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar, Malang, Provinsi Jawa Timur, Indonesia

² Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 13 November 2025; direvisi 18 Desember 2025; publikasi 29 Oktober 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Korespondensi:

Widanto, Divisi Bedah Anak,
Departemen Bedah, Fakultas
Kedokteran Universitas Brawijaya,
Rumah Sakit Umum Daerah Saiful
Anwar, Malang, Provinsi Jawa
Timur, Indonesia
Email:
widanto@ub.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Penggunaan torniket selama prosedur pembedahan terbukti efektif dalam membatasi kehilangan darah, namun dapat memicu cedera iskemia-reperfusi pada organ jauh.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengevaluasi pengaruh interval reperfusi selama iskemia tungkai bawah terhadap stres oksidatif ginjal, yang ditunjukkan melalui kadar malondialdehid (MDA), serta terhadap perubahan histopatologis pada jaringan ginjal.

Metode: Sebanyak 24 ekor tikus jantan Wistar dibagi acak menjadi tiga kelompok: C (n=8) dengan torniket kontinu selama 3 jam tanpa reperfusi; R1 (n=8) dengan torniket 2 jam, reperfusi 10 menit, lalu torniket 1 jam; dan R2 (n=8) dengan torniket 2 jam, reperfusi 20 menit, lalu torniket 1 jam. Konsentrasi MDA ginjal diukur menggunakan metode *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS), sedangkan perubahan histopatologis dinilai melalui pewarnaan Hematoksin-Eosin (HE). Analisis statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis dengan uji *post hoc* Dunn.

Hasil: Kedua kelompok interval reperfusi (R1 dan R2) menunjukkan kadar MDA ginjal yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok iskemia kontinu (masing-masing p=0,0026 dan p=0,0016). Sebaliknya, skor cedera glomerulus secara signifikan lebih tinggi pada kelompok R2 dibandingkan dengan kelompok C (p=0,003) dan kelompok R1 (p=0,04). Tidak ditemukan perbedaan bermakna pada cedera tubulus antarkelompok (p=0,999).

Kesimpulan: Interval reperfusi selama penggunaan torniket yang berkepanjangan dapat menurunkan stres oksidatif ginjal, namun tidak mencegah terjadinya kerusakan histopatologis.

Kata Kunci: Iskemia-reperfusi; ginjal; stres oksidatif; malondialdehid; histopatologi

ABSTRACT

Background: The application of a tourniquet during surgery can effectively limit blood loss but may trigger ischemia-reperfusion injury in remote organs.

Aim: This study aimed to evaluate how reperfusion intervals during lower limb ischemia affect renal oxidative stress, indicated by malondialdehyde (MDA) levels, and histopathological changes.

Methods: Twenty-four male Wistar rats were randomized into three groups: Group C (n=8) underwent continuous 3-hour tourniquet application without reperfusion; Group R1 (n=8) received a 2-hour tourniquet followed by a 10-minute reperfusion period and an additional 1-hour tourniquet; and Group R2 (n=8) underwent a 2-hour tourniquet followed by a 20-minute reperfusion and a subsequent 1-hour tourniquet. Renal MDA concentrations were quantified using the thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) method, and histopathological alterations were assessed

through hematoxylin-eosin (HE) staining. Statistical analysis employed the Kruskal-Wallis test with Dunn's post hoc comparison.

Results: Both reperfusion interval groups (R1 and R2) demonstrated significantly lower renal MDA levels compared with the continuous ischemia group ($p=0.0026$ and $p=0.0016$, respectively). Conversely, glomerular injury scores were significantly higher in Group R2 compared with Group C ($p=0.003$) and Group R1 ($p=0.04$). No significant differences were found in tubular injury among the groups ($p=0.999$).

Conclusion: Reperfusion intervals during prolonged tourniquet application reduce renal oxidative stress but do not prevent histopathological damage.

Keywords: Histopathology renal; ischemia-reperfusion; malondialdehyde; oxidative stress;

PENDAHULUAN

Terdapat 178 juta kasus fraktur dan 455 juta kasus dengan gejala akut maupun jangka panjang akibat fraktur pada tahun 2019.^[1] Jenis fraktur yang paling sering ditemui umumnya terjadi pada ekstremitas seperti patela, tibia, fibula, atau pergelangan kaki. Angka kejadiannya tercatat sebanyak 419,9 kasus per 100.000 penduduk berdasarkan kelompok usia dan 190,4 kasus berdasarkan *Years Lived with Disability* (YLD).^[2] Tidak hanya menimbulkan gangguan struktural pada tulang, fraktur juga berpotensi menyebabkan infeksi yang dapat memperpanjang masa pemulihan dan meningkatkan risiko komplikasi jangka panjang. Studi di Indonesia melaporkan infeksi akibat fraktur sebanyak 213 kasus sejak September 2019 hingga Oktober 2020.^[3]

Selama dua dekade terakhir, angka mortalitas pada kasus militer maupun sipil mengalami penurunan yang signifikan ketika pasien dengan perdarahan ekstremitas yang mengancam jiwa ditangani menggunakan torniket.^[4] Torniket bekerja dengan cara menekan pembuluh darah arteri dan vena pada ekstremitas sehingga aliran darah dapat dikendalikan, lapangan pandang area pembedahan dapat diperbaiki, dan durasi operasi dapat dipersingkat. Namun di sisi lain, penggunaan torniket juga dapat menyebabkan respons kardiovaskular hiperdinamik, menimbulkan nyeri, menghasilkan metabolit berbahaya yang berpotensi menyebabkan komplikasi, serta memengaruhi luaran fungsional.^[5,6]

Kompresi pembuluh darah yang berkepanjangan selama penggunaan torniket dapat menyebabkan iskemia, dan saat aliran darah dilepaskan, maka terjadi reperfusi. Mekanisme patologis inilah yang dikenal sebagai cedera iskemia-reperfusi, suatu kondisi yang dapat meningkatkan respons inflamasi sistemik dan menyebabkan disfungsi organ jauh seperti paru, ginjal, hati, dan usus halus.^[7-11] Fenomena ini didefinisi-

kan sebagai eksaserbasi paradoksial dari disfungsi dan kematian sel setelah aliran darah dipulihkan ke jaringan yang sebelumnya mengalami iskemia.^[12]

Pada ginjal, cedera iskemia-reperfusi ditandai oleh kerusakan histologis, gangguan fungsi ginjal, stres oksidatif, dan respons inflamasi.^[13] Sebuah studi melaporkan bahwa disfungsi ginjal dapat terlihat melalui peningkatan kadar kreatinin serum.^[14] Tidak hanya itu, penelitian lain juga menyebutkan bahwa disfungsi ginjal akibat iskemia-reperfusi ditandai dengan peningkatan Cr, BUN, mALB, β_2 -MG, MPO, dan MDA, serta penurunan aktivitas SOD.^[15] Peningkatan kadar MDA dapat terbentuk akibat peroksidasi lipid selama proses reperfusi jaringan iskemik.^[16]

Secara struktural, cedera tubular merupakan ciri khas dari cedera iskemia-reperfusi ginjal, ditandai dengan nekrosis tubular akut yang bersifat reversibel.^[17] Proses ini ditandai oleh dilatasi tubulus, deskuamasi epitel, serta degenerasi dan nekrosis pada segmen tubulus proksimal.^[18] Selain itu, adanya pelepasan sel epitel tubular dan infiltrasi leukosit pada jaringan ginjal juga merupakan gambaran khas akibat reperfusi.^[19] Secara keseluruhan, efek cedera iskemia-reperfusi terhadap ginjal dapat dievaluasi melalui perubahan pada endotel, tubulus, dan glomerulus.^[20]

Komplikasi sistemik akibat torniket dapat diminimalkan dengan penerapan interval reperfusi sebagai pendekatan klinis yang berpotensi mengurangi kerusakan organ jauh akibat cedera iskemia-reperfusi pada ekstremitas.^[8] Penelitian ini bertujuan untuk meneliti pengaruh interval reperfusi selama penggunaan torniket dalam penanganan fraktur terhadap kadar MDA ginjal serta kerusakan histopatologis pada glomerulus dan tubulus tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*).

METODE

Penelitian eksperimental ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia, dengan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya (No. 63/EC/KEPK/03/2000). Sebanyak 24 ekor tikus putih jantan galur Wistar berusia 3–4 bulan dan berat 180–200 gram tanpa kelainan ekstremitas digunakan sebagai subjek penelitian. Tikus diaklimatisasi selama tujuh hari dan ditempatkan masing-masing dua ekor per kandang dengan pakan standar BR-1. Model tikus dibagi menjadi tiga kelompok: kontrol (C), yang dipasang torniket selama 3 jam tanpa reperfusi (n=8); perlakuan 1 (R1), dengan 2 jam iskemia, 10 menit reperfusi, 1 jam iskemia (n=8); dan perlakuan 2 (R2), dengan 2 jam iskemia, 20 menit reperfusi, 1 jam iskemia (n=8). Induksi fraktur dilakukan melalui osteotomi pada sepertiga tengah tibia. Torniket berupa karet ortodontik diikatkan pada pangkal paha sesuai protokol kelompok. Pada hari ke-14 pasca perlakuan, tikus dieutanasia dengan dislokasi servikal. Ginjal diambil untuk pemeriksaan kadar MDA dan analisis histopatologi glomerulus serta tubulus.

Pengukuran MDA dilakukan menggunakan metode *thiobarbituric acid reactive substances* (TBARS) pada panjang gelombang 532 nm, dan hasil dinyatakan dalam nmol/mg jaringan. Analisis histopatologi dilakukan dengan pewarnaan hematoksilin-eosin (HE). Preparat diamati dengan mikroskop pembesaran 400×. Penilaian dilakukan berdasarkan sistem skor Endothelial, Glomerular, Tubular, and Interstitial (EGTI). Pada penelitian ini, penilaian difokuskan pada komponen glomerulus dan tubulus. Setiap sampel dinilai pada 10 lapangan pandang acak, dan skor ditentukan berdasarkan derajat kerusakan jaringan sesuai kriteria EGTI. Penilaian histopatologi dilakukan oleh satu penilai tanpa prosedur pembutakan. Data dianalisis

menggunakan uji Kruskal–Wallis yang dilanjutkan uji post hoc Dunn untuk membandingkan kadar MDA dan derajat kerusakan jaringan antarkelompok. Pengolahan data dilakukan menggunakan GraphPad Prism 8 (GraphPad Software LLC), dan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Bangkai tikus dikubur pada kedalaman minimal 50 cm sesuai prosedur keselamatan hewan laboratorium.

HASIL

Sebanyak 24 ekor tikus memenuhi kriteria, namun masing-masing satu dari kelompok R1 dan R2 tidak dapat disertakan dalam analisis histopatologis ginjal karena jaringan tidak dapat dievaluasi. Karakteristik awal tikus disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

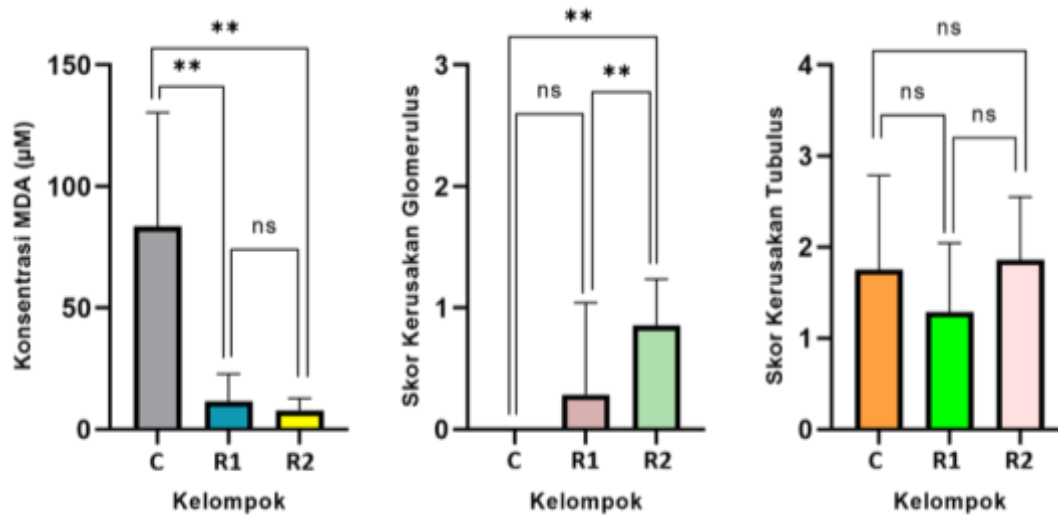
Karakteristik	C (n=8)	R1 (n=8)	R2 (n=8)
Jenis kelamin	Jantan	Jantan	Jantan
Usia (bulan)	3-4	3-4	3-4
Berat badan (gram)	180- 200	180- 200	180- 200

Berdasarkan Gambar 1, kadar MDA ginjal menurun pada kelompok R1 dan R2 dibandingkan dengan kelompok C yang tidak mendapatkan interval reperfusi. Sebaliknya, kerusakan pada glomerulus dan tubulus tampak meningkat pada kelompok yang diberikan interval reperfusi.

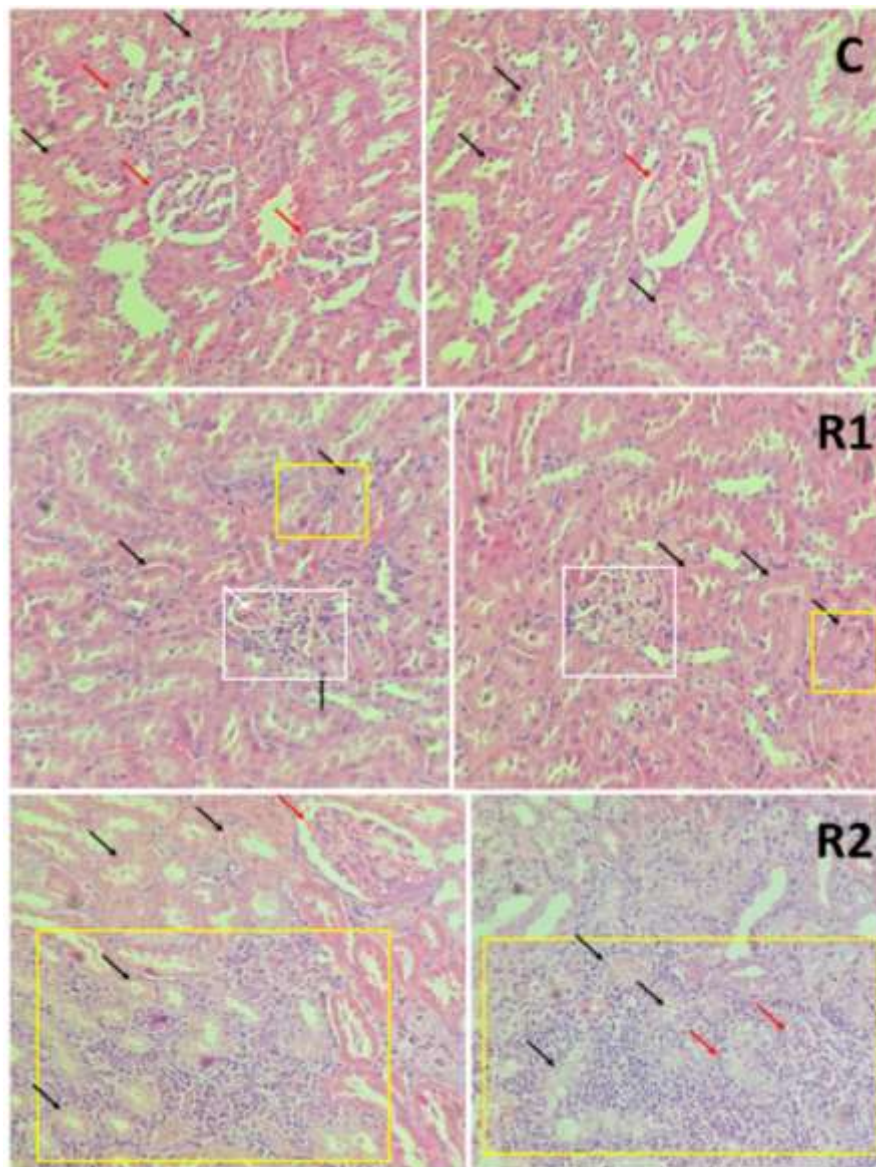
Kadar MDA pada kelompok C, R1, dan R2 menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,000$). Uji post hoc Dunn mengonfirmasi bahwa kadar MDA kelompok C berbeda signifikan dengan R1 maupun R2 (Tabel 2).

Tabel 2. Perbandingan Kadar MDA Ginjal dan Derajat Kerusakan Glomerulus antar Kelompok

Kelompok	Perbandingan	p-value
Kadar MDA Ginjal	C vs R1	0,0026
	C vs R2	0,0016
	R1 vs R2	0,999
Kerusakan Glomerulus	C vs R1	0,999
	C vs R2	0,003
	R1 vs R2	0,04



Gambar 1. Perbedaan Kadar MDA, Kerusakan Glomerulus, dan Tubulus Antarkelompok Penelitian. ns: tidak bermakna; **: bermakna.



Gambar 2. Gambaran Histopatologis pada Setiap Kelompok. Hitam: tubulus; Merah: glomerulus; Kuning: infiltrasi sel radang di antara tubulus; Putih: glomerulus yang terinfiltrasi sel radang

Pengamatan histopatologis glomerulus mengindikasikan perbedaan yang signifikan antarkelompok ($p=0,0012$), dengan Uji post hoc Dunn memperlihatkan bahwa kelompok C dan R2 serta kelompok R1 dan R2 memiliki perbedaan bermakna. Sementara itu, skor kerusakan tubulus tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antarkelompok ($p=0,215$), sehingga post hoc tidak dilakukan. Perubahan histopatologis glomerulus dan tubulus pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada Gambar 2.

PEMBAHASAN

Cedera iskemia-reperfusi yang diinduksi oleh penggunaan torniket diketahui dapat memicu respons inflamasi sistemik yang berdampak pada disfungsi organ jauh seperti paru, ginjal, dan hati.^[5] Iskemia pada jaringan otot besar akibat pemasangan torniket berpotensi menyebabkan rabdomiolisis, yaitu kerusakan sel otot yang diikuti pelepasan mediator inflamasi.^[21] Respons inflamasi sistemik yang timbul dari proses tersebut mengakibatkan perubahan fisiologis yang memengaruhi fungsi organ vital, termasuk peningkatan permeabilitas vaskular, penurunan volume intravaskular, serta aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Kondisi ini dapat menimbulkan vasokonstriksi ginjal, penurunan aliran darah dan oksigenasi jaringan, serta pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) yang berperan penting dalam terjadinya cedera ginjal akut.^[9] ROS memicu peroksidasi lipid dan menghasilkan MDA sebagai produk akhir, yang kemudian berperan dalam proses kerusakan sel dan apoptosis.^[22]

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penerapan interval reperfusi selama aplikasi torniket berpengaruh terhadap penurunan kadar MDA ginjal. Temuan ini mengindikasikan bahwa pemberian waktu reperfusi di antara periode iskemia dapat menurunkan akumulasi ROS dan menekan peroksidasi lipid. Secara fisiologis, interval

reperfusi memungkinkan terjadinya reoksidasi jaringan secara bertahap sehingga mengurangi stres oksidatif yang terjadi saat aliran darah dipulihkan. Namun, lamanya durasi reperfusi tidak memberikan pengaruh yang bermakna terhadap kadar MDA, menunjukkan bahwa efek proteksi lebih ditentukan oleh adanya jeda reperfusi itu sendiri, bukan panjang durasinya.

Beberapa studi terbaru mendukung temuan ini. Penggunaan interval reperfusi *resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta* (iREBOA) menunjukkan efek protektif terhadap ginjal dibandingkan REBOA kontinu. Selama interval reperfusi, aliran darah ginjal meningkat lebih cepat dan sekresi urin kumulatif lebih banyak menunjukkan pemulihan fungsi filtrasi. Meskipun demikian, peningkatan kreatinin plasma tetap terjadi, menandakan bahwa cedera ginjal akibat iskemia tidak sepenuhnya tereliminasi. Namun, efek interval reperfusi membantu mengurangi tingkat kerusakan relatif.^[23] Penggunaan torniket pada model cedera ekstremitas juga menunjukkan bukti cedera organ jauh melalui peningkatan marker biokimia seperti kreatinin dan NGAL, di mana NGAL meningkat lebih cepat dan signifikan.^[24] Selain itu, MDA sebagai marker stres oksidatif meningkat pada ginjal dan jaringan lain setelah iskemia.^[25] Temuan tersebut mendukung konsep bahwa intervensi yang memodifikasi aliran darah, termasuk interval reperfusi, dapat membantu melindungi ginjal dari cedera dan mengurangi kerusakan sel.

Studi yang dilakukan pada organ lain juga melaporkan bahwa interval reperfusi dapat menurunkan stres oksidatif pada paru melalui penurunan kadar MDA.^[8] Pemberian interval reperfusi mampu menurunkan cedera iskemik pada hati, yang ditunjukkan oleh kadar MDA hepatik yang lebih rendah.^[10] Tingkat keparahan cedera jaringan dan kematian sel sangat bergantung pada lama waktu iskemia.^[26] Penerapan interval reperfusi selama penggunaan torniket diduga

dapat memperkecil derajat cedera dengan mengurangi waktu paparan iskemia.

Kerusakan ginjal akibat iskemia-reperfusi tidak hanya melibatkan sel tubulus, tetapi juga struktur lain seperti endotel, glomerulus, dan jaringan interstisial.^[20] Pada penelitian ini ditemukan bahwa interval reperfusi justru berkaitan dengan peningkatan derajat kerusakan glomerulus, meskipun kadar MDA menunjukkan penurunan. Temuan ini dapat dijelaskan oleh kemungkinan terjadinya fluktuasi aliran darah berulang selama periode reperfusi, yang menyebabkan stres mekanik dan endotelial. Reperfusi yang berulang diketahui dapat memicu *shear stress* pada kapiler glomerulus, sehingga memperparah kerusakan struktural meskipun stres oksidatif sistemik menurun.

Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa iskemia-reperfusi pada ginjal memicu peningkatan apoptosis pada sel epitel tubulus di fase awal, diikuti oleh proliferasi sel interstisial pada fase lanjutan, serta penuaan seluler dan kerusakan tubular pada periode kritis reperfusi.^[27,28] Meskipun model eksperimental yang digunakan berbeda, temuan mengenai mekanisme dasar cedera ginjal akibat iskemia-reperfusi tetap relevan, dan memungkinkan berperan pada cedera organ jauh. Hal ini memperkuat konsep bahwa respons ginjal terhadap iskemia-reperfusi melibatkan proses kompleks yang tidak hanya bersifat oksidatif, tetapi juga regeneratif dan maladaptif.

Penelitian lain dengan metode *remote ischemic post-conditioning* (RIPC) menunjukkan hasil berbeda, RIPC dapat memberikan efek proteksi terhadap ginjal dengan menurunkan kerusakan glomerulus dan tubulus setelah aplikasi torniket berulang.^[22] Penelitian kami sebelumnya pada organ hati juga memperlihatkan bahwa interval reperfusi dapat mencegah kerusakan hepatik dengan rendahnya persentase sel iskemik dan nekrotik pada kelompok perlakuan dibandingkan kelompok tanpa interval

reperfusi.^[14] Perbedaan ini menunjukkan bahwa manfaat interval reperfusi sangat bergantung pada jenis organ, waktu reperfusi, serta intensitas iskemia yang diinduksi.

Secara keseluruhan, intervensi yang diberikan pada fase reperfusi memang berpotensi mengurangi cedera jaringan akibat iskemia sebelumnya. Namun demikian, beberapa penelitian juga melaporkan bahwa reperfusi tidak selalu memberikan efek protektif. Dalam kondisi tertentu, reperfusi justru dapat mempercepat proses nekrosis dan menimbulkan cedera sekunder melalui mekanisme patologis yang terkait dengan pemulihan aliran darah.^[26] Pernyataan tersebut memperkuat anggapan bahwa keseimbangan antara durasi iskemia dan reperfusi merupakan faktor penting dalam menentukan sejauh mana jaringan dapat bertahan terhadap stres oksidatif.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Penilaian histopatologi ginjal hanya mencakup glomerulus dan tubulus yang dilakukan oleh satu penilai tanpa pembutakan, sehingga potensi bias penilaian tidak dapat sepenuhnya dieliminasi. Sebagai tindak lanjut, penelitian selanjutnya disarankan melakukan analisis histopatologi yang lebih komprehensif dengan menilai seluruh komponen skor EGTI, serta menerapkan pembutakan penilai dan melibatkan lebih dari satu penilai untuk meningkatkan validitas hasil dalam menjelaskan efek interval reperfusi terhadap cedera ginjal.

SIMPULAN

Interval reperfusi terbukti dapat menurunkan kadar MDA ginjal tanpa dipengaruhi oleh durasi interval. Namun, interval reperfusi tidak mampu mengurangi derajat kerusakan histopatologis pada glomerulus dan tubulus. Penelitian selanjutnya dengan cakupan analisis yang lebih komprehensif terhadap parameter kerusakan ginjal diperlukan untuk menjelaskan efek interval reperfusi terhadap cedera ginjal.

CONFLICT OF INTEREST

None.

ACKNOWLEDGEMENT

None.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Fragility fractures [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2025 Jan 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/fragility-fractures>
2. GBD 2019 Fracture Collaborators. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Healthy Longev.* 2021;2(9):580–92. [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00172-0](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00172-0)
3. Taufik A, Wiweko A, Yudhanto D, Wardoyo EH, Habib P, Rizki M, Rosyidi RM. Bacterial infection and antibiotic resistance pattern in open fracture cases in Indonesia. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;76:103510. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103510>
4. Holcomb JB, Dorlac WC, Drew BG, Butler FK, Gurney JM, Montgomery HR, et al. Rethinking limb tourniquet conversion in the prehospital environment. *J Trauma Acute Care Surg.* 2023;95(6):54–60. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004134>
5. Farhan-Alanie MM, Dhaif F, Trompeter A, Underwood M, Yeung J, Parsons N, et al. The risks associated with tourniquet use in lower limb trauma surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021;31(5):967–79. <https://doi.org/10.1007/s00590-021-02957-7>
6. Wijanarko B, Sumartono C, Wirabuana B, Hardiono, Semedi BP, Airlangga PS. Effects of tourniquet inflation on blood pressure, mean arterial pressure, and pulse rate during the maintenance of anesthesia using a combination of dexmedetomidine and isoflurane for patients undergoing lower extremity surgery. *Bali Med J.* 2023;12(1):1033–40. <https://doi.org/10.15562/bmj.v12i1.4244>
7. Rowe CJ, Walsh SA, Dragon AH, Rhodes AM, Pak OL, Ronzier E, et al. Tourniquet-induced ischemia creates increased risk of organ dysfunction and mortality following delayed limb amputation. *Injury.* 2023;54(6):1792–803. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2023.02.047>
8. Huwae TECJ, Santoso ARB, Kesuma W, Sujuti H, Ratnawati R, Sukmajaya WP, et al. Reperfusion interval as a prevention of lung injury due to limb ischemia-reperfusion after application of tourniquet in murine experimental study. *Indian J Orthop.* 2020;54(5):704–10. <https://doi.org/10.1007/s43465-020-00100-y>
9. Packialakshmi B, Stewart IJ, Burmeister DM, Feng Y, McDaniel DP, Chung KK, et al. Tourniquet-induced lower limb ischemia/reperfusion reduces mitochondrial function by decreasing mitochondrial biogenesis in acute kidney injury in mice. *Physiol Rep.* 2022;10(3):1–15. <https://doi.org/10.14814/phy2.15181>
10. Widanto A, Rachman MF. Effect of interval tourniquet use on MDA levels and liver histopathological damage in the management of long bone fractures. *Teikyo Med J.* 2021;44(4):927–39.
11. Moenadjat Y, Ramdhani A, Jeo WS, Suharto W, Werdhani RA. Effect of reperfusion injury from distant ischemia to small intestine. *Med J Indones.* 2019;28(1):8–13. <https://doi.org/10.13181/mji.v28i1.1468>
12. Cowled P, Fitridge R. Pathophysiology of reperfusion injury. In: Fitridge R, Thompson M, editors. Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists. Adelaide: University of Adelaide Press; 2011.
13. Kao MC, Chung CY, Chang YY, Lin CK, Sheu JR, Huang CJ. Salutary effects of cepharanthine against skeletal muscle and kidney injuries following limb ischemia/reperfusion. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:504061. <https://doi.org/10.1155/2015/504061>
14. Foster AD, Vicente D, Sexton JJ, Johnston L, Clark N, Leonhardt C, et al. Administration of FTY720 during tourniquet-induced limb ischemia reperfusion injury attenuates systemic inflammation. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:4594035. <https://doi.org/10.1155/2017/4594035>
15. Dong W, Yu P, Zhang T, Zhu C, Qi J, Liang J. Adrenomedullin serves a role in the humoral pathway of delayed remote ischemic preconditioning via a hypoxia-inducible factor-1 α -associated mechanism. *Mol Med Rep.* 2018;17(4):4547–53. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8450>
16. Noori S. An overview of oxidative stress and antioxidant defensive system. *J Clin Cell Immunol.* 2012;1(8):1–9. <https://doi.org/10.4172/scientificreports.413>
17. Kezic A, Spasojevic I, Lezaic V, Bajcetic M. Mitochondria-targeted antioxidants: future perspectives in kidney ischemia reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:2950503. <https://doi.org/10.1155/2016/2950503>
18. Akıncı-Uysal Ç, Temiz-Reşitoğlu M, Güden DS, Senol ŞP, Vezir Ö, Sucu N, Tunçtan B, et al. Inhibition of mTOR protects against skeletal muscle and kidney injury following hindlimb ischemia-reperfusion in rats by regulating MEK1/ERK1/2 activity. *Cukurova Med J.* 2022;47(1):219–32. <https://doi.org/10.17826/cumj.1021518>
19. Murata I, Sugai T, Murakawa Y, Miyamoto Y, Kobayashi J, Inoue Y, Kanamoto I. Salvianolic acid B improves the survival rate, acute kidney dysfunction, inflammation and NETosis-mediated antibacterial action in a crush syndrome rat model. *Exp Ther Med.* 2022;23(320):1–14. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11249>
20. Khalid U, Pino-Chavez G, Nesargikar P, Jenkins RH, Bowen T, Fraser DJ, et al. Kidney ischaemia reperfusion injury in the rat: the EGTI scoring system as a valid and reliable tool for histological assessment. *J Histo Histopathol.* 2016;3(1):1–7. <https://doi.org/10.7243/2055-091x-3-1>
21. De Rosa S, Villa G, Inaba K, Samoni S, Ronco C. Acute renal replacement therapy in patients

- with major extremity injuries. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(6):747–55.
<https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12474-6>
22. Tao Z, Zhang Y, Kong E, Wei H, Li M, Sun S, *et al.* Renoprotective effects of remote ischemic preconditioning on acute kidney injury induced by repeated tourniquet application in patients undergoing extremity surgery. *Front Med.* 2024;11:1–8.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1477099>
 23. Brännström A, Hultström M, Gustavsson J, Aurfan Z, Günther M. Intermittent thoracic resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta improves renal function compared to 60 min continuous application after porcine class III hemorrhage. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023;49:1303–13.
<https://doi.org/10.1007/s00068-022-02189-2>
 24. Spreadborough PJ, Strong AL, Mares J, Levi B, Davis TA. Tourniquet use following blast-associated complex lower limb injury and traumatic amputation promotes end organ dysfunction and amplified heterotopic ossification formation. *J Orthop Surg Res.* 2022;17(422):1–15.
<https://doi.org/10.1186/s13018-022-03321-z>
 25. Özbudak E, Ceyla Eraldemir F, Arıkan AA, Şahin D, Maral Kır H, Kurt T, *et al.* An evaluation of rivaroxaban and clopidogrel in a rat lower extremity ischemia-reperfusion model: An experimental study. *Turk Gogus Kalp Dama.* 2019;27(4):513–20.
<https://doi.org/10.5606/tgkdc.dergisi.2019.18061>
 26. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/reperfusion. *Compr Physiol.* 2017;7(1):113–70.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c160006>
 27. Sari FT, Arfian N, Sari DCR. Effect of kidney ischemia/reperfusion injury on proliferation, apoptosis, and cellular senescence in acute kidney injury in mice. *Med J Malaysia.* 2020;75(Suppl 1):19–22.
<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000097770.66965.2A>
 28. Dase J, Rasyid H, Masadah R, Cangara MH, Bukhari A, Dwiyantri R, Hatta M. Analysis of mRNA and protein kidney injury molecule-1 (KIM-1) expression in a kidney model during the initiation phase of ischemia reperfusion injury. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;75:103373.
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103373>

Artikel Penelitian

Perbedaan Profil Mikrobiota Usus pada Kasus *Hirschsprung*, *Hirschsprung-Associated Enterocolitis*, dan *Non-hirschsprung* *Differences in Intestinal Microbiota Profiles in Hirschsprung, Hirschsprung-Associated Enterocolitis, and Non-hirschsprung Cases*

Lulik Inggawati¹, Oei Thomas Sanjaya Wibowo², Dewi Santosaningsih³, Harun Al Rasyid⁴, Happy Kurnia Permatasari⁵, Wisnu Barlianto⁶, Respati Suryanto Dradjat⁷

¹ Divisi Bedah Anak, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

² Departemen Bedah Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Indonesia

³ Departemen Mikrobiologi Klinis, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

⁴ Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Indonesia

⁵ Ilmu Biokimia dan Biomolekuler, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Indonesia

⁶ Departemen Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Indonesia

⁷ Departemen Ortopedi dan Traumatologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur

Diterima 13 November 2026; direvisi 18 Desember 2026; publikasi 29 Oktober 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Korespondensi:

Lulik Inggawati, Divisi Bedah Anak, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Email:

matahari63@ub.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Diperkirakan setiap tahun terdapat sekitar 939 bayi lahir dengan penyakit *Hirschsprung* (PH). *Hirschsprung-Associated Enterocolitis* (HAEC) merupakan komplikasi penyakit *Hirschsprung* yang menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas tertinggi. Komposisi abnormal mikroorganisme usus merupakan salah satu faktor risiko terjadinya HAEC.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan rasio *Clostridium spp.*, *Escherichia coli*, serta profil filum mikrobiota usus pada kasus PH, HAEC, dan non-PH.

Metode: Penelitian *cross-sectional* ini melibatkan tiga kelompok, yaitu PH, HAEC, dan non-PH, masing-masing terdiri dari 6 pasien. Rasio bakteri *Clostridium spp.* dan *Escherichia coli* ditentukan dengan kultur fekes. Profil mikrobiota usus dianalisis menggunakan 16S rRNA sequencing. Analisis rasio komposisi mikrobiota usus dilakukan dengan perangkat lunak IBM SPSS 22.0 (Armonk, NY, USA).

Hasil: Diperoleh hasil yang signifikan pada persentase rasio *Escherichia coli/Clostridium spp.* di antara ketiga kelompok dengan nilai $p=0,017$. Pada perbandingan antarfilum, hanya Bacteroidetes yang menunjukkan perbedaan signifikan ($p=0,010$), sedangkan Actinobacteria, Firmicutes, dan Proteobacteria tidak ada perbedaan bermakna dengan masing-masing nilai $p=0,948$, $0,081$, dan $0,207$.

Kesimpulan: Perbedaan signifikan pada rasio *Escherichia coli/Clostridium spp.* dan filum Bacteroidetes antarkelompok mencerminkan adanya disbiosis mikrobiota usus yang berkaitan dengan HAEC.

Kata Kunci: Enterokolitis; *hirschsprung*; mikrobiota.

ABSTRACT

Background: It is estimated that approximately 939 babies are born each year with *Hirschsprung* disease. *Hirschsprung-Associated Enterocolitis* (HAEC) is a complication of HSCR and represents the leading cause of morbidity and mortality in these patients. An abnormal composition of intestinal microorganisms is one of the risk factors for the development of HAEC.

Aim: This study aims to determine the differences in the ratios of *Clostridium spp.* and *Escherichia coli*, as well as the intestinal microbiota phylum profiles, among HSCR, HAEC, and non-HSCR cases.



Methods: This cross-sectional study involved three groups, namely HSCR, HAEC, and non-HSCR, with six patients in each group. The ratio between *Clostridium* spp. and *Escherichia coli* was determined using stool culture. The intestinal microbiota profiles were analyzed through 16S rRNA sequencing. The composition ratios of gut microbiota were statistically analyzed using IBM SPSS version 22.0 (Armonk, NY, USA).

Results: A significant difference was found in the ratio of *Escherichia coli*/*Clostridium* spp. among the three groups ($p= 0.017$). Among the phyla, only Bacteroidetes showed a significant difference ($p= 0.010$), while Actinobacteria, Firmicutes, and Proteobacteria did not differ significantly, with p -values of 0.948, 0.081, and 0.207, respectively.

Conclusion: Significant differences in the *Escherichia coli*/*Clostridium* spp. ratio and the phylum Bacteroidetes among study groups reflect gut microbiota dysbiosis associated with HAEC.

Keywords: Enterocolitis; hirschsprung; microbiota.

PENDAHULUAN

Penyakit Hirschsprung (PH) adalah kelainan bawaan pada sistem saraf enterik yang ditandai dengan tidak adanya sel ganglion pada pleksus myenterik dan submukosa usus. Kelainan pada sistem saraf enterik menyebabkan obstruksi mekanik akibat kegagalan relaksasi selama proses peristaltik.^[1] Jangkauan insiden PH dilaporkan bervariasi antara 1 dari 2.000 hingga 1 dari 12.000 kelahiran hidup. Kementerian Kesehatan memperkirakan kasus PH di Indonesia sekitar 1:5.000 kelahiran hidup.^[2] Berdasarkan jumlah penduduk Indonesia tahun 2023 sebesar 275 juta jiwa dan angka kelahiran hidup sebanyak 17,07 per 1.000 penduduk, diperkirakan terdapat sekitar 939 kasus PH setiap tahunnya. Angka ini menunjukkan bahwa insiden PH di Indonesia (3,1 kasus per 10.000 kelahiran hidup) lebih tinggi dibandingkan dengan negara lain, yaitu 1,5 di Eropa, 2,1 di Afrika, dan 2,8 di Asia.^[3-6]

Hirschsprung-Associated Enterocolitis (HAEC) merupakan komplikasi PH yang menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas tertinggi.^[7] HAEC dilaporkan terjadi pada 6–60% pasien PH sebelum operasi dan 25–42% setelah operasi.^[8-9] Komplikasi ini muncul pada setiap tahap kehidupan dan tidak sepenuhnya dapat dicegah oleh tindakan operatif, termasuk operasi definitif pengangkatan segmen aganglion.^[8-11]

Patogenesis HAEC hingga saat ini belum sepenuhnya dipahami. Beberapa teori yang dianut meliputi dismotilitas sistem saraf enterik, disbiosis mikrobiota, gangguan fungsi barier usus, serta kelainan respons imun mukosa.^[12, 8-9] Gangguan motilitas pada sistem saraf enterik (ENS) menyebabkan stasis dan disbiosis mikrobiota, yang kemudian memperlemah fungsi barier usus dan memicu respons inflamasi mukosa.^[8]

Mikrobiota usus terdiri dari berbagai spesies termasuk bakteri, jamur, dan virus.

Pada kondisi normal, Firmicutes dan Bacteroidetes mendominasi hingga 90% dari total mikrobiota usus, diikuti oleh beberapa filum lain seperti Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, dan Verrucomicrobia.^[13] Fungsi mikrobiota usus adalah menjaga integritas barier epitel, mengatur respons imun, dan mendukung proses fisiologis inang.^[14-15] Terjadinya disbiosis yang ditandai dengan penurunan keanekaragaman spesies dan peningkatan patobion dapat memicu gangguan fungsi barier dan peradangan kronis.^[8]

Mikrobiota pada pasien PH ditemukan belum *mature* dan didominasi oleh Enterobacteria dan Bacilli.^[16] Pada kasus HAEC berulang, ditemukan ekspansi Proteobacteria yang menghasilkan lipopolisakarida proinflamasi.^[17] Disbiosis mikrobiota juga berhubungan dengan disregulasi sistem imun mukosa melalui aktivasi berlebih dari reseptor *Toll-Like Receptor 2* (TLR2) dan *Toll-Like Receptor 4* (TLR4) yang mengenali komponen mikroba seperti *Polysaccharide A* (PSA) dan *Lipopolysaccharide* (LPS).^[18]

Berdasarkan uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa peran mikrobiota usus sangat krusial dalam patogenesis HAEC, terutama melalui mekanisme disbiosis dan gangguan interaksi imun-mukosa. Pemahaman mengenai keseimbangan mikrobiota penting untuk pengembangan strategi pencegahan serta terapi berbasis mikrobiota. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan rasio *Clostridium spp.* sebagai representasi dari filum Firmicutes dan *Escherichia coli* sebagai representasi dari filum Proteobacteria, serta menelaah profil filum mikrobiota usus pada pasien PH, HAEC, dan non-PH. Kajian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah dalam upaya mengurangi kejadian HAEC melalui pendekatan mikrobiologis, terutama dengan menyoroti rasio bakteri pada kasus PH, HAEC, dan non-PH.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* yang dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia, pada Januari–Juni 2023. Subjek penelitian terdiri dari tiga kelompok, yaitu pasien Hirschsprung (PH), Hirschsprung-associated enterocolitis (HAEC), dan non-PH, masing-masing berjumlah 6 bayi berusia 1 hari hingga 1 tahun. Kriteria eksklusi meliputi pasien bedah anak tanpa gejala PH, pasien yang telah menerima terapi antibiotik sebelum pengambilan sampel, serta pasien PH atau HAEC rawat jalan. Penelitian ini menggunakan teknik total sampling. Jumlah sampel terbatas karena hanya pasien yang bersedia dan memenuhi kriteria yang dapat ikut serta dalam periode penelitian.

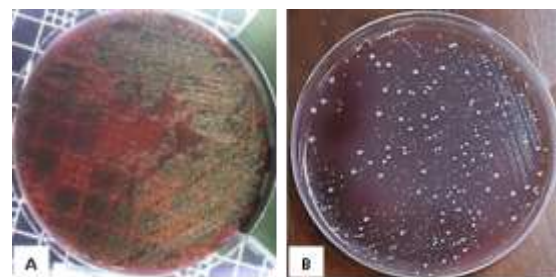
Sampel berupa feses yang tidak bercampur cairan dan tidak diambil dari popok, dikumpulkan menggunakan kateter urine dan spuit 50 mL, disimpan pada suhu 4°C tidak lebih dari 24 jam, dan dikirim dalam *cool box* ke Laboratorium Mikrobiologi RSUD Dr. Saiful Anwar untuk pemeriksaan lebih lanjut. Analisis mikrobiota usus dilakukan dengan mengukur rasio *Clostridium spp.* dan *Escherichia coli* melalui kultur feses, serta pemeriksaan 16S rRNA *sequencing* untuk menentukan komposisi bakteri.

Data dianalisis menggunakan uji one-way ANOVA dengan perangkat lunak IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Penelitian ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang (No. 400/246/K.3/102.7/2022), dengan persetujuan partisipasi diberikan secara verbal oleh orang tua atau wali sah peserta penelitian.

HASIL

Sebanyak 18 subjek penelitian dianalisis, dengan 6 bayi pada masing-masing kelompok PH, HAEC, dan non-PH. Mayoritas

subjek penelitian berjenis kelamin perempuan (61,11%) dan sebagian besar sampel feses diambil sebelum operasi (66,67%). Hasil perhitungan koloni (CFU/g) menunjukkan bahwa jumlah rata-rata *Escherichia coli* lebih tinggi pada kelompok PH ($3.001.966,667 \pm 3.747.763,046$) dibandingkan kelompok HAEC ($1.294.266,667 \pm 996.500,522$) dan non-PH ($1.612.583,333 \pm 787.322,069$). Sementara itu, jumlah rata-rata *Clostridium spp.* lebih tinggi pada kelompok HAEC ($133.833,333 \pm 297.920,804$) dibandingkan PH ($106.700 \pm 125.492,613$) dan non-PH ($13.183,333 \pm 15.238,812$). Hasil pertumbuhan koloni dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Pertumbuhan Koloni Mikrobiota. (A) *Escherichia coli*; (B) *Clostridium spp.*

Hasil uji perbandingan jumlah *Escherichia coli* dan *Clostridium spp.* antara kelompok PH, HAEC, dan non-PH tercantum pada Tabel 1. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada jumlah *Escherichia coli* ($p=0,989$) dan *Clostridium spp.* ($p=0,260$) antara ketiga kelompok tersebut. Meskipun demikian, rasio *Escherichia coli/Clostridium spp.* lebih dari 1 pada seluruh kelompok, menunjukkan bahwa jumlah *Escherichia coli* melebihi jumlah *Clostridium spp.* Rasio tersebut ditemukan berbeda secara signifikan antara ketiga kelompok ($p=0,017$), dengan rasio yang lebih tinggi pada kelompok non-PH dibandingkan dengan dua kelompok lainnya.

Pada kelompok PH, urutan bakteri yang paling banyak ditemukan adalah *Acinetobacter baumannii* (67,50%) dan *Enterococcus hirae* (27,23%). Berbeda dengan kelompok HAEC, bakteri yang paling dominan

adalah *Bacteroides uniformis* (38,09%) dan *Klebsiella pneumoniae* (24,47%). Sedangkan pada kelompok non-PH, bakteri yang paling banyak ditemukan secara berurutan adalah *Klebsiella pneumoniae* (78,72%) dan *Streptococcus lactarius* (18,05%). Profil lengkap mikrobiota dari masing-masing kelompok tercantum pada Tabel 2.

Perbandingan mikrobiota usus berdasarkan filum pada kelompok PH, HAEC,

dan non-PH tercantum pada Tabel 3. Ditemukan bahwa hanya filum Bacteroidetes yang memiliki perbedaan signifikan antarkelompok penelitian. Sementara itu, filum Actinobacteria, Firmicutes, dan Proteobacteria tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, dengan nilai p berturut-turut 0,948, 0,081, dan 0,207.

Tabel 1. Perbandingan Jumlah Koloni Bakteri antara Kelompok PH, HAEC, dan Non-PH

Bakteri	Median (min-max)			p-value
	PH	HAEC	Non-PH	
<i>Escherichia coli</i> (CFU/g)	1935000 (6800–1940000)	1930000 (7000–104960000)	1930000 (5500–1940000)	0,989
<i>Clostridium spp</i> (CFU/g)	0.00 (0,00–800000)	61300 (0,00–292000)	5550 (0,00 –36400)	0,260
% Rasio (<i>Escherichia coli</i> / <i>Clostridium</i>)	100 (69,39-100)	99,03 (234-100)	99,72 (98,15-100)	0,017

Tabel 2. Profil Mikrobiota

Filum	Spesies	PH	HAEC	Non-PH
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium longum</i>	0,09%	0,00%	0,00%
	<i>Rothia mucilaginosa</i>	0,00%	0,00%	0,26%
	<i>Collinsella aerofaciens</i>	0,00%	3,59%	0,00%
Firmicutes	<i>Staphylococcus schweitzeri</i>	0,00%	0,16%	0,00%
	<i>Enterococcus hirae</i>	27.23%	0,12%	0,00%
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,00%	0,03%	0,00%
	<i>Streptococcus lactarius</i>	0,25%	0,44%	18,05%
	<i>Streptococcus salivarius</i>	0,00%	0,32%	0,11%
	<i>Clostridium butyricum</i>	0,00%	0,07%	0,10%
	<i>Clostridium perfringens</i>	0,00%	0,00%	1,38%
	<i>Robinsoniella peoriensis</i>	0,00%	0,02%	0,00%
	<i>Clostridium difficile</i>	0,00%	0,80%	1,25%
	<i>Veillonella nakazawae</i>	0,00%	0,05%	0,07%
	<i>Bacteroides caccae</i>	0,00%	11,45%	0,00%
Bacteroidetes	<i>Bacteroides fragilis</i>	4,76%	0,00%	0,00%
	<i>Bacteroides humanifacis</i>	0,00%	0,02%	0,00%
	<i>Bacteroides uniformis</i>	0,00%	38,09%	0,00%
	<i>Bacteroides vulgatus</i>	0,00%	0,10%	0,00%
	<i>Bacteroides distasonis</i>	0,00%	4,18%	0,00%
	<i>Escherichia fergusonii</i>	0,00%	15,95%	0,04%
Proteobacteria	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,04%	24,47%	78,72%
	<i>Klebsiella variicola</i>	0,00%	0,06%	0,00%
	<i>Kalamiella piersonii</i>	0,00%	0,01%	0,00%
	<i>Morganella morganii</i>	0,00%	0,01%	0,00%
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	67,50%	0,00%	0,00%
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0,00%	0,04%	0,00%
	Lainnya	0,11%	0,01%	0,00%

Tabel 3. Perbandingan Filum Mikrobiota antara Kelompok PH, HAEC, dan Non-PH

Filum	Median (min-max)			p-value
	PH	HAEC	Non-PH	
Actinobacteria (CFU/g)	0,0 (0,0-1217,0)	2,0 (0,0-41,0)	0,0 (0,0-98,0)	0,948
Firmicutes (CFU/g)	31,5 (0,0-273,0)	0,0 (0,0-12339,0)	32,0 (90,0-6856,0)	0,081
Bacteroidetes (CFU/g)	727,5 (0,0-12930,0)	0,0 (0,0-2159,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,010
Proteobacteria (CFU/g)	13,0 (0,0-8306,0)	0,0 (0,0-30587,0)	0,0 (0,0-29900,0)	0,207

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini, tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada jumlah *Escherichia coli* dan *Clostridium spp.* antara kelompok penelitian. Namun demikian, rasio *Escherichia coli*/*Clostridium spp.* pada seluruh kelompok menunjukkan nilai lebih dari satu dan berbeda secara signifikan. Hal itu mengindikasikan dominasi relatif *Escherichia coli* dalam mikrobiota usus dengan rasio tertinggi ditemukan pada kelompok PH. *Escherichia coli* merupakan bakteri yang secara normal ditemukan di saluran pencernaan, terutama di usus.^[19] Pada pasien HAEC dan PH terjadi perubahan komposisi bakteri di saluran pencernaan, khususnya peningkatan jumlah *Escherichia coli*.^[20] Di sisi lain, *Clostridium spp.* juga merupakan bakteri normal dalam saluran pencernaan, namun jumlahnya relatif sedikit dibandingkan dengan bakteri lainnya.^[21] Dominasi *Escherichia coli* pada kelompok PH dalam penelitian ini dapat mencerminkan kondisi disbiosis awal, yang berpotensi berperan dalam menciptakan lingkungan usus yang rentan terhadap terjadinya enterokolitis. Sebaliknya, penurunan rasio *E. coli*/*Clostridium spp.* pada kelompok HAEC menunjukkan peningkatan relatif bakteri anaerob *Clostridium spp.* Kondisi ini mencerminkan lingkungan usus anaerob akibat stasis feces dan gangguan motilitas, yang diketahui berkontribusi terhadap inflamasi mukosa pada HAEC. Hal ini sejalan dengan studi yang me-

nyebutkan bahwa *Clostridium* dapat berperan dalam perkembangan HAEC dan PH.^[22]

Berdasarkan analisis kuantitatif pada tingkat filum, didapatkan perbedaan Bacteroidetes yang bermakna antar kelompok (CFU/g), dengan median tertinggi pada kelompok PH. Namun, pada tingkat spesies, kelompok HAEC menunjukkan keberadaan beberapa spesies dari filum Bacteroidetes. Temuan ini mengindikasikan bahwa HAEC ditandai oleh fragmentasi komunitas mikrobiota. Sejalan dengan temuan tersebut, sebuah studi menyebutkan keterlibatan Bacteroidetes sebagai patogen penyebab HAEC.^[9]

Selain itu, tidak ada perbedaan bermakna pada filum Actinobacteria, Firmicutes, dan Proteobacteria antara kelompok penelitian. Actinobacteria dan Firmicutes merupakan bagian dari flora normal saluran cerna yang berperan dalam pemeliharaan barier usus dan regulasi sistem imun,^[23,24] sedangkan Proteobacteria berperan dalam kolonisasi bakteri fakultatif anaerob dan modulasi lingkungan oksigen usus yang penting bagi fungsi saluran cerna.^[25] Meskipun tidak terdapat perbedaan kuantitatif filum, analisis tingkat spesies menunjukkan variasi komposisi mikrobiota antarkelompok. Secara keseluruhan, kelompok HAEC cenderung menunjukkan komunitas mikrobiota yang lebih heterogen tanpa dominasi filum yang stabil, mencerminkan fragmentasi komunitas mikrobiota. Kondisi inflamasi dan gangguan motilitas usus pada HAEC

diduga menciptakan lingkungan yang tidak mendukung keseimbangan mikrobiota, sehingga berkontribusi terhadap disbiosis kompleks. Temuan ini konsisten dengan laporan sebelumnya yang menyebutkan keterlibatan berbagai filum dan spesies bakteri dalam patogenesis HAEC, meskipun perubahan kuantitatif filum tidak selalu konsisten.^[20,25]

Perbedaan profil mikrobiota usus dapat terjadi karena beberapa faktor sebagaimana dijelaskan pada penelitian-penelitian sebelumnya. Proses kolonisasi mikrobiota usus dimulai sejak dalam kandungan oleh mikrobiota yang terdapat dalam cairan amnion dan plasenta.^[26] Sebuah penelitian sebelumnya menyatakan bahwa metode persalinan memengaruhi perkembangan mikrobiota usus pada awal kehidupan. Bayi yang lahir secara normal memiliki mikrobiota usus yang didominasi oleh *Lactobacillus* dan *Prevotella* yang berasal dari mikrobiota vagina ibu, sedangkan bayi yang lahir melalui operasi sesar memperoleh mikrobiota dari kulit ibu, sehingga didominasi oleh *Streptococcus*, *Corynebacterium*, dan *Propionibacterium*.^[27] Komposisi susu (ASI maupun susu formula) juga memengaruhi pembentukan awal mikrobiota usus.^[28] Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pada bayi yang mengonsumsi ASI, spesies yang mendominasi mikrobiota usus adalah *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. ASI sendiri mengandung oligosakarida yang mudah diuraikan oleh spesies tersebut, menghasilkan peningkatan asam lemak rantai pendek yang berperan dalam mengarahkan sistem imun untuk meningkatkan ekspresi imunoglobulin G. Sementara itu, pada bayi yang mengonsumsi susu formula, didominasi *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*, *Clostridia*, dan *Streptococcus*.^[29] Mikrobiota primer yang diperoleh selama masa bayi dapat berperan penting dalam pembentukan kekebalan awal selama masa pertumbuhan bayi, sehingga komposisi mikrobiota primer

pada periode ini sangat penting untuk melindungi bayi dari penyakit yang berkaitan dengan lemahnya sistem imun.^[28] Penelitian sebelumnya juga membandingkan populasi mikrobiota usus dan respons imun mukosa antara bayi yang diberi ASI dan susu formula, dan ditemukan bahwa pemberian ASI menghasilkan populasi yang lebih stabil serta respons imun mukosa yang lebih baik.^[30]

Faktor lain yang dapat memengaruhi perbedaan profil mikrobiota usus adalah penggunaan antibiotik. Penggunaan antibiotik diibaratkan seperti pedang bermata dua: di satu sisi dapat menghancurkan mikroba patogen, namun di sisi lain juga dapat memusnahkan mikroba menguntungkan secara tidak selektif, sehingga menyebabkan hilangnya mikrobiota usus atau yang disebut dengan disbiosis serta memungkinkan pertumbuhan mikroba yang tidak diinginkan.^[31]

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah jumlah subjek relatif sedikit sehingga dapat memengaruhi kekuatan statistik dalam deteksi perbedaan antarkelompok serta membatasi generalisasi hasil. Selain itu, faktor-faktor yang dapat memengaruhi profil mikrobiota usus pada pasien tidak dapat dikendalikan sepenuhnya oleh peneliti. Oleh karena itu, hasil penelitian ini perlu diinterpretasikan secara hati-hati dan dipandang sebagai temuan eksploratif yang memerlukan konfirmasi melalui studi dengan ukuran sampel yang lebih besar di masa mendatang.

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada rasio *Escherichia coli/Clostridium spp.* antarkelompok penelitian, yang mencerminkan ketidakseimbangan mikrobiota usus pada tingkat bakteri tertentu. Selain itu, ditemukan perbedaan bermakna pada filum Bacteroidetes. Secara keseluruhan, temuan ini mengindikasikan bahwa disbiosis pada HAEC tampak pada perubahan rasio bakteri

spesifik dan filum tertentu, bukan sebagai perubahan menyeluruh pada seluruh filum mikrobiota usus.

CONFLICT OF INTEREST

None.

ACKNOWLEDGEMENT

None.

DAFTAR PUSTAKA

1. Heuckeroth RO. Hirschsprung disease-Integrating basic science and clinical medicine to improve outcomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(3):152-67. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.149>
2. Kemenkes. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana penyakit Hirschsprung. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017.
3. Amiel J, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, Pelet A, Arnold S, *et al*. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet*. 2008;45(1):1-14. <https://doi.org/10.1136/jmg.2007.053959>
4. Tam PKH, Tang CSM, Garcia-Barcelo MM. Genetic of Hirschsprung's Disease. In: Puri P, editor. *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. 4th ed. Cham: Springer; 2019. p.121-31. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-15647-3>
5. Gunadi, Karina SM, Dwihantoro A. Outcomes in patients with Hirschsprung disease following definitive surgery. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):1-5. <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3751-5>
6. Gunadi, Kalim AS, Marcellus, Budi NYP, Iskandar K. The impact of NRG1 expressions and methylation on multifactorial Hirschsprung disease. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):1-5. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03287-1>
7. Puri P, Höllwarth M. Pediatric Surgery: Diagnosis and Management. 1st ed. Berlin: Springer; 2009. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-69560-8>
8. Lewit RA, Kuruvilla KP, Fu M, Gosain A. Current understanding of Hirschsprung-associated enterocolitis: Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Surg*. 2022;31(2):151162. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2022.151162>
9. Li S, Zhang Y, Li K, Liu Y, Chi S, Wang Y, *et al*. Update on the Pathogenesis of the Hirschsprung-Associated Enterocolitis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4602. <https://doi.org/10.3390/ijms24054602>
10. Langer JJ. Hirschsprung disease. In: St. Peter SD, editor. *Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p.557-76.
11. Parahita IG, Makhmudi A, Gunadi. Comparison of Hirschsprung-associated enterocolitis following Soave and Duhamel procedures. *J Pediatr Surg*. 2018;53(7):1351-4. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.07.010>
12. Veras LV, Gosain A. Hirschsprung-Associated Enterocolitis. In: Puri P, editor. *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. 4th ed. Cham: Springer; 2019. p.209-23. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-15647-3>
13. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, *et al*. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):4. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
14. Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;11(5):1463-82. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.007>
15. Boyapati RK, Dorward DA, Tamborska A, Kalla R, Ventham NT, Doherty MK, *et al*. Mitochondrial DNA is a pro-inflammatory damage-associated molecular pattern released during active IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(10):2113-22. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy095>
16. O'Donnell AM, Montedonico S, Puri P. Pathophysiology of Hirschsprung's Disease. In: Puri P, editor. *Hirschsprung's Disease and Allied Disorders*. 4th ed. Cham: Springer; 2019. p.153-66. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-15647-3>
17. Neuvonen MI, Korpela K, Kyrklund K, Salonen A, de Vos W, Rintala RJ, *et al*. Intestinal microbiota in Hirschsprung disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(5):594-600. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001999>
18. Yue B, Luo X, Yu Z, Mani S, Wang Z, Dou W. Inflammatory bowel disease: A potential result from the collusion between gut microbiota and mucosal immune system. *Microorganisms*. 2019;7(10):440. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7100440>
19. Martinson JNV, Walk ST. Escherichia coli residency in the gut of healthy human adults. *EcoSal Plus*. 2020;9(1):1-27. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.ESP-0003-2019>
20. Chantakhov S, Khorana J, Tepmalai K, Boonchooduang N, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Alterations of gut bacteria in Hirschsprung disease and Hirschsprung-associated enterocolitis. *Microorganisms*. 2021;9(11):2241. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112241>
21. Bien J, Palagani V, Bozko P. The intestinal microbiota dysbiosis and Clostridium difficile infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? *Ther Adv Gastroenterol*. 2013;6(1):53-90. <https://doi.org/10.1177/1756283X12454590>
22. Jiao CL, Chen XY, Feng JX. Novel insights into the pathogenesis of Hirschsprung's-associated enterocolitis. *Chin Med J*. 2016;129(12):1491-7. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.183433>

23. Sharma S, Hashmi MF, Valentino DJ. Actinomy-
cosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island
(FL): StatPearls Publishing; 2023.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482151/>
24. Abu-Sbeih H, Wang Y. Gut microbiome and im-
mune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis.
Dig Dis Sci. 2020;65(3):797-9.
<https://doi.org/10.1007/s10620-020-06103-x>
25. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: mi-
crobial signature of dysbiosis in gut microbiota.
Trends Biotechnol. 2015;33(9):496-503.
<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.06.011>
26. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E,
Salminen S. Human gut colonisation may be in-
itiated in utero by distinct microbial communi-
ties in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*.
2016;6:23129.
<https://doi.org/10.1038/srep23129>
27. Wang K, Xia X, Sun L, Wang H, Li Q, Yang Z, *et al*.
Microbial diversity and correlation between
breast milk and the infant gut. *Foods*.
2023;12(9):1740.
<https://doi.org/10.3390/foods12091740>
28. Groer MW, Luciano AA, Dishaw LJ, Ashmeade
TL, Miller E, Gilbert JA. Development of the pre-
term infant gut microbiome: a research prior-
ity. *Microbiome*. 2014;2:38.
<https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-38>
29. Notarbartolo V, Giuffrè M, Montante C, Corsello
G, Carta M. Composition of human breast milk
microbiota and its role in children's health. *Pe-
diatr Gastroenterol Hepatol Nutr*.
2022;25(3):194-210.
<https://doi.org/10.5223/pghn.2022.25.3.194>
30. Ma J, Li Z, Zhang W, Zhang C, Zhang Y, Mei H, *et al*.
Comparison of gut microbiota in exclusively
breast-fed and formula-fed babies: a study of 91
term infants. *Sci Rep*. 2020;10(1):15792.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-72635-x>
31. Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as
the motor of multiple organ dysfunction in crit-
ical illness. *Crit Care Clin*. 2016;32(2):203-12.
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2015.11.004>



Artikel Penelitian

Karakteristik Derajat Lesi *White Matter* dan Usia pada Pasien Stroke Iskemik Lakunar Berdasarkan *Magnetic Resonance Imaging*
Characteristics of White Matter Lesion Severity and Age in Patients with Lacunar Ischemic Stroke Diagnosed by Magnetic Resonance Imaging

Syafiq Ariza Amourisva¹, Yuyun Yueniwati¹, Achmad Bayhaqi Nasir Aslam¹

¹Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia.

Diterima 4 Desember 2025; direvisi 14 Januari 2026; publikasi 29 Oktober 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Korespondensi:

Syafiq Ariza Amourisva,
Departemen Radiologi, Fakultas
Kedokteran Universitas Brawijaya,
Malang, Jawa Timur, Indonesia.

Email:

syafiq.ariz@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Stroke iskemik lakunar merupakan manifestasi *small vessel disease* (SVD) yang ditandai oleh infark kecil pada jaringan subkortikal akibat oklusi arteri perforan. *White Matter Hyperintensities* (WMH) merupakan temuan pencitraan yang mencerminkan perubahan degeneratif akibat iskemia kronik dan dapat dinilai menggunakan skala Fazekas.

Tujuan: Mengetahui korelasi antara usia dan derajat Fazekas pada pasien stroke iskemik lakunar berdasarkan MRI di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Metode: Penelitian analitik observasional retrospektif dilakukan menggunakan data rekam medis dan MRI kepala pasien stroke iskemik lakunar periode Januari 2023–Januari 2024. Interpretasi MRI dilakukan oleh dua dokter spesialis radiologi, dengan kesepakatan antarpenilai dinilai menggunakan uji Kappa. Hubungan usia dan derajat WMH dianalisis menggunakan uji Spearman.

Hasil: Sebanyak 59 pasien diikutsertakan, terdiri atas 1 pasien (1,7%) berusia 18–40 tahun, 27 pasien (45,8%) berusia 41–60 tahun, dan 31 pasien (52,5%) berusia >60 tahun. Seluruh pasien berusia 18–40 tahun memiliki Fazekas I. Pada kelompok 41–60 tahun, 10 pasien (37%) memiliki Fazekas I, 14 (51,9%) Fazekas II, dan 3 (11,1%) Fazekas III. Pada kelompok >60 tahun, masing-masing 4 pasien (12,9%) memiliki Fazekas I dan III, sedangkan 23 (74,2%) memiliki Fazekas II. Uji Spearman menunjukkan hubungan signifikan dengan korelasi positif lemah ($r = 0,269$; $p = 0,039$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan positif yang signifikan antara usia dan derajat keparahan WMH pada pasien stroke iskemik lakunar.

Kata Kunci: Lesi white matter; stroke iskemik; usia; magnetic resonance imaging

ABSTRACT

Introduction: Lacunar ischemic stroke is a manifestation of *small vessel disease* (SVD), characterized by small subcortical infarctions caused by perforating artery occlusion. *White Matter Hyperintensities* (WMH) are imaging findings that reflect degenerative changes due to chronic ischemia and can be assessed using the Fazekas scale.

Objective: To determine the correlation between age and Fazekas grade in patients with lacunar ischemic stroke based on MRI findings at Dr. Saiful Anwar Regional General Hospital, Malang.

Methods: This retrospective observational analytical study used medical records and brain MRI data from patients with lacunar ischemic stroke between January 2023 and January 2024. MRI scans were interpreted by two radiologists, and inter-rater agreement was assessed using the Kappa test. The correlation between age and WMH severity was analyzed using Spearman's rank correlation test.

Results: A total of 59 patients were included: 1 (1.7%) aged 18–40 years, 27 (45.8%) aged 41–60 years, and 31 (52.5%) aged over 60 years. All patients aged 18–40 years



had Fazekas grade I. Among those aged 41–60 years, 10 (37%) had grade I, 14 (51.9%) grade II, and 3 (11.1%) grade III. Among patients aged over 60 years, 4 (12.9%) had grade I, 23 (74.2%) grade II, and 4 (12.9%) grade III. Spearman's test showed a significant, weak positive correlation between age and WMH severity ($r = 0.269$; $p = 0.039$).

Conclusion: Age is significantly associated with WMH severity in patients with lacunar ischemic stroke.

Keywords: White matter hyperintensities; ischemic lacunar stroke; age; magnetic resonance imaging

PENDAHULUAN

Stroke adalah defisit neurologis akibat gangguan aliran darah ke otak.^[1] Menurut World Stroke Organization, terdapat lebih dari 12,2 juta kasus stroke baru setiap tahunnya di seluruh dunia, dan satu dari empat orang berusia di atas 25 tahun akan mengalami stroke seumur hidupnya.^[2] Secara global, stroke merupakan penyebab kematian terbesar kedua dengan kontribusi 11,6% dari seluruh kematian pada tahun 2019. Risiko seumur hidup untuk semua jenis stroke pada individu di atas 25 tahun mencapai 24,9%, dengan risiko khusus untuk stroke iskemik sebesar 18,3%.^[3] Stroke menjadi masalah serius di negara berpenghasilan menengah ke bawah, termasuk Indonesia. WHO memprediksi pada tahun 2030 stroke akan menjadi salah satu penyebab utama kematian bersama penyakit jantung iskemik, PPOK, dan pneumonia.^[4] Selain menimbulkan kecacatan jangka panjang, stroke juga berdampak pada beban ekonomi dan sosial, termasuk isolasi sosial dan depresi.^[5]

Berdasarkan penyebabnya, stroke dibagi menjadi iskemik dan hemoragik. Stroke iskemik umumnya disebabkan oleh trombotik atau aterosklerosis ($\pm 50\%$), emboli ($\pm 25\%$), dan oklusi arteri kecil ($\pm 25\%$), sedangkan stroke hemoragik disebabkan oleh ruptur pembuluh darah atau aneurisma.^[1] Stroke iskemik merupakan tipe terbanyak, mencakup sekitar 62,4% kasus global pada tahun 2019.^[3] Infark lakunar, sebagai salah satu bentuk stroke iskemik, menyumbang 20–30% kasus dan terjadi akibat oklusi arteri kecil dengan diameter ≤ 15 mm.^[6]

Infark lakunar asimtomatik sering ditemukan secara insidental pada MRI otak dengan prevalensi sekitar 7%, meningkat hingga 25–30% pada usia >70 tahun.^[6] Salah satu temuan radiologis yang sering menyertai stroke lakunar adalah *White Matter Hyperintensities* (WMH), yang

berhubungan dengan peningkatan risiko stroke dan demensia.^[7] Baik WMH maupun infark lakunar termasuk dalam spektrum *small vessel disease* (SVD), yang berkaitan dengan degenerasi vaskular dan inflamasi kronis. WMH derajat berat berhubungan dengan risiko stroke berulang, gangguan kognitif, dan disabilitas fungsional pada lansia.^[8]

WMH ditandai oleh peningkatan sinyal hiperintensitas pada pencitraan MRI sekuens *T2-weighted image* (T2WI) dan *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR).^[9] Penilaian keparahan WMH dilakukan menggunakan skala Fazekas berdasarkan citra FLAIR dan T2WI. Skala ini terdiri dari empat derajat (0–3): grade 0 tanpa lesi, grade 1 menunjukkan lesi periventrikular halus atau fokus kecil di *deep white matter*, grade 2 menggambarkan halo periventrikular dan konvergensi lesi subkortikal, sedangkan grade 3 menunjukkan leukoaraiosis berat yang konfluen hingga *deep white matter* subkortikal.^[10] Baik WMH maupun infark lakunar memiliki faktor risiko serupa, terutama usia dan hipertensi, sehingga keduanya sering muncul bersamaan. Volume WMH yang besar berhubungan dengan gangguan kognitif, demensia, gangguan berjalan, dan depresi. Meskipun sebagian besar infark lakunar bersifat asimtomatik, keduanya diyakini berkontribusi terhadap penurunan fungsi kognitif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa progresivitas WMH berhubungan signifikan dengan munculnya infark lakunar dan dapat menjadi indikator independen terjadinya kondisi tersebut.^[8]

Penelitian mengenai hubungan antara usia dan derajat keparahan WMH pada pasien stroke iskemik lakunar masih terbatas di Indonesia. Sebagian besar penelitian hanya menilai hubungan WMH dengan faktor risiko vaskular secara umum. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui insidensi antara derajat keparahan WMH dengan usia pada pasien

stroke iskemik lakunar di RSUD Dr. Saiful Anwar tahun 2023–2024.

METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian analitik observasional dengan rancangan penelitian *cross-sectional* yang menggunakan data rekam medis dan hasil MRI untuk menilai hubungan antara usia dan derajat keparahan *White Matter Hyperintensities* (WMH) pada pasien stroke iskemik lakunar di RSUD dr. Saiful Anwar Malang selama periode Januari 2023 hingga Januari 2024. Populasi penelitian mencakup seluruh pasien yang terdiagnosis stroke infark lakunar dan WMH berdasarkan pemeriksaan MRI kepala. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *total sampling*, melibatkan semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu tercatat dalam *Radiology Information System* (RIS) serta memiliki diagnosis stroke lakunar dengan WMH pada pemeriksaan MRI. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi data rekam medis yang tidak memiliki sekuens FLAIR, DWI, dan ADC, serta pasien dengan temuan selain gangguan pembuluh darah otak.

Data yang digunakan merupakan data sekunder yang diperoleh dari RIS RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Interpretasi MRI dilakukan oleh dua dokter spesialis radiologi, dan tingkat kesepakatan antar penilai dievaluasi menggunakan uji Kappa.

Selanjutnya, data dianalisis secara bivariat menggunakan uji Spearman untuk menilai korelasi antara derajat keparahan *White Matter Hyperintensities* (WMH) dengan usia pasien.

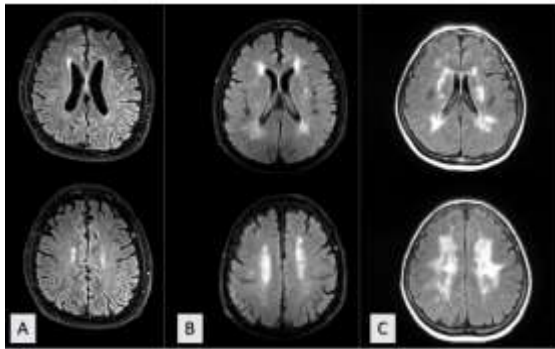
HASIL

Penelitian ini dilakukan di RSUD dr. Saiful Anwar Malang menggunakan data rekam medis pasien stroke iskemik lakunar kronik yang menjalani pemeriksaan MRI otak dengan sekuens FLAIR, DWI, dan ADC pada periode Januari 2023–Januari 2024. Sebanyak 59 sampel memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Interpretasi citra MRI dilakukan secara independen oleh dua dokter spesialis radiologi berpengalaman lebih dari lima tahun untuk menilai derajat Fazekas dan mengidentifikasi infark lakunar.

Uji Kappa digunakan untuk menilai tingkat kesesuaian hasil pembacaan MRI antara dua dokter spesialis radiologi. Apabila terdapat perbedaan hasil pembacaan, dilakukan peninjauan ulang bersama hingga dicapai kesepakatan. Nilai Kappa yang diperoleh sebesar 0,755 ($p < 0,05$) menunjukkan tingkat kesepakatan yang substansial. Hasil pembacaan akhir oleh peneliti kemudian dijadikan dasar dalam pengolahan data deskriptif mengenai distribusi usia dan derajat degenerasi Fazekas pada pasien stroke iskemik lakunar.

Tabel 1. Hasil Analisis Bivariat Derajat Keparahannya *White matter Hyperintensities* (WMH) Dengan Usia Pada Pasien Stroke Iskemik Kronis.

Derajat Keparahan <i>White matter Hyperintensities</i> (WMH)									p value	r
Usia	1		2		3		Total			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
18 - 40	1	1,7	0	0.0	0	0.0	1	1,7	0,039	0,269
41 - 60	10	16,9	14	23,7	3	5,1	27	45,8		
> 60	4	6,8	23	39.0	4	6,8	31	52,5		



Gambar 1. Citra MRI FLAIR Aksial Yang Menunjukkan Derajat Keparahan *White Matter Hyperintensities* Berdasarkan Skala Fazekas. (A) Fazekas Derajat 1, (B) Fazekas Derajat 2, dan (C) Fazekas Derajat 3.

Distribusi derajat Fazekas menunjukkan pola peningkatan seiring pertambahan usia, pada kelompok usia 18–40 tahun, seluruh subjek (100%) menunjukkan derajat Fazekas I, tanpa ditemukan pasien dengan derajat Fazekas II maupun III. Pada kelompok usia 41–60 tahun, terdapat 10 pasien (37%) dengan derajat Fazekas I, 14 pasien (51,9%) dengan derajat Fazekas II, dan 3 pasien (11,1%) dengan derajat Fazekas III. Sementara itu, pada kelompok usia >60 tahun, didapatkan 4 pasien (12,9%) dengan derajat Fazekas I, 23 pasien (74,2%) dengan derajat Fazekas II, dan 4 pasien (12,9%) dengan derajat Fazekas III. Berdasarkan hasil analisis bivariat didapatkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan derajat keparahan *White Matter hyperintensities* (WMH) pada pasien stroke iskemik kronik. Hasil uji Spearman menunjukkan nilai *p-value* sebesar 0,039 (<0,05) yang menandakan adanya hubungan bermakna antara kedua variabel tersebut. Nilai koefisien korelasi (*r*) sebesar 0,269 menunjukkan bahwa kekuatan hubungan bersifat lemah, namun searah, artinya semakin bertambah usia pasien, maka derajat keparahan WMH cenderung meningkat.

PEMBAHASAN

Masa dewasa terbagi menjadi tiga periode, yaitu dewasa awal (18–40 tahun), dewasa madya (41–60 tahun), dan dewasa akhir (>60 tahun), di mana setiap tahap menunjukkan penurunan fisik dan psikologis yang semakin jelas seiring bertambahnya usia.^[11] Pada penelitian ini, proporsi derajat Fazekas II dan III meningkat seiring bertambahnya usia, menunjukkan bahwa proses degeneratif pada *white matter* cenderung lebih berat pada kelompok usia lanjut. Secara patofisiologis, stroke iskemik lakunar merupakan manifestasi dari *small vessel disease* (SVD), yaitu gangguan pada pembuluh darah kecil otak yang terjadi akibat perubahan struktural kronik seperti lipohialinosis dan mikroateroma.^[12,13] Proses tersebut menyebabkan penyempitan atau sumbatan arteri perforan, sehingga aliran darah ke jaringan subkortikal berkurang dan menimbulkan infark lakunar serta perubahan iskemik kronik pada *white matter* otak. Seiring bertambahnya usia, perubahan degeneratif pada sistem vaskular otak menjadi semakin nyata. Penuaan menyebabkan penurunan elastisitas dinding pembuluh darah, disfungsi endotel, gangguan autoregulasi aliran darah, serta kerusakan sawar darah otak, yang secara kumulatif mengakibatkan hipoperfusi kronik dan gangguan metabolisme jaringan otak.^[7] Kondisi ini berperan dalam kerusakan serabut saraf dan jaringan glial, yang tampak sebagai *white matter hyperintensities* (WMH) pada pencitraan MRI sekuens FLAIR.^[9]

Penelitian lain menunjukkan bahwa progresi *white matter hyperintensities* (WMH) berhubungan signifikan dengan terjadinya infark lakunar baru, yang sebelumnya belum tampak pada pencitraan awal. Temuan ini memperkuat hubungan antara usia lanjut, *small vessel disease* (SVD), dan peningkatan lesi *white matter*, di mana derajat WMH yang lebih tinggi

meningkatkan risiko infark lakunar berikutnya. Meskipun penelitian ini tidak menganalisis faktor risiko lain secara langsung, hubungan antara usia lanjut dan peningkatan derajat Fazekas menegaskan peran penting penuaan dalam patogenesis gangguan mikrovaskular otak. Secara klinis, peningkatan derajat WMH berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif, gangguan berjalan, serta meningkatnya risiko stroke berulang dan demensia vaskular.^[14,15] Namun, pada penelitian ini, jumlah subjek pada kelompok usia 18–40 tahun hanya satu pasien (1,7%), sehingga hasil pada kelompok tersebut kurang representatif dan dapat menimbulkan bias dalam interpretasi hubungan antara usia dan derajat degenerasi Fazekas. Ketidakseimbangan jumlah sampel antar kelompok usia juga merupakan keterbatasan yang perlu diperhatikan dalam penafsiran hasil penelitian ini.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa derajat degenerasi Fazekas pada pasien stroke iskemik lakunar di RSUD dr. Saiful Anwar Malang cenderung meningkat seiring dengan pertambahan usia. Hasil uji statistik menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara peningkatan usia dan derajat degenerasi Fazekas. Mayoritas pasien berusia di atas 60 tahun menunjukkan derajat Fazekas II dan III, yang menggambarkan proses degeneratif white matter yang lebih berat pada kelompok usia lanjut. Namun, jumlah subjek pada kelompok usia 18–40 tahun yang hanya terdiri atas satu pasien (1,7%) dapat menyebabkan hasil pada kelompok tersebut kurang representatif dan membatasi generalisasi temuan penelitian ini.

Penelitian selanjutnya disarankan untuk melibatkan jumlah sampel yang lebih besar dan seimbang antar kelompok usia, serta mempertimbangkan analisis faktor risiko lain seperti hipertensi, diabetes

melitus, dan dislipidemia untuk memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai perubahan degeneratif white matter pada stroke iskemik lakunar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bawiskar D. A Case Report on Physiotherapy Rehabilitation of Patient with Lacunar Infarct. *Biosci Biotechnol Res Commun*. 2021 Jun 15;14(6):01–4.
2. Miceli G, Basso MG, Rizzo G, Pintus C, Cocciola E, Pennacchio AR, et al. Artificial Intelligence in Acute Ischemic Stroke Subtypes According to Toast Classification: A Comprehensive Narrative Review. Vol. 11, *Biomedicines*. MDPI; 2023.
3. Pu L, Wang L, Zhang R, Zhao T, Jiang Y, Han L. Projected Global Trends in Ischemic Stroke Incidence, Deaths and Disability-Adjusted Life Years From 2020 to 2030. *Stroke*. 2023 May 1;54(5):1330–9.
4. Manajemen J, Farmasi P, Setyawan IA, Andayani TM, Pinzon RT. ANALYSIS OF HEMORRHAGE STROKE DISEASE AT HOSPITAL.
5. Salsabila M, Susanti N, Sabilla NN, Irene H, Hulu N. Analisis Kebijakan Kesehatan tentang Pencegahan dan Penanganan Stroke di Indonesia. *JETISH: Journal of Education Technology Information Social Sciences and Health E-ISSN*. 2024;
6. Bilski AE, Aparicio HJ, Gutierrez J, De Leeuw FE, Hilkens NA. Antiplatelet Therapy or Not for Asymptomatic/Incidental Lacunar Infarction. *Stroke*. 2023 Jul 1;54(7):1954–9.
7. Muñoz Maniega S, Chappell FM, Valdés Hernández MC, Armitage PA, Makin SD, Heye AK, et al. Integrity of normal-appearing white matter: Influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2017;37(2):644–56.
8. Xu X, Gao Y, Liu R, Qian L, Chen Y, Wang X, et al. Progression of white matter hyperintensities contributes to lacunar infarction. *Aging Dis*. 2018 Jun 1;9(3):444–52.
9. Zhao Y, Ke Z, He W, Cai Z. Volume of white matter hyperintensities increases with blood pressure in patients with hypertension. *Journal of International Medical Research*. 2019 Aug 1;47(8):3681–9.
10. Hooper D, Nisar T, McCane D, Lee J, Ling KC, Vahidy F, et al. Severe Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Associated With Poor Outcomes After Endovascular Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke With Large Vessel Occlusion. *Cureus*. 2021 Feb 4;
11. Papatungan F, Ilmu Pendidikan F. Karakteristik Perkembangan Masa Dewasa Awal Developmental Characteristics of Early Adulthood. Vol. 3, *Media Online) Journal of Education and Culture (JEaC)*. 2023.

12. Yaghi S, Raz E, Yang D, Cutting S, Mac Grory B, Elkind MSV, et al. Lacunar stroke: Mechanisms and therapeutic implications. Vol. 92, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 823–30.
13. Lee MJ, Moon S, Cho S, Chung JW, Seo WK, Bang OY, et al. Mechanisms Involved in Lacunar Infarction and Their Role in Early Neurological Deterioration. *Journal of Neurosonology and Neuroimaging*. 2020 Jun 30;12(1):26–32.
14. Xu X, Gao Y, Liu R, Qian L, Chen Y, Wang X, et al. Progression of white matter hyperintensities contributes to lacunar infarction. *Aging Dis*. 2018 Jun 1;9(3):444–52.
15. Zeng W, Chen Y, Zhu Z, Gao S, Xia J, Chen X, et al. Severity of white matter hyperintensities: Lesion patterns, cognition, and microstructural changes. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2020 Dec 1;40(12):2454–63.

Tinjauan Pustaka

**Hipertensi Paru Setelah Penutupan Defek Septum Atrium (ASD):
Tinjauan Klinis dan Tantangan di Masa Depan**
*Pulmonary Hypertension After Atrial Septal Defect (ASD) Closure: Clinical Review And
Future Challenges*

Yosafat Hasiholan Marthin Gultom¹, Heny Martini¹

¹ Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 8 Agustus 2025; direvisi 14 Oktober 2025; publikasi 29 Oktober 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Korespondensi:

Yosafat Gultom. Departemen
Jantung dan Pembuluh Darah,
Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar,
Malang, Jawa Timur, Indonesia
Email: gultom.yosafat@gmail.com

ABSTRAK

Defek septum atrium (ASD) adalah satu dari beberapa penyakit jantung bawaan (PJB) yang paling sering dijumpai, yang jika tidak ditangani dapat menyebabkan hipertensi paru (PH) dan memperburuk luaran klinis. Penutupan defek adalah salah satu manajemen tata laksana ASD, namun adanya PH yang menetap pascapenutupan menjadi tantangan tersendiri dengan prognosis yang lebih buruk. Hipertensi paru pada ASD bersifat multifaktorial, melibatkan *remodeling* vaskular paru karena pirau kiri ke kanan yang kronis. Berbagai studi secara konsisten mengidentifikasi beberapa prediktor utama untuk PH yang persisten, antara lain usia lanjut saat penutupan, disfungsi ventrikel kanan dan kiri, fibrilasi atrium, kelas fungsional New York Heart Association (NYHA) III-IV, serta adanya kondisi komorbid seperti diabetes melitus dan hipertensi sistemik. Adanya PH pascapenutupan secara signifikan meningkatkan risiko kejadian kardiovaskular dan serebrovaskular mayor, gagal jantung, dan angka mortalitas. Oleh karena itu, pendekatan tata laksana modern bergeser menuju strategi yang lebih personal, seperti "treat-and-repair" untuk pasien berisiko tinggi dan evaluasi seumur hidup yang terstruktur.

Kata kunci: defek septal atrium, penutupan defek septal atrium, hipertensi paru yang menetap

ABSTRACT

Atrial septal defect (ASD) is one of the most common congenital heart diseases (CHD), which, if left untreated, may cause pulmonary hypertension (PH) and subsequently worsen clinical outcomes. Defect closure is one of the management strategies for ASD; however, persistent post-closure PH produces challenges with a poorer prognosis. Pulmonary hypertension in ASD is multifactorial, involving pulmonary vascular remodelling from a chronic left-to-right shunt. Numerous studies have consistently identified several key predictors for persistent PH, including advanced age at closure, right and left ventricular dysfunction, atrial fibrillation, poor NYHA functional class (III-IV), and comorbidities such as diabetes mellitus and systemic hypertension. The presence of post-closure PH significantly increases the risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, heart failure, and mortality. Consequently, modern management approaches are shifting towards more personalized strategies, such as a "treat-and-repair" approach for high-risk patients and structured lifelong evaluation.

Keywords: atrial septal defect, atrial septal defect closure, persistent pulmonary hypertension

PENDAHULUAN

Penyakit jantung bawaan (PJB) dimaknai sebagai suatu kelainan baik pada struktur atau fungsi jantung yang memang sudah ada sejak lahir. PJB sendiri termasuk kelainan kongenital yang paling sering menyebabkan kematian pada bayi.^[1] Angka kejadian PJB di Asia diperkirakan menyentuh 9,3/1000 bayi lahir hidup. Sedangkan di Indonesia, diperkirakan lebih dari 40.000 bayi lahir dengan kondisi PJB setiap tahunnya. Seiring dengan meningkatnya layanan diagnostik, prevalensi penyakit jantung bawaan pada dewasa (PJBD) bertambah hingga 5% per tahun atau mencapai 6 kasus/1000 penduduk.^[1] PJB secara umum dapat dibagi menjadi dua kelompok yaitu PJB biru atau sianotik dan PJB tidak biru atau asianotik yang ditandai ada atau tidak adanya temuan klinis sianosis pada pasien.^[2] Defek septal atrium (ASD), salah satu tipe dari PJB, terjadi pada sekitar 18% dari seluruh PJB.^[3]

ASD dalam perjalanan penyakitnya akan menyebabkan peningkatan tekanan vaskular paru melalui beberapa mekanisme multifaktorial yang akan menyebabkan hipertensi paru (PH). Peningkatan tekanan paru yang tidak dikoreksi akan menyebabkan perubahan aliran darah yang sebelumnya dari kiri ke kanan menjadi kanan ke kiri dan pada akhirnya akan menjadi sindrom *Eisenmenger*. Adanya PH pada PJB merupakan pertanda luaran yang buruk.^[4] Saat ini, penutupan defek ASD masih menjadi pilihan pertama untuk manajemen ASD. Penutupan defek yang dilakukan diharapkan dapat memperbaiki luaran PH pada pasien PJB. Namun, masih ada kontroversi mengenai penutupan defek dengan luaran PH pada pasien ASD. Beberapa tulisan menyebutkan bahwa penutupan defek ASD dapat menurunkan tekanan arteri paru, namun beberapa tulisan lainnya menyebutkan PH pada pasien ASD masih dapat terjadi bahkan setelah penutupan defek.^[1,4,5] Hipertensi paru pada pasien ASD

yang telah dilakukan penutupan defek menjadi tanda luaran yang buruk dan memiliki angka morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan tekanan vaskular paru yang kembali menjadi normal setelah penutupan defek.^[5] Prevalensi PH yang menetap setelah penutupan defek ini bervariasi dari 5% hingga 50%.^[6] Tulisan ini akan menjelaskan mengenai PH yang terjadi bahkan setelah penutupan defek ASD.

Definisi

Hipertensi paru (PH) sendiri telah mengalami banyak sekali evolusi yang signifikan. Hal ini menggambarkan bahwa pemahaman tentang PH semakin banyak dan mendalam. Berdasarkan *European Society of Cardiology* (ESC) 2022, PH secara hemodinamik didefinisikan peningkatan tekanan rerata arteri pulmonal (mPAP) > 20 mmHg saat istirahat yang diukur dengan menggunakan kateterisasi jantung kanan (RHC). Batasan ini mengalami peningkatan, di mana pada panduan sebelumnya masih menggunakan angka > 25 mmhg sebagai batasan untuk PH.^[4] Panduan ESC mengenai PH tahun 2022 ini juga membahas PH yang menetap bahkan setelah koreksi defek kongenital. Hal ini terjadi pada kondisi di mana defek PJB telah dikoreksi, namun PH tetap terjadi sesaat setelah koreksi defek atau terjadi dalam beberapa bulan atau beberapa tahun setelah koreksi defek tanpa adanya lesi signifikan secara hemodinamik.^[4]

Hipertensi paru yang berhubungan dengan adanya pirau kongenital sendiri diklasifikasikan dalam kelompok 1 *pulmonary arterial hypertension (PAH)*. Hipertensi paru pada ASD (ASD-PH) sendiri memiliki klasifikasi klinis sendiri dalam perjalanan penyakitnya yang terdiri dari sindrom *Eisenmenger*, di mana pada awalnya adanya pirau sistemik ke pulmonal melalui defek intra atau ekstra kardiak yang jika tidak dikoreksi akan berkembang

menjadi peningkatan tekanan vaskular paru (PVR) dan pirau yang berbalik menjadi pulmonal ke sistemik. Selain itu, adanya PH yang terjadi karena defek ukuran sedang hingga besar yang menjadikan peningkatan PV, namun masih memiliki pirau dominan dari kiri ke kanan. Kelompok selanjutnya adalah PH dengan defek kecil yang mengakibatkan peningkatan PVR, namun temuan defek diperkirakan tidak signifikan secara hemodinamik jika dinilai dengan ekokardiografi. Kelompok yang terakhir adalah PH yang terjadi bahkan setelah dilakukan koreksi defek.

Patofisiologi

Pulmonary arterial hypertension dapat berupa penyakit idiopatik atau sekunder dari berbagai kondisi, namun apa pun yang menjadi penyebab dan etiologi yang mendasarinya, perubahan patologis yang terjadi pada PAH adalah gangguan kontraktilitas dari arteriol paru, disfungsi endotel, *remodeling* dan proliferasi dari sel otot polos dan endotel serta trombus in situ yang terdapat pada vaskular paru. Proses patologis pada vaskular paru ini disebabkan oleh tiga jalur kunci, yaitu: jalur *nitric oxide* (NO), prostasiklin (PGI₂), tromboksan A₂ (TXA₂) dan *endothelin-1* (ET-1). Secara umum, PAH terjadi karena gangguan vasodilatasi vaskular paru akibat kurangnya produksi PGI₂ dan NO serta vasokonstriksi yang dominan terjadi karena gangguan sistem *upregulation* dari ET-1. *Nitric oxide* diproduksi oleh sel endotel oleh *NO synthase* (eNOS) yang akan berdifusi ke otot polos vaskular paru lalu berikatan dengan *guanylate cyclase* (sGC) yang akan mengubah *guanosine triphosphate* (GTP) menjadi *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). Aktivasi cGMP akan menyebabkan vasodilatasi vaskular paru. Selain itu, NO juga akan menghambat proliferasi otot polos vaskular paru, agregasi platelet, dan akan mengakibatkan vaskular paru menjadi sehat. Pada pasien PAH, terjadi penurunan

bioavailabilitas dari NO yang mengakibatkan kecenderungan untuk vasokonstriksi, proliferasi sel otot polos vaskular paru, inflamasi dan trombosis. Selain itu, jalur prostasiklin juga berperan pada PAH. Prostasiklin diproduksi di sel endotel dan akan berikatan dengan reseptor *I-prostanoid* (IP) di sel otot polos dan mengaktifkan *adenylate cyclase*. Enzim ini akan mengubah *adenosine triphosphate* (ATP) menjadi *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) yang akan menyebabkan relaksasi otot dan vasodilatasi. Selain itu, prostasiklin menghambat agregasi platelet, mencegah proliferasi sel otot polos dan menghasilkan efek antiinflamasi dan antitrombosis. Pada PAH, hal ini akan berganti karena adanya produk tromboksan A₂ yang menyebabkan agregasi platelet, vasokonstriksi dan proliferasi. Jalur terakhir yang dianggap menyebabkan PAH adalah jalur endotelin. Endotelin-1 (ET-1) adalah vasokonstriktor yang sangat kuat dan diproduksi oleh sel endotel. ET-1 akan mengaktifkan ET-A yang merupakan yang terdapat pada sel otot polos dan akan menyebabkan vasokonstriksi, hipertrofi, proliferasi dan fibrosis. Selain itu, ET-1 juga akan mengaktifkan ET-B yang akan menyebabkan vasokonstriksi pada sel otot polos, namun menghasilkan NO, menyebabkan vasodilatasi dan antiproliferasi pada sel endotel. Pada pasien PAH, terdapat peningkatan ekspresi ET-A dan ET-B pada sel otot polos serta penurunan ekspresi pada sel endotel.^[4]

Efek hemodinamik pada ASD adalah terbentuknya pirau dari sirkulasi sistemik (kiri) ke sirkulasi paru (kanan). Kondisi ini secara kronis membebani sisi kanan jantung dengan volume darah yang berlebihan, yang menyebabkan dilatasi pada atrium kanan dan ventrikel kanan. Adanya sirkulasi darah berlebihan menuju sirkulasi paru secara terus-menerus akan menjadi stimulus utama yang memicu serangkaian perubahan patologis pada pembuluh darah paru yang

pada akhirnya dapat berujung pada hipertensi paru.^[7]

Remodelling vaskular paru : diawali dengan pirau kiri ke kanan hingga menjadi penyakit vaskular paru (PVD) yang irreversible

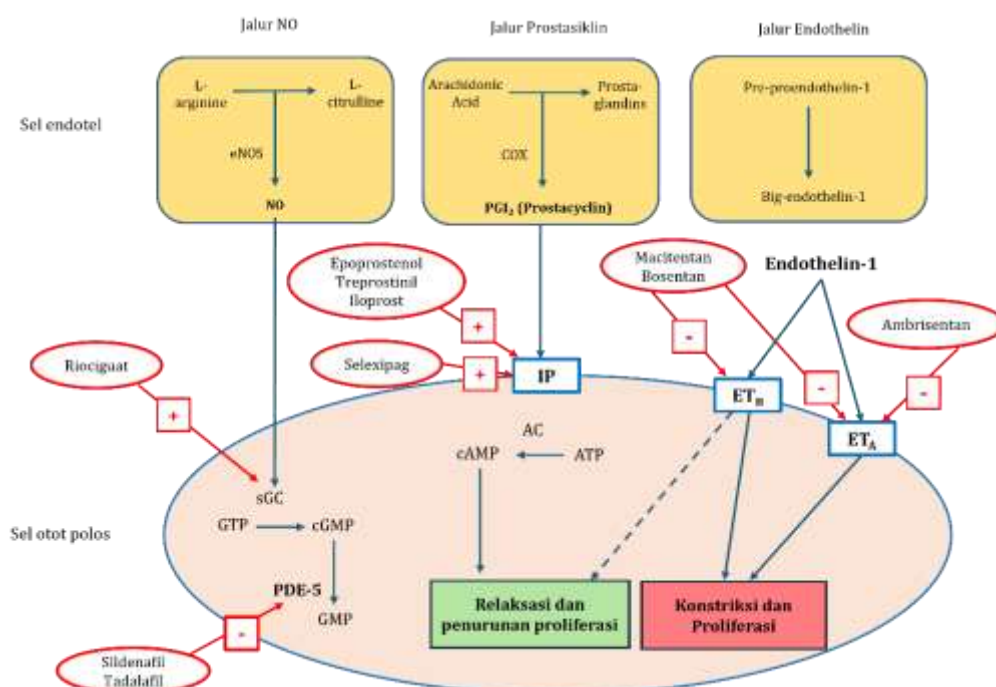
Paparan kronis dan kontinu terhadap shear stress dan tekanan akibat aliran darah yang tinggi pada sirkulasi paru karena pirau kiri ke kanan pada awal penyakit menyebabkan kerusakan dan disfungsi sel endotel. Disfungsi endotel akan mengganggu keseimbangan antara vasokonstriktor (ET-1) dan vasodilator (NO, prostasiklin), yang menyebabkan vasokonstriksi kronis dan memulai kaskade remodeling struktural vaskular yang bersifat maladaptif.^[5]

Secara histopatologis, perubahan ini mengikuti spektrum yang dimulai dari perubahan awal (derajat 1-3) yang masih bersifat *reversible* yang ditandai oleh hipertrofi medial pada arteriol paru. Seiring berjalannya waktu, proses ini berkembang menjadi lesi yang lebih lanjut dan mulai menjadi *irreversible*, dan mulai terbentuknya fibrosis intima lamelar, arteritis nekrotikans, dan lesi pleksiform yang menjadi ciri khas penyakit vaskular

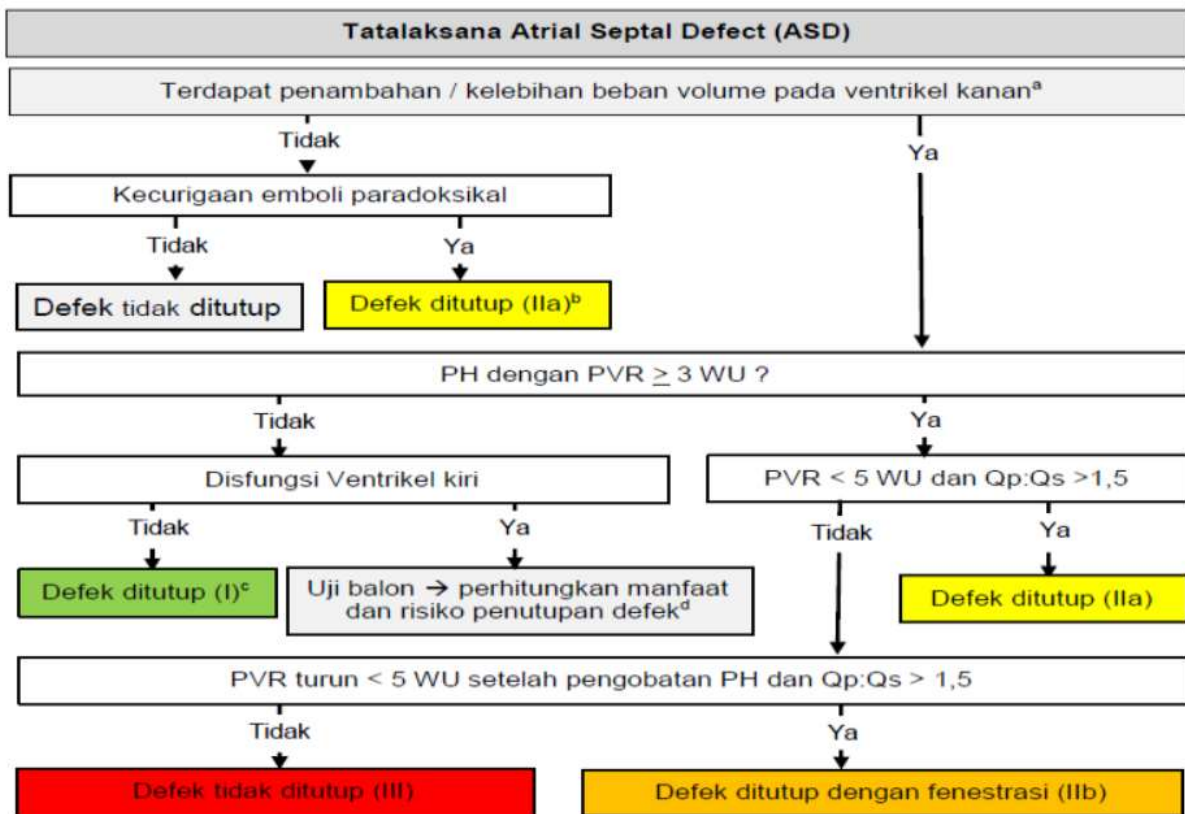
paru (PVD) yang berat (derajat 4-6). Sebuah studi menjelaskan bahwa terutama pada pasien yang lebih tua terdapat lesi lain seperti mikrotrombus yang terorganisir dan proliferasi berkas otot polos longitudinal dan serat elastis di dalam intima. Hal ini menunjukkan bahwa fenotipe histopatologis PVD dapat berevolusi dan menjadi lebih kompleks seiring dengan bertambahnya usia dan durasi terjadinya pirau. Ketika remodeling ini menjadi semakin berat, lumen pembuluh darah menyempit secara signifikan, menyebabkan peningkatan resistensi vaskular paru (PVR) yang bersifat menetap dan pada akhirnya, hipertensi paru yang ireversibel.^[1,4]

Tata laksana ASD

Sampai saat ini, penutupan defek secara perkutan menjadi pilihan utama pada ASD jika morfologinya memungkinkan dengan angka mortalitas yang sangat kecil. Terapi antiplatelet dengan aspirin dibutuhkan setidaknya selama 6 bulan pascapenutupan. Selain itu, pada defek dengan penyulit anatomi, defisiensi dari rim yang sulit serta morfologi defek yang tidak cocok dengan penutupan transkateter dengan *device*, pembedahan menjadi pilihan utama.^[1,8] Pada pasien ASD dengan PH,



Gambar 1. Patogenesis PH⁸

Gambar 2. Tatalaksana ASD¹

evaluasi sebelum penutupan harus dilakukan dengan baik karena penutupan defek akan meningkatkan tekanan pengisian ventrikel kiri (LV) dan menyebabkan disfungsi LV yang akan memperburuk gejala gagal jantung dan luaran pasien. Secara umum, tata laksana ASD digambarkan pada Gambar 2. Pemberian obat-obatan anti-PH pada pasien ASD juga tetap diberikan untuk memperbaiki hemodinamik dan gejala pada pasien.^[1]

Evaluasi dan Monitoring ASD

Evaluasi jangka panjang pascapenutupan ASD untuk memantau hemodinamik dan aritmia, terutama menggunakan ekokardiografi dan EKG. Pasien risiko rendah yang ditutup pada usia <25 tahun tanpa komplikasi umumnya tidak memerlukan pemantauan rutin, namun tetap perlu diinformasikan mengenai risiko aritmia awitan lambat. Sebaliknya, pasien yang ditutup pada usia >40 tahun atau dengan hipertensi paru, pirau residual, dan

aritmia memerlukan pemantauan berkala seumur hidup. Perhatian utama adalah terhadap risiko aritmia awitan lambat, terutama AF, yang insidensinya meningkat signifikan pada pasien yang menjalani penutupan di usia dewasa.^[1]

Hipertensi Paru Pascapenutupan ASD

Pasien terutama dengan PH moderat dan berat diharapkan akan mendapatkan keuntungan dari penurunan tekanan arteri pulmonal setelah penutupan defek ASD.^[9] Namun, ada beberapa studi yang menjelaskan tentang peningkatan tekanan arteri pulmonal setelah penutupan defek ASD.^[6] Beberapa karakteristik pasien secara konsisten telah diteliti sebagai prediktor pada kejadian PH setelah penutupan defek ASD.

Fungsi ventrikel kanan (RV)

Penilaian RV menjadi salah satu prediktor untuk PH yang menetap. Dilatasi RV yang berat (diameter basal RV yang lebih besar > 42 mm), merupakan prediktor kuat untuk kejadian PH yang menetap. Fungsi sistolik RV yang terganggu [*tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) < 17 mm]] sebelum penutupan defek juga menjadi prediktor terjadinya PH setelah penutupan defek.^[6]

Usia saat penutupan defek

Usia saat penutupan defek ASD merupakan salah satu prediktor yang konsisten dan kuat untuk PH yang menetap. Beberapa studi menjelaskan bahwa penutupan defek ASD di atas 40 tahun memiliki risiko yang lebih tinggi. Hal ini diduga karena usia yang lebih tua menjadikan durasi pirau yang lebih lama, yang menjadikan tekanan arteri paru meningkat secara terus-menerus dan menyebabkan penyakit vaskular paru (PVD) berkembang ke tahap yang lebih lanjut dan menjadi *irreversible*.^[10] Peningkatan tekanan pengisian LV yang terjadi pada usia tua juga diduga menyebabkan PH persisten setelah penutupan defek ASD.^[11]

Irama fibrilasi atrium (AF)

Irama fibrilasi atrium (AF) yang persisten sebelum penutupan juga merupakan prediktor signifikan untuk kejadian PH yang menetap. AF yang persisten dapat mencerminkan remodeling atrium yang sudah lanjut akibat beban volume dan tekanan kronis, yang sering kali terjadi dengan munculnya PVD yang signifikan.^[10]

Status kelas fungsional

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa kelas fungsional pasien ASD sebelum dilakukan penutupan dapat menjadi prediktor untuk kejadian PH. Kelas fungsional *New York Heart Association* (NYHA) III-IV menjadi prediktor untuk

kejadian PH yang menetap.^[6] Kelas fungsional yang buruk mencerminkan severitas PH dan PVD yang signifikan dan *irreversible* yang menjadikan tekanan paru sulit kembali menjadi normal.^[6]

Fungsi LV

Pada pasien dewasa dengan ASD, evaluasi fungsi LV menjadi sama pentingnya dengan RV. Adanya disfungsi diastolik LV merupakan tanda utama untuk PH post-kapiler dan progresivitas PVD yang *irreversible*. Penutupan ASD pada pasien ini dapat menyebabkan peningkatan tekanan atrium kiri (LA) dan edema paru akut karena LA tidak lagi dapat dekompresi melalui pirau ke sisi kanan.^[12,13]

Tekanan arteri paru dan tekanan vaskular paru (PVR)

Beberapa studi mengemukakan bahwa tekanan sistolik arteri paru (sPAP) dan tekanan rerata arteri paru (mPAP) sebelum penutupan ASD dapat menjadi prediktor untuk PH yang menetap.^[7] Walaupun banyak studi yang menjelaskan bahwa terjadi penurunan sPAP setelah penutupan defek ASD, ada beberapa studi yang menjelaskan sPAP yang tidak turun pada beberapa kelompok pasien.^[7] Selain sPAP dan mPAP, nilai PVRi juga berkorelasi dengan PH pascapenutupan defek ASD. Ada beberapa studi yang menjelaskan bahwa nilai PVRi > 4 WU·m² sebelum penutupan akan memiliki persisten PH bahkan setelah dilakukan penutupan defek ASD.^[3] Nilai sPAP yang tetap tinggi diduga terjadi karena penutupan pirau kiri ke kanan menyebabkan peningkatan PVR yang mendadak dan meningkatkan curah jantung (CO) karena konstiksi hiperkinetik dari RV.^[14]

Kondisi komorbid lainnya

Adanya kondisi penyerta secara signifikan meningkatkan risiko PH pascapenutupan. Kondisi komorbid seperti hipertensi sistemik, diabetes melitus, dan

penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) sering dikaitkan dengan PH, baik melalui mekanisme post-kapiler (disfungsi LV) maupun secara langsung memengaruhi vaskulatur paru. Sebuah studi menemukan bahwa adanya penyakit paru yang sudah ada sebelumnya meningkatkan risiko PH pascapenutupan secara nyata.^[5,6]

Luaran pasien dengan PH yang menetap setelah penutupan defek ASD

Adanya PH sebelum penutupan, yang merupakan salah satu prediktor untuk PH setelah penutupan defek AS dan secara konsisten dikaitkan dengan luaran jangka panjang yang lebih buruk. Hipertensi paru setelah penutupan defek bukan hanya sekadar angka hemodinamik yang abnormal; namun, ini juga kondisi patologis yang terus aktif meningkatkan morbiditas dan mortalitas bahkan setelah defek ASD ditutup.^[5]

Sebuah studi menemukan bahwa pasien dengan ASD-PH sebelum penutupan defek memiliki risiko yang secara signifikan lebih tinggi untuk mengalami *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events* (MACCE), yang merupakan gabungan dari gagal jantung, stroke, infark miokard, atau kematian kardiovaskular.^[5]

Hipertensi paru pascapenutupan dikaitkan dengan peningkatan insiden gagal jantung yang memerlukan hospitalisasi, keterbatasan fungsional yang menetap, risiko aritmia atrium yang lebih tinggi, dan peningkatan mortalitas kardiovaskular. Sebaliknya, data juga menunjukkan dengan jelas bahwa pasien yang tekanan parunya berhasil kembali normal setelah penutupan memiliki tingkat kelangsungan hidup jangka panjang yang serupa dengan pasien yang tidak pernah menderita PH.^[10,13]

Adanya kondisi PH setelah penutupan defek ASD ini mengubah paradigma keberhasilan penutupan ASD pada pasien dengan PH. Tujuan akhir dari intervensi pada kelompok pasien berisiko tinggi untuk kejadian PH pasca penutupan defek ASD

seharusnya bukan hanya "menutup defek" melainkan mencapai normalisasi hemodinamik. Hal ini akan memberikan penilaian yang kuat untuk melakukan stratifikasi risiko pra-prosedur yang agresif dan mempertimbangkan strategi manajemen alternatif, serta menekankan bahwa untuk beberapa pasien dengan PVD yang sangat berat, tidak menutup defek dan mengobati secara medis mungkin merupakan strategi yang lebih tepat.^[9]

Penatalaksanaan

Tata laksana pasien dengan PH pascapenutupan memerlukan pendekatan jangka panjang yang terstruktur dan sering kali multidisiplin. Strategi "*treat-and-repair*" sebelum penutupan dapat digunakan sebagai pendekatan pada pasien dengan PAH berat (misalnya, PVR > 5 WU) yang secara tradisional dianggap tidak dapat dilakukan penutupan. Konsepnya adalah memberikan terapi spesifik PAH [seperti penghambat fosfodiesterase-5 (PDE5i), antagonis reseptor endotelin (ERA), atau analog prostasiklin] untuk memperbaiki tekanan vaskular paru terlebih dahulu. Tujuannya adalah untuk menurunkan PVR dan meningkatkan *flow ratio* (FR) sebelum melanjutkannya dengan penutupan defek.^[14] Studi dan panduan klinis menunjukkan bahwa strategi ini, pada pasien yang diseleksi dengan baik yang menunjukkan respons hemodinamik yang baik terhadap terapi, menghasilkan tingkat komplikasi dan mortalitas yang rendah, dengan perbaikan kelas fungsional dan penurunan lebih lanjut pada PAP setelah penutupan.^[1,14]

Pendekatan penutupan dengan meninggalkan pirau atau fenestrasi juga menjadi pilihan, dengan PVR turun, namun dengan FR yang masih rendah.^[1] Selain itu, pasien dengan PH pascapenutupan defek memerlukan manajemen farmakologis yang berkelanjutan. Pilihan terapi mengikuti algoritma pengobatan PAH secara umum, dengan terapi oral anti PH seperti golongan

PDE5i dan ERA untuk pasien berisiko rendah hingga sedang, dan eskalasi ke terapi kombinasi atau bahkan terapi prostasiklin parenteral untuk pasien berisiko lebih tinggi atau yang mengalami perburukan klinis.^[8]

Manajemen jangka panjang

Evaluasi seumur hidup adalah suatu keharusan bagi setiap pasien yang menjalani penutupan ASD dengan riwayat PH praoperatif, bahkan jika pasien tampak asimtomatik setelah penutupan. Evaluasi klinis dan ekokardiografi secara berkala sangat penting untuk memantau tekanan paru, dimensi dan fungsi RV, serta untuk mendeteksi perkembangan aritmia atau tanda-tanda gagal jantung secara dini.^[8,10]

Tantangan di Masa Depan

Tantangan di masa depan dalam penanganan PH pascapenutupan defek ASD bergeser secara signifikan seiring dengan meningkatnya usia dan adanya komorbiditas pasien, seperti hipertensi sistemik dan diabetes melitus. Fokus utama pada tata laksana ASD tidak lagi hanya pada PH pra-kapiler akibat pirau, melainkan pada fenotipe PH yang lebih kompleks dan sering kali persisten. Oleh karena itu, tantangan terletak pada pengembangan strategi stratifikasi risiko pra-prosedural yang lebih kompleks dan menyeluruh untuk mengidentifikasi pasien berisiko tinggi sebelum dilakukan intervensi. Selain itu, menjadi penting untuk melakukan penelitian berkelanjutan dan untuk pendekatan terapeutik baru yang secara spesifik menargetkan mekanisme hemodinamik pada ASD-PH serta menyusun manajemen terapi jangka panjang yang efektif untuk mencegah progresivitas penyakit.

KESIMPULAN

Defek septum atrium (ASD) saat ini masih menjadi masalah di dunia, khususnya di Indonesia. Kondisi PH yang menjadi penyerta pada ASD menjadi suatu masalah tersendiri karena dapat mengubah luaran jangka panjang bahkan setelah dilakukan penutupan defek. Penutupan defek ASD sendiri tidak menjamin adanya perbaikan kondisi PH pasien. Pada beberapa kasus dan skenario, PH dapat menjadi persisten bahkan setelah penutupan defek ASD. Kondisi ini akan memperburuk luaran pasien. Manajemen yang baik sebelum dan sesudah penutupan menjadi suatu keharusan untuk tata laksana ASD-PH secara menyeluruh. Selain itu, pengenalan dan tata laksana sedini mungkin terhadap pasien ASD adalah modal utama untuk tata laksana ASD dan perbaikan luaran ke depannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rahajoe AU, Kurniawati Y, Sakti DDA. *Panduan Tatalaksana Penyakit Jantung Bawaan Dewasa (PJBD)*; 2020.
2. Roebiono PS. *Buku Ajar Kardiovaskular Jilid 2*. (Yuniadi Y, Hermanto DY, Siswanto BB, eds.). Sagung Seto; 2017.
3. Honghianrueng L, Roymanee S, Wongwaitaweewong K, Jarutach J, Buntharikpornpun R. Long-term outcomes of transcatheter atrial septal defect closure: a single-center retrospective study. *Front Cardiovasc Med*. 2024;11(August):1-7. doi:10.3389/fcvm.2024.1448967
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
5. Akseer S, Abrahamyan L, Lee DS, et al. Long-Term Outcomes in Adult Patients With Pulmonary Hypertension After Percutaneous Closure of Atrial Septal Defects. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(1):E011110. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011110
6. Zwijnenburg RD, Baggen VJM, Witsenburg M, Boersma E, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE. Risk Factors for Pulmonary Hypertension in Adults After Atrial Septal Defect Closure. *Am J Cardiol*. 2019;123(8):1336-1342. doi:10.1016/j.amjcard.2019.01.011
7. Akseer S, Horlick E, Vishwanath V, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary hypertension after percutaneous closure of atrial septal defect: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158):1-12.

- doi:10.1183/16000617.0099-2020
8. Baumgartner H, de Backer J, Babu-Narayan S V, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2021;42(6):563-645. doi:10.1093/eurheartj/ehaa554
 9. Toyono M. Pulmonary arterial hypertension in adults with atrial septal defect. *J Cardiol Cases*. 2012;6(1):e32-e33. doi:10.1016/j.jccase.2012.04.005
 10. Çelik M, Yılmaz Y, Küp A, et al. Predictors of pulmonary hypertension after atrial septal defect closure: Impact of atrial fibrillation. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;30(3):344-353. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2022.23639
 11. Kefer J, Sluysmans T, Hermans C, et al. Percutaneous transcatheter closure of interatrial septal defect in adults: Procedural outcome and long-term results. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;79(2):322-330. doi:10.1002/ccd.23119
 12. Jain S, Dalvi B. Atrial septal defect with pulmonary hypertension: When/how can we consider closure? *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 24):S2890-S2898. doi:10.21037/jtd.2018.07.112
 13. Rubáčková Popelová J, Tomek J, Tomková M, Živná R. Normalization of Four Different Types of Pulmonary Hypertension After Atrial Septal Defect Closure. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9(June):1-8. doi:10.3389/fcvm.2022.876755
 14. Kijima Y, Akagi T, Takaya Y, et al. Treat and repair strategy in patients with atrial septal defect and significant pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2015;80(1):227-234. doi:10.1253/circj.CJ-15-0599



Tinjauan Pustaka

Peran Treadmill Stress Test (TMT) Sebagai Alat Skrining Non-invasif untuk Deteksi CAD Signifikan

The Role of Treadmill Stress Test (TMT) as A Non-Invasive Screening Tool for Detecting Significant CAD and Predicting Lesion Location

Savitri Sirait¹, Anna Fuji Rahimah², Cholid Tri Tjahjono²

¹ Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

² Divisi Vaskular, Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Diterima 21 Juli 2025; direvisi 22 September 2025; publikasi 29 Oktober 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Korespondensi:

Savitri Sirait, Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Email:

savitrisirait91@student.ub.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Penyakit arteri koroner (CAD) masih menjadi penyebab utama kematian dan morbiditas di seluruh dunia. Diperlukannya metode deteksi dini yang akurat, terjangkau, dan aplikatif di berbagai pelayanan kesehatan. Salah satu pendekatan umum namun tetap relevan adalah *Treadmill Stress Test (TMT)*, yang menilai iskemia miokardial berdasarkan perubahan segmen ST, kapasitas latihan, dan respons fisiologis pasien terhadap stres fisik. Meskipun teknologi pencitraan modern seperti CT angiografi dan ekokardiografi stres menawarkan akurasi yang lebih tinggi, namun keterbatasan biaya, akses yang mudah, dan kebutuhan logistik (meliputi sumber daya manusia dan biaya operasional) menjadikan *TMT* tetap lebih unggul sebagai pilihan awal, terutama di populasi risiko rendah hingga sedang. Selain itu, pola deviasi EKG yang muncul pada lead tertentu selama *TMT* dapat memberikan petunjuk terhadap lokasi anatomi lesi arteri koroner.

Tujuan: Kajian ini bertujuan menelaah peran *TMT* sebagai alat skrining non-invasif dalam mendeteksi stenosis koroner signifikan ($\geq 50\%$) serta mengevaluasi kemampuannya dalam memperkirakan lokasi lesi pada arteri utama. Data dikaji dari studi-studi yang membandingkan kinerja *TMT* dengan angiografi koroner invasif.

Kesimpulan: *TMT* menunjukkan nilai prediktif negatif yang tinggi (hingga 90%) dalam menyingkirkan CAD signifikan, menjadikannya alat skrining yang efisien untuk populasi risiko rendah hingga menengah. Sensitivitas dan spesifisitasnya masing-masing berkisar antara 60–75% dan 70–85%, tergantung protokol dan karakteristik pasien. Identifikasi pola ST pada lead anterior dan inferior membantu memprediksi keterlibatan arteri koroner spesifik. Dengan keunggulan biaya, aksesibilitas, serta nilai prognostik fungsional, *TMT* tetap menjadi alat skrining yang penting dan relevan dalam era kedokteran modern.

Kata Kunci: Uji latihan Jantung, Penyakit Arteri Koroner, Angiografi Koroner

ABSTRACT

Background: Coronary artery disease (CAD) remains the leading cause of morbidity and mortality worldwide, underscoring the need for early detection methods that are accurate, cost-effective, and applicable across all levels of healthcare. The Treadmill Stress Test (TMT) is one of the most commonly used and still relevant modalities, evaluating myocardial ischemia through ST-segment changes, exercise capacity, and physiological responses to physical stress. Although coronary CT angiography and stress echocardiography offer higher diagnostic accuracy, their cost, limited accessibility, and logistical demands, including human resources and operational expenses, make TMT a preferable initial screening tool, especially in low-to-intermediate risk populations. Specific ST-segment deviations in certain electrocardiogram (ECG) leads during TMT may also indicate the anatomical location of coronary artery lesions.



Objective: This review examines the role of TMT as a non-invasive screening tool for detecting significant coronary stenosis ($\geq 50\%$) and evaluates its ability to predict lesion location within the major coronary arteries, based on studies comparing the diagnostic performance of TMT with invasive coronary angiography.

Conclusion: TMT demonstrates a high negative predictive value, up to 90%, for excluding significant CAD, making it an effective screening modality for low-to-intermediate risk individuals. Its sensitivity and specificity generally range from 60–75% and 70–85%, respectively, depending on patient characteristics and testing protocols. ST-segment patterns in anterior and inferior leads help predict the involvement of specific coronary vessels. Given its affordability, accessibility, and ability to provide functional and prognostic information, TMT remains a valuable and relevant screening tool in modern clinical cardiology.

Keywords: Treadmill Stress Test (TMT), Coroangiography, Coronary Artery Disease

PENDAHULUAN

1. Relevansi *TMT* dalam Deteksi Dini Penyakit Arteri Koroner (*CAD*)

Penyakit arteri koroner (*coronary artery disease/CAD*) merupakan penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia dan menyumbang beban penyakit yang besar, baik dari segi mortalitas maupun morbiditas. *CAD* merupakan manifestasi klinis dari aterosklerosis koroner yang mengakibatkan penyempitan atau sumbatan arteri yang menyuplai darah ke otot jantung. Semakin bertambah usia, semakin meningkat. Suatu *CAD* stabil muncul dari ketidakseimbangan reversibel antara kebutuhan dan pasokan oksigen miokard akibat iskemia atau hipoksia, yang dapat dipicu oleh aktivitas fisik, perubahan emosional, atau faktor lain yang kadang muncul spontan; pasien dikategorikan menjadi tiga kelompok: 1) mereka dengan angina pectoris stabil atau keluhan kardiak lain seperti dispnea; 2), pasien berisiko yang pernah bergejala—dengan atau tanpa obstruksi koroner terdeteksi—yang kini asimtomatik namun memerlukan tatalaksana dan pemantauan rutin; dan 3), pasien yang menyampaikan gejala untuk pertama kalinya, dianggap memiliki kondisi kronis yang stabil.^[1]

Identifikasi dini *CAD*, khususnya pada pasien dengan gejala angina stabil, terutama pada mereka yang berisiko sedang hingga tinggi, sangat penting untuk mencegah komplikasi jangka panjang. Bila tidak dideteksi dan ditangani secara dini, kondisi ini dapat berujung pada kejadian infark miokard akut, gagal jantung, aritmia, dan kematian mendadak. Dalam upaya deteksi ini, berbagai metode diagnostik telah tersedia, baik yang bersifat invasif seperti *coronary angiography (CAG)*, maupun non-invasif seperti CT coronary angiography, myocardial perfusion imaging (MPI), dan stress testing. Di antara berbagai metode diagnostik non-invasif, uji latihan jantung dengan menggunakan *treadmill* yang dikenal se-

bagai *Treadmill Stress Test (TMT)* banyak dimanfaatkan sebagai uji penapisan *CAD* stabil dan tetap menjadi pilihan utama karena biayanya murah, tersedia secara luas, mudah diakses, efektif, dan tidak memerlukan peralatan kompleks.^[2]

TMT dilakukan dengan memantau respons jantung terhadap stres fisik melalui pencatatan elektrokardiogram (EKG), tekanan darah, dan gejala klinis selama aktivitas berjalan di atas treadmill. Salah satu aspek diagnostik utama dalam *TMT* adalah pengamatan terhadap perubahan segmen ST pada EKG, yang merupakan indikator iskemia miokard yang berkorelasi dengan keberadaan dan lokasi lesi koroner yang signifikan.^[1]

Tes *treadmill* dianggap menunjukkan hasil positif apabila pasien mengalami angina tipikal yang berkaitan dengan aktivitas fisik atau ditemukan perubahan EKG yang mencerminkan gambaran iskemia seperti depresi segmen ST berbentuk horizontal atau *downsloping* >1 mm). Meskipun demikian, penggunaan *treadmill* sebagai alat skrining untuk *CAD* stabil memiliki sejumlah keterbatasan, terutama dalam hal akurasi diagnostiknya.^[2]

Tujuan *TMT* adalah untuk mendeteksi adanya kelainan pada arteri koroner serta sebagai referensi untuk pengambilan keputusan perlu tidaknya dilakukan pemeriksaan *koronariografi*. *Coronary angiography* telah menjadi *gold standart* dalam identifikasi dan evaluasi penyumbatan pada pembuluh darah koroner. Pemeriksaan ini memberikan gambaran yang jelas mengenai lokasi, derajat keparahan, dan karakteristik sumbatan, yang menjadi informasi penting dalam menentukan pilihan terapi yang optimal, seperti tindakan *angioplasty* atau operasi *bypass* arteri koroner serta dapat memberikan informasi *prognostic* bagi pasien. Namun, ini merupakan tindakan *invasive* yang berisiko seperti cedera pada pembuluh darah, perdarahan yang berlebihan, serangan jantung dll, sehingga treadmill

tetap dipilih sebagai prosedur yang aman dan *non-invasive* untuk mendeteksi *CAD*.^{[3],[4]}

Aterosklerosis merupakan dasar mekanisme penyakit jantung koroner (PJK) yang dapat dicetuskan oleh berbagai macam faktor risiko PJK. Progresi aterosklerosis akan menyebabkan obstruksi pada arteri koroner, sehingga dapat menimbulkan manifestasi klinis berupa nyeri dada (angina) atau tetap asimtomatik. Untuk memastikan apakah terdapat lesi koroner yang signifikan dan menyebabkan iskemia, pasien yang dicurigai mengalami penyempitan koroner akan menjalani pemeriksaan berupa uji latihan jantung.

Secara konseptual, pelaksanaan uji latihan jantung didasari oleh dua konsep utama. Konsep pertama bersifat fisiologis, di mana dalam keadaan normal, penyerapan oksigen (VO_2) oleh jaringan berlangsung sesuai dengan kebutuhan metabolik masing-masing, termasuk pada jaringan otot jantung (miokard). Selama aktivitas fisik seperti uji latihan, metabolisme otot akan meningkat dan menyebabkan naiknya kebutuhan oksigen, yang kemudian akan diikuti oleh peningkatan pengambilan oksigen dari seluruh tubuh. Akibatnya, tubuh akan meningkatkan serapan oksigen guna memenuhi kebutuhan energi yang meningkat selama latihan. Respons sistem kardiovaskular terhadap latihan melibatkan peningkatan denyut jantung dan tekanan darah, yang terjadi sebagai hasil dari aktivasi sistem saraf simpatis dan inhibisi terhadap saraf parasimpatis. Hal ini akan berujung pada peningkatan curah jantung demi mencukupi kebutuhan metabolik jaringan.

Prinsip kedua berkaitan dengan kondisi patologis, yaitu apabila terdapat penyempitan signifikan pada arteri koroner. Hal ini dapat mengganggu keseimbangan antara suplai darah dan kebutuhan oksigen miokard. Dalam uji latihan, kondisi ini bisa dikenali dari munculnya keluhan angina secara subjektif, serta adanya perubahan pada rekaman jantung yang menunjukkan

respons iskemik. Iskemia yang terjadi dapat menurunkan fungsi pompa jantung, sehingga curah jantung menurun dan durasi latihan fisik menjadi lebih singkat. Berbagai perubahan yang terjadi selama *TMT* menjadi dasar perhitungan skor Duke Treadmill Score (DTS). Nilai DTS diperoleh dari waktu total latihan dikurangi lima kali nilai deviasi segmen ST, kemudian dikurangi empat kali skor angina yang muncul selama tes.

Dengan demikian, secara umum DTS dapat membantu mendeteksi keberadaan lesi koroner yang signifikan. Meskipun demikian, penelitian dari berbagai wilayah menunjukkan adanya variasi nilai potong DTS yang dianggap efektif sebagai prediktor lesi koroner yang signifikan.^[2]

2. Akurasi Diagnostik *TMT* dalam Mendeteksi *CAD* Signifikan

TMT telah lama digunakan sebagai metode skrining untuk deteksi *CAD*. Sebuah meta-analisis klasik oleh Gianrossi, et al. meneliti lebih dari 24.000 individu dan menunjukkan bahwa *TMT* memiliki sensitivitas dan spesifisitas masing-masing berkisar antara 60–75% dan 70–85%.^[5]

Hal ini berarti bahwa meskipun bukan metode dengan akurasi tertinggi, *TMT* tetap memberikan nilai klinis yang signifikan, terutama ketika digunakan secara selektif pada pasien dengan risiko menengah. Nilai diagnostik *TMT* meningkat jika dikombinasikan dengan variabel klinis lainnya. Sebagai contoh, Duke Treadmill Score (DTS) merupakan indeks yang menggabungkan durasi latihan, derajat depresi ST, dan gejala angina. Skor ini memprediksi mortalitas dan risiko kejadian kardiovaskular, serta membantu memutuskan kebutuhan evaluasi lanjutan atau intervensi invasif.^[6]

Studi-studi lain mendukung penggunaan *TMT* sebagai alat skrining awal dalam sistem kesehatan dengan sumber daya terbatas. Di negara berkembang, *TMT* sering menjadi satu-satunya modalitas diag-

nostik sebelum dilakukan angiografi koroner invasif. Oleh karena itu, pengetahuan yang mendalam mengenai interpretasi ST changes sangat krusial bagi klinisi. [7]

TREADMILL STRESS TEST (TMT) PROFILE

Definisi

Treadmill Stress Test (TMT), juga dikenal sebagai *exercise stress test* atau *cardiac stress test*. Dalam bahasa Indonesia, uji latih jantung dikenal sebagai prosedur diagnostik yang digunakan untuk mengevaluasi seberapa baik fungsi jantung selama aktivitas fisik.

Treadmill Stress Test (TMT) adalah sesuatu yang berharga dalam rehabilitasi jantung karena beberapa alasan.

1. Sebagai Diagnostik
 - a. Mendeteksi Penyakit Arteri Koroner (*Coronary Artery Disease/CAD*) atau
 - b. Penilaian Gejala
2. Menilai Prognosis
 - a. Stratifikasi Risiko
 - b. Kapasitas Latihan
3. Tindak lanjut program Latihan:
 - a. Program latihan fisik yang disesuaikan
 - b. Evaluasi berkala terhadap kemajuan pasien

Indikasi

1. Mengidentifikasi penyakit jantung koroner (PJK) atau *Coronary Artery Disease (CAD)* pada individu yang menunjukkan gejala/tanda yang mengarah pada PJK.
2. Menentukan tingkat keparahan penyakit jantung koroner yang diderita.
3. Melakukan prediksi terhadap prognosis atau mengelompokkan risiko terjadinya peristiwa kardiovaskular maupun kematian.
4. Menilai daya tahan fisik serta kemampuan tubuh dalam menjalankan suatu aktivitas.
5. Meninjau dan menganalisis keluhan yang muncul berkaitan dengan suatu aktivitas fisik maupun latihan
6. Mengkaji dampak dari terapi atau tindakan medis yang telah diberikan.
7. Menilai kemampuan jantung dalam meningkatkan denyutnya (kompetensi kronotropik), potensi terjadinya aritmia, serta respons terhadap terapi atau prosedur untuk mengatasi aritmia.
8. Aplikasi tambahan lainnya termasuk pembuatan program latihan fisik, evaluasi terhadap respons tubuh terhadap latihan dan pengobatan, penentuan tingkat disabilitas secara fungsional, hingga penilaian risiko tindakan operasi non-jantung (bedah non-kardiak).
9. Evaluasi sinkop yang tidak dapat dijelaskan pada pasien dengan risiko *CAD* sedang hingga tinggi

Tabel 1. Kontraindikasi TMT

Kontraindikasi mutlak	Kontraindikasi relatif
• Terjadi infark miokard akut dalam dua-tiga hari pertama. • Angina pektoris yang tidak stabil, masih berlangsung, atau dinilai memiliki risiko tinggi. • Aritmia yang tidak terkendali dan menyebabkan gejala atau gangguan pada stabilitas hemodinamik. • Stenosis katup aorta berat, yang menunjukkan gejala (simptomatik). • Diseksi aorta dalam fase akut. • Peradangan akut pada jantung seperti miokarditis, perikarditis, atau endokarditis aktif, serta infeksi akut lainnya. • Gagal jantung yang belum stabil atau belum mendapatkan <i>control</i> yang adekuat • Emboli paru, infark pada paru, atau trombosis vena dalam yang masih akut. • Gangguan mental atau fisik serta kondisi medis lainnya yang menghambat pelaksanaan uji latih jantung secara aman, atau berisiko memperparah kondisi pasien jika dilakukan.	• Ditemukannya stenosis pada arteri koroner utama kiri (left main) atau kondisi serupa. • <i>LBBB complete</i> • Stenosis sedang hingga berat pada katup aorta, meskipun tidak menimbulkan gejala. • Takiaritmia dengan laju ventrikel yang tidak terkontrol. • Blok atrioventrikular tingkat dua atau tiga. • Hipertensi sistemik berat, yaitu tekanan darah diastolik (TDD) >110 mmHg atau sistolik (TDS) >200 mmHg saat istirahat. • Kardiomiopati hipertrofik dengan hambatan yang sangat signifikan pada jalur keluar ventrikel kiri (LVOT obstruction). • Riwayat stroke atau serangan iskemik sementara (TIA) yang baru saja dialami. • Mengalami hipertensi pulmonal yang tergolong berat. • Penggunaan alat pacu jantung dengan frekuensi tetap (<i>fixed-rate pacemaker</i>). • Masalah mental atau fisik serta kondisi medis tertentu yang membuat pelaksanaan <i>TMT</i> menjadi tidak aman atau tidak dapat dilakukan dengan baik.

Diadaptasi dari *Treadmill Stress Testing* oleh Vilcant V, et al. *Exercise stress testing: Indications and common questions* oleh Garner K, et al. *Comparison of Predicted Significant Coronary Lesion by Duke Treadmill Score among Coronary Heart Disease Risk Factors in Patients with Positive Ischemic Response Treadmill Test* oleh Rubiyaktho D, et al.^{[2][8][9]}

Kontraindikasi

Uji latih jantung sebaiknya tidak dilakukan apabila kondisi pasien berisiko tinggi mengalami bahaya, karena dapat memperburuk keadaan medis yang sudah ada, atau jika pelaksanaannya tidak optimal dan manfaat yang diperoleh sangat minimal. Untuk kondisi yang masuk dalam kategori kontraindikasi relatif, pelaksanaan uji latih

harus dipertimbangkan secara cermat dengan menilai keseimbangan antara potensi manfaat dan risiko yang mungkin terjadi.

Pemeriksaan Sebelum Tindakan Anamnesis dan Riwayat Penyakit

- Data identitas peserta uji latih.
- Apakah terdapat keluhan nyeri dada khas seperti angina pektoris, atau nyeri dada yang tidak spesifik (untuk membantu menilai probabilitas awal sebelum tes, serta menentukan indikasi dan kontraindikasi).
- Apakah pasien mengalami keluhan baru, atau keluhan lama yang semakin memburuk.
- Adakah riwayat infark miokard sebelumnya, baik yang baru terjadi maupun yang sudah lama, serta riwayat tindakan revaskularisasi.
- Riwayat gagal jantung, termasuk terapi atau prosedur yang pernah dijalani.
- Keberadaan faktor risiko penyakit jantung dan pembuluh darah, serta gangguan paru-paru.
- Apakah pasien pernah mengalami stroke, dan bagaimana kemampuan fisiknya saat ini.
- Riwayat aritmia, pingsan (sinkop), henti jantung mendadak (sudden death), kardioversi, atau tindakan resusitasi sebelumnya.
- Apakah terdapat cedera atau gangguan pada tungkai yang bisa menghambat pergerakan saat pelaksanaan uji latih jantung.
- Obat-obatan apa saja yang sedang dikonsumsi saat ini.
- Aktivitas harian atau kapasitas fisik pasien dalam keseharian untuk menilai tingkat kebugarannya.

Pemeriksaan menyeluruh

- Pengukuran berat badan dan tinggi badan.
- Evaluasi *blood pressure* dan *heart rate*.
- Pemeriksaan kondisi fisik sistem kardiovaskular (jantung) dan sistem respirasi (pernapasan).
- Penilaian kemampuan gerak tungkai.

- Perhitungan denyut nadi maksimal berdasarkan umur, misalnya dengan rumus $220 - \text{umur (tahun)}$, serta perhitungan denyut nadi submaksimal, yaitu sekitar 85% dari nilai denyut nadi maksimal.
- Perekaman EKG perlu dilakukan jika sebelumnya belum pernah dilakukan, atau jika terdapat dugaan perubahan kondisi yang membutuhkan penilaian lebih lanjut. Jika tersedia EKG sebelumnya, maka hasil baru sebaiknya dibandingkan dengan rekaman tersebut.

Pemantauan Selama Pelaksanaan TMT

Selama pelaksanaan *Treadmill Stress Test* berlangsung hingga selesai, pasien harus diawasi secara terus-menerus melalui observasi yang cermat serta komunikasi dua arah yang efektif. Tujuannya adalah untuk memperoleh informasi kondisi pasien baik secara subjektif maupun objektif. Aspek-aspek kunci yang wajib diperhatikan meliputi hal-hal berikut:

1. Keluhan yang disampaikan pasien beserta tingkat keparahannya.
2. Perubahan dalam parameter hemodinamik.
3. Tanda-tanda fisik, seperti berjalan ter-pincang-pincang, kehilangan keseimbangan, tubuh tampak lemah, wajah pucat, atau menunjukkan tanda-tanda nyeri dan kelelahan.
4. Pemantauan rekaman EKG di monitor, khususnya untuk mendeteksi aritmia atau perubahan segmen ST.^[2]

Penghentian TMT

Menghentikan pelaksanaan *TMT* merupakan bagian penting dari proses pengawasan selama tes berlangsung. Keputusan ini umumnya sangat ditentukan oleh tujuan pelaksanaan *TMT*, serta didasarkan pada evaluasi klinis dan pertimbangan terhadap kondisi pasien. Dalam praktiknya, *TMT* biasanya dihentikan apabila muncul keluhan tertentu pada pasien.

Indikasi absolut untuk menghentikan TMT:

- Dugaan atau adanya infark miokard akut.
- Nyeri dada/angina pektoris dengan intensitas sedang hingga berat.
- Terjadi elevasi segmen ST ≥ 1 mm pada sadapan tanpa gel. Q patologis (tidak termasuk sadapan aVR, aVL, dan V1).
- Penurunan tekanan darah sistolik lebih dari 10 mmHg dari nilai saat istirahat, bersamaan dengan gejala iskemia; atau penurunan ≥ 20 mmHg setelah sebelumnya terjadi peningkatan tekanan sistolik.
- Gangguan irama jantung berat, seperti *Second-Degree AV Block* atau *Third-Degree AV Block*, *Ventricular Tachycardia*, dan juga *Ventricular Fibrillation*.
- Muncul gejala hipoperfusi seperti kulit pucat, berkeringat dingin, atau sianosis.
- Gejala gangguan neurologis: pusing, pandangan menghitam, nyeri kepala, atau kesulitan melangkah.
- Masalah teknis selama tes, seperti gangguan pada alat treadmill/ergocycle, monitor EKG tidak terbaca, atau tekanan darah tidak bisa diukur.
- Permintaan dari pasien untuk menghentikan tes.

Indikasi relatif penghentian TMT:

- Depresi segmen ST lebih dari 2 mV (baik horizontal maupun downsloping), adanya perubahan pada kompleks QRS atau arah aksis.
- Timbul nyeri dada yang memburuk atau semakin intens.
- Sesak napas, rasa lelah berlebih, muncul wheezing, nyeri otot tungkai, atau keluhan klaudikasio.
- Tekanan darah sistolik mencapai ≥ 230 mmHg atau tekanan diastolik ≥ 115 mmHg.
- Penurunan tekanan sistolik lebih dari 10 mmHg dibandingkan nilai istirahat, disertai bukti klinis iskemia.

- Muncul aritmia yang berisiko menimbulkan gangguan hemodinamik meskipun bukan fibrilasi atau takikardia ventrikel, seperti *multifocal PVC*, triplet PVC, takikardia supraventrikel, bradiaritmia, atau *AV block* selain derajat 2 dan 3, yang cenderung menjadi lebih berat dan memengaruhi hemodinamik.
- Terjadinya blok cabang berkas (*bundle branch block*) atau gangguan konduksi intraventrikular lain yang menyulitkan dalam membedakannya dengan *ventricular tachycardia*.

Kriteria Normal TMT: ^[10]

1. ECG normal

Tidak ada respons abnormal pada klinis, hemodinamik ECG, dan pasien dapat melakukan TMT dalam jangka waktu yang memadai sesuai usia dan tingkat kebugaran. Laju jantung pasien mencapai 85 % dari prediksi laju jantung maksimal.

2. ECG ST- Depresi yang upsloping
Depression and the rapid upsloping ST-segment merupakan respon normal pada HR yang meningkat.

Kriteria Iskemia Miokard Positif:

1. Depresi segmen ST ≥ 1 mm di bawah garis isoelektrik dengan pola horizontal atau downsloping, yang terjadi 60 milidetik dari J poin
2. Depresi segmen ST ≥ 1.5 mm di bawah garis isoelektrik dengan pola upsloping, yang terjadi 80 milidetik dari J poin
3. Elevasi segmen ST (serta elevasi J poin) ≥ 1 mm dari garis isoelektrik pada 80 milidetik dari J poin
4. Elevasi segmen ST di sadapan aVR, yang dianggap ekuivalen dengan depresi segmen ST dengan pola horizontal

Kriteria sugestif Iskemia miokard :

1. Depresi segmen ST horizontal atau downsloping antara 0,5 hingga 1 mm di

- bawah garis isoelektrik pada 60 milidetik dari *J-point*.
- Depresi segmen ST upsloping lebih dari 0.7 mm dan kurang dari 1.5 mm di bawah garis isoelektrik pada 80 milidetik dari *J point*
 - Elevasi segmen ST (dengan elevasi *J point*) antara 0.5 mm - 1 mm
 - Exercise-induced hypotension*
 - Nyeri dada menyerupai angina ketika latihan fisik
 - Munculnya ektopik ventrikel dengan derajat tinggi, terutama bila terjadi saat beban kerja masih ringan pada uji latih.

Kriteria tambahan yang mungkin dapat mendukung diagnosis iskemia miokard:

- Terjadinya peningkatan amplitudo gelombang R pada saat denyut jantung meningkat
- Muncul gelombang T yang tinggi pada sadapan V2 dan V3 selama pelaksanaan uji latih.
- Depresi segmen ST yang makin dalam pada denyut prematur ventrikular (PVC) saat uji latih
- Depresi segmen ST kurang dari 1 mm tetapi depresi segmen ST/Tingginya gelombang R > 0,1 atau positif bila dihitung dengan ST Heart Rate Index

Skor Duke Treadmill digunakan untuk memperkirakan adanya penyempitan (*stenosis*) di arteri koroner.

Duke Treadmill Score (DTS) dikenal sebagai salah satu metode untuk menilai prognostik yang mampu mengelompokkan pasien berdasarkan tingkat risiko serta memprediksi angka kematian pada penyakit arteri koroner (*CAD*). Selain memiliki peran prognostik, DTS juga telah diuji sebagai alat bantu diagnosis *CAD* dan terbukti memiliki kemampuan prediksi yang cukup baik dan membantu para klinisi dalam menentukan rencana kateterisasi/angiografi koroner. Skor ini memiliki korelasi yang kuat dengan derajat keparahan lesi koroner, sebagaimana

diukur dengan *Syntax Score*. DTS yang berisiko sedang maupun tinggi memiliki nilai *syntax* yang lebih besar juga.

Komponen skornya berupa durasi *TMT*, perubahan segmen ST dan tingkat keparahan angina yang muncul selama latihan berlangsung.

DTS = lama waktu tes (menit) – (5x perubahan segmen ST) – (4x skor angina)

Lama waktu tes = total waktu (menit) dari awal mulai hingga dihentikan (dengan protokol Bruce)

Perubahan segmen ST = perubahan/deviasi segmen ST (elevasi atau depresi) yang paling signifikan dibandingkan nilai awal.

Skor Angina :

0 = tidak timbul angina

1 = Timbul angina, tetapi tidak menyebabkan penghentian latihan

2= Angina berat hingga latihan dihentikan

Untuk *TMT* dengan *protocol* lain maka nilai waktu bisa dikonversi ke *protocol* Bruce menggunakan rumus:

Waktu (menit) setara Protokol Bruce = {Mets dari protokol lain} + 2.2) x 1.3

Tabel 2 Penilaian Prognostik Skor Duke

DTS	Resiko	Survival 5 thn
>5	Rendah	97
- 10 s/d 4	Sedang	91
< -11	Tinggi	72

(Diadaptasi dari *Comparison of Predicted Significant Coronary Lesion by Duke Treadmill Score among Coronary Heart Disease Risk Factors in Patients with Positive Ischemic Response Treadmill Test* oleh Rubiyaktho D, et al).^[2]

Penyakit arteri koroner (*CAD*) dikatakan signifikan/bermakna apabila terjadi penyempitan sebesar $\geq 70\%$ pada ≥ 1 pembuluh koroner utama seperti *Left Anterior Descending (LAD)*, *Left Circumflex (LCx)*, atau *Right Coronary Artery (RCA)*. Sementara itu, bila terdapat penyempitan $\geq 50\%$ pada arteri Left Main (LM) atau bagian proksimal *LAD*, maka kondisi tersebut juga dianggap bermakna secara klinis.^[11]

Hasil pemeriksaan angiografi koroner biasanya mengelompokkan pasien ke dalam tiga kategori: tidak signifikan (tidak ditemukan stenosis atau hanya penyempitan minimal), CAD signifikan (stenosis bermakna pada satu atau dua pembuluh darah), serta CAD berat (penyakit multi-vessel atau stenosis dua pembuluh yang melibatkan bagian proksimal dari Left Anterior Descending dan/atau Left Main).^[12]

Secara keseluruhan, pemeriksaan treadmill memiliki keterbatasan dalam mendeteksi keberadaan CAD. Namun demikian, uji ini secara rata-rata menunjukkan tingkat sensitivitas sebesar 68%, spesifisitas 77%, dan akurasi diagnostik mencapai 73% dalam mengidentifikasi CAD yang signifikan.

Rekomendasi	Kelas	Tingkat
EKG latihan direkomendasikan pada pasien tertentu untuk menilai toleransi latihan, gejala, aritmia, respons tekanan darah, dan risiko suatu kejadian.	I	C
EKG latihan dapat dipertimbangkan sebagai tes alternatif untuk mendiagnosis dan menyingkirkan PJK ketika tes pencitraan non-invasif tidak tersedia.	IIb	B
Latihan EKG dapat dipertimbangkan untuk menyempurnakan stratifikasi risiko dan pengobatan.	IIb	B
Pada individu dengan kemungkinan PJK obstruktif pra-tes yang rendah (>5%-15%), EKG latihan dapat dipertimbangkan untuk mengidentifikasi pasien yang pemeriksaan lebih lanjutnya dapat ditunda.	IIb	C
EKG latihan tidak direkomendasikan untuk tujuan diagnostik pada pasien dengan depresi segmen ST $\geq 0,1$ mV pada EKG istirahat, LBBB, atau yang sedang menjalani terapi digitalis.	III	C
Pada individu dengan kemungkinan pra-tes CAD obstruktif rendah atau sedang (>5%-50%), EKG latihan tidak disarankan untuk menyingkirkan CAD jika tes CCTA atau pencitraan fungsional tersedia.	III	C
CAD: Coronary Artery Disease CCTA: Coronary Computed Tomography Angiography EKG: Elektrokardiogram LBBB: Left Bundle Branch Block PJK: Penyakit Jantung Koroner		

Gambar 1 Rekomendasi Exercise ECG (diadaptasi dari *ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes*, oleh Vrints C, et al).^[13]

PEMBAHASAN

1. Dasar Fisiologis: Mengapa ST Segment Penting?

Segmen ST pada EKG menggambarkan fase awal repolarisasi ventrikel setelah terjadinya depolarisasi. Dalam kondisi normal, segmen ini *isoelectric* dan berada sejajar dengan garis dasar (baseline). Perubahan segmen ST, terutama dalam bentuk depresi horizontal atau downsloping, merupakan indikator klasik adanya iskemia subendokardial akibat ketidakseimbangan antara kebutuhan oksigen dan pasokan oksigen pada jaringan miokard.

Selama latihan fisik, kebutuhan oksigen oleh otot jantung meningkat secara signifikan. Bila terjadi stenosis pada satu atau lebih arteri koroner, suplai darah tidak mampu memenuhi kebutuhan ini, yang menyebabkan iskemia regional. Iskemia inilah yang tercermin dalam EKG sebagai perubahan *segment* ST, umumnya berupa depresi ≥ 1 mm pada dua atau lebih lead kontinu, yang terjadi 60–80 milidetik setelah titik J.

Depresi ST horizontal dan downsloping dianggap lebih spesifik dibandingkan *upsloping*, karena yang terakhir lebih sering terjadi secara fisiologis tanpa ada iskemia. Selain itu, keparahan iskemia berkorelasi dengan kedalaman dan durasi perubahan ST. Semakin cepat muncul, semakin luas distribusinya, dan semakin lama waktu pemulihannya setelah latihan, maka semakin besar kemungkinan adanya CAD signifikan.

Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa pasien dengan ST *segment depression* ≥ 2 mm, onset dalam 3 menit pertama latihan, dan durasi pemulihan lebih dari 5 menit memiliki kemungkinan tinggi mengalami CAD multivessel. Keberadaan ST elevation di lead aVR atau V1 juga dihubungkan dengan lesi kritis pada left main disease.^[14]

Perubahan segmen ST yang muncul selama fase pemulihan setelah latihan menunjukkan signifikansi klinis yang penting. Hal ini mengindikasikan bahwa deviasi segmen ST pada masa *recovery* memiliki nilai diagnostik

yang sebanding dengan deviasi segmen ST yang terjadi selama aktivitas fisik.^[2]

2. Korelasi TMT Positif dengan Lokasi dan Derajat Lesi pada CAD

Selain mendeteksi keberadaan CAD, TMT juga memberikan informasi tentang lokasi kemungkinan lesi berdasarkan pola perubahan ST. Studi oleh Detry dan rekan-rekannya menunjukkan bahwa depresi ST pada lead V1–V4 sering kali berhubungan dengan iskemia di wilayah anterior dan lesi di arteri LAD. Sedangkan depresi pada lead II, III, dan aVF lebih menunjukkan keterlibatan arteri koroner kanan (RCA), dan lead V5–V6 serta I dan aVL berkaitan dengan arteri sirkumfleksa (LCx).^[15]

Hubungan ini tidak bersifat mutlak, namun dapat memberikan petunjuk awal tentang distribusi anatomi CAD. Dalam praktiknya, klinisi dapat memanfaatkan informasi ini untuk memperkirakan kompleksitas lesi, jumlah *vessel* yang terkena, dan potensi kebutuhan revascularisasi. Adanya *segment* ST elevation yang tidak sesuai dengan infark sebelumnya juga dapat menandakan adanya *transmural ischemia* atau penyakit koroner yang sangat berat.

Beberapa studi angiografi membuktikan bahwa kedalaman depresi ST berkorelasi positif dengan derajat stenosis luminal pada arteri koroner. Pasien dengan TMT positif dan ST depression > 2 mm di beberapa lead lebih sering ditemukan mengalami lesi $> 70\%$ pada dua atau lebih arteri koroner. Selain itu, semakin banyak lead yang menunjukkan perubahan ST, semakin luas area miokard yang mengalami iskemia.

3. Faktor yang Mempengaruhi Validitas TMT dan ST Changes

Meskipun TMT adalah alat yang berguna, hasilnya sangat dipengaruhi oleh faktor-faktor pasien dan teknis. Wanita, misalnya, lebih sering menunjukkan hasil false-positive akibat variabilitas hormonal

dan pengaruh payudara terhadap pembacaan EKG. Lansia sering kali tidak mampu mencapai denyut jantung target, sehingga sensitivitas tes berkurang.^[16]

Obat-obatan seperti beta-blocker, calcium channel blockers, dan digitalis dapat menurunkan respons jantung terhadap latihan atau menyebabkan perubahan EKG yang menyerupai iskemia. Oleh karena itu, keputusan untuk menghentikan sementara obat sebelum *TMT* harus disesuaikan dengan kondisi klinis pasien.

Kondisi dasar seperti hipertrofi ventrikel kiri (LVH), bundle branch block, dan abnormalitas elektrolit juga dapat memengaruhi interpretasi EKG. Pasien dengan EKG baseline yang abnormal sering kali membutuhkan modalitas lain seperti stress echocardiography untuk memperoleh hasil diagnostik yang lebih valid.

Untuk meminimalkan kesalahan interpretasi, penting bagi pelaksana *TMT* untuk mempertimbangkan semua faktor klinis, teknis, dan kontekstual sebelum mengambil kesimpulan dari hasil tes. Pengalaman operator juga memegang peranan penting dalam meningkatkan akurasi diagnostik *TMT*.

4. ST Segment Changes dalam Guidelines Klinis yang menyeluruh

Pedoman klinis dari ACC/AHA dan ESC menyatakan bahwa *TMT* dapat digunakan sebagai pemeriksaan awal pada pasien dengan gejala angina stabil dan risiko menengah terhadap CAD. Pasien yang mampu melakukan aktivitas fisik dan memiliki EKG baseline yang interpretabel adalah kandidat ideal untuk *TMT*. ACC/AHA menyarankan bahwa *TMT* dianggap positif jika terdapat depresi ST horizontal atau downsloping ≥ 1 mm yang terjadi atau berlanjut setidaknya 60–80 milidetik setelah titik J. Kriteria tambahan yang meningkatkan nilai prediktif positif adalah onset awal depresi ST (dalam 3 menit pertama), pemulihan lambat, dan terjadinya gejala angina bersamaan.^[14]

ESC 2019 menggarisbawahi pentingnya pemilihan pasien untuk *TMT* dan menyarankan penggunaannya sebagai bagian dari algoritma penilaian pra-tes (pre-test probability). Jika probabilitas pre-test rendah, *TMT* dapat menghindarkan pasien dari prosedur yang tidak perlu. Sebaliknya, jika hasil *TMT* menunjukkan temuan bermakna, maka pasien diarahkan untuk evaluasi lebih lanjut, seperti CAG.^[17]

Panduan-panduan ini juga menekankan pentingnya dokumentasi dan pemahaman mendalam tentang parameter EKG selama *TMT*, termasuk jenis dan distribusi ST segment changes serta gejala yang muncul.

5. Implikasi Klinis: *TMT* Sebagai Alat Stratifikasi Risiko dan Keputusan Terapi

TMT berperan penting dalam menentukan jalur manajemen pasien dengan gejala angina. Pasien yang menunjukkan *TMT* negatif dan mampu menyelesaikan uji latihan tanpa gejala memiliki prognosis yang baik dan dapat dikelola secara konservatif. Sebaliknya, *TMT* positif yang menunjukkan depresi ST signifikan, onset dini, dan gejala berat menjadi dasar untuk dilakukan angiografi koroner dan pertimbangan revascularisasi.

Skor seperti DTS telah terbukti efektif dalam memprediksi risiko mortalitas dan morbiditas. Skor rendah (< -11) mengindikasikan risiko tinggi, sedangkan skor tinggi ($> +5$) menunjukkan risiko rendah. Kombinasi antara *TMT* dan faktor klinis lainnya (seperti usia, diabetes, riwayat merokok) memberikan stratifikasi risiko yang lebih tajam dan membantu dalam pengambilan keputusan klinis yang tepat.

Selain itu, *TMT* juga dapat digunakan untuk menilai respons terhadap terapi farmakologis dan rehabilitasi jantung. Pada pasien pasca-infark miokard, *TMT* dapat mengevaluasi kapasitas fungsional dan mendeteksi iskemia residual.

6. Keterbatasan dan Masa Depan TMT dalam Evaluasi CAD

Meskipun TMT telah lama digunakan, keterbatasannya perlu diakui. Sensitivitas yang tidak terlalu tinggi dan kemungkinan hasil false-positive atau false-negative membatasi penggunaannya pada beberapa populasi.^[18] Modalitas seperti CT-CAG, MPI, dan stress echo sering kali memiliki keunggulan dalam hal akurasi dan visualisasi anatomi.

Namun, dengan biaya rendah dan akses yang luas, TMT tetap menjadi alat utama di berbagai fasilitas, terutama di negara berkembang. Kemajuan teknologi membuka kemungkinan integrasi TMT dengan pemantauan hemodinamik canggih, analisis AI, dan data biometrik lainnya untuk meningkatkan akurasi.^{[19], [20]}

Penelitian terbaru juga menunjukkan penggunaan TMT dalam konteks prediksi populasi luas melalui algoritma berbasis machine learning.^[21] Kombinasi TMT dengan biomarker, imaging, dan genetika diharapkan dapat membentuk model prediksi yang lebih personal dan akurat.

KESIMPULAN

Tinjauan pustaka ini menunjukkan bahwa TMT, melalui pengamatan terhadap perubahan segmen ST, tetap merupakan alat skrining yang efektif, praktis, dan bernilai tinggi dalam mendeteksi CAD signifikan. Meskipun terdapat keterbatasan dibandingkan modalitas modern, keunggulan dalam ketersediaan dan biaya menjadikan TMT sangat relevan dalam praktik sehari-hari, terutama di sistem kesehatan dengan sumber daya terbatas.

Pemahaman mendalam tentang interpretasi *ST-segment changes* serta integrasinya dengan penilaian klinis dan risiko akan meningkatkan efektivitas TMT.

Di masa depan, kombinasi TMT dengan teknologi digital dan algoritma prediktif akan membawa peran uji ini ke tingkat

yang lebih tinggi dalam manajemen penyakit jantung koroner.^[22]

DAFTAR PUSTAKA

1. Ikhsan M, Nasution SA, Wijaya IP, Rumende CM. Peran Duke Treadmill Score sebagai Prediktor Penyakit Jantung Koroner pada Pasien dengan Uji Treadmill Positif. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* Vol. 2016;3(2).
2. Rubiyaktho D, Tjahjono CT. Comparison of Predicted Significant Coronary Lesion by Duke Treadmill Score among Coronary Heart Disease Risk Factors in Patients with Positive Ischemic Response Treadmill Test. *Acta Cardiologia Indonesiana*. 2018;4(1):1–8.
3. Ridwan M, Kusman K. Ritelatur Review: Prosedur Pemeriksaan Coronary Angiography Pada Kasus Acute Trasmular Myocardial Infraction. *Jurnal Anestesi*. 2024;2(1):228–38.
4. Wei J, Pan B, Gan Y, Li X, Liu D, Sang B, et al. Temporal Relationship-Aware Treadmill Exercise Test Analysis Network for Coronary Artery Disease Diagnosis. *Sensors*. 2024;24(9):2705.
5. Bourque JM, Beller GA. Value of Exercise Stress Electrocardiography for Risk Stratification in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease in The Era of Advanced Imaging Technologies. *The Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular imaging*. 2015;8(11):1309.
6. Gyawali A, Karki P, Pandey NK, Pandey B, Shrestha S, Thapa R, et al. Comparative Study of Treadmill Test Positive Patients with Coronary Artery Profile on Coronary Angiography in Patient Presenting with Chest Pain in BPKIHS, Dharan, Nepal. *Nepal Medici Medical Journal*. 2023;4(2):41–5.
7. Thapa R, Karki P, Pandey NK, Ghimire JP, Pandey B, Gyawali A, et al. Coronary Artery Profile on Coronary Angiography in Treadmill Test positive Female Patients Presenting in BPKIHS, Nepal. *Journal of Advances in Internal Medicine*. 2024;13(2):57–61.
8. Vilcant V, Zeltser R. Treadmill Stress Testing. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499903/>
9. Garner KK, Pomeroy W, Arnold JJ. Exercise Stress Testing: Indications and Common Questions. *American Family Physician*. 2017;96(5):293–299A.
10. GOLD COA. Interpretation of the Electrocardiography during Exercise and Recovery. *Ellestad's Stress Testing: Principles and Practice*. 2018;160.
11. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 European Society of Cardiology/European Association for Cardio Thoracic Surgery Guidelines on Myocardial Revascularization. *European heart journal*. 2019;40(2):87–165.
12. Gul F, Parekh A. Multivessel disease. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557895/>
13. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 European Society of Cardiology Guidelines for The Management of Chronic Coronary Syndromes: Developed by The

- Task Force for The Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *European heart journal*. 2024;45(36):3415–537.
14. Lim YC, Teo SG, Poh KK. ST-segment Changes with Exercise Stress. *Singapore Medical Journal*. 2016;57(7):347.
 15. Meyers HP, Bracey A, Lee D, Lichtenheld A, Li WJ, Singer DD, et al. Ischemic ST-segment Depression Maximal in V1–V4 (versus V5–V6) of Any Amplitude is Specific for Occlusion Myocardial Infarction (Versus Non Occlusive Ischemia). *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(23):e022866.
 16. Sun Y, Li W, Yin L, Wei L, Wang Y. Diagnostic Accuracy of Treadmill Exercise Tests among Chinese Women with Coronary Artery Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2017;227:894–900.
 17. Antti S, Juhani K. ESC 2019 Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes. *Herz*. 2020;45(5):409–20.
 18. Hadida Barzilai D, Cohen-Shelly M, Sorin V, Zimlichman E, Massalha E, Allison TG, et al. Machine Learning in Cardiac Stress Test Interpretation: a Systematic Review. *European Heart Journal-Digital Health*. 2024;5(4):401–8.
 19. Yilmaz A, Hayiroğlu Mİ, Salturk S, Pay L, Demircali AA, Coşkun C, et al. Machine Learning Approach on High Risk Treadmill Exercise Test to Predict Obstructive Coronary Artery Disease by Using P, QRS, and T waves' features. *Current Problems in Cardiology*. 2023;48(2):101482.
 20. Lee YH, Tsai TH, Chen JH, Huang CJ, Chiang CE, Chen CH, et al. Machine Learning of Treadmill Exercise Test to Improve Selection for Testing for Coronary Artery Disease. *Atherosclerosis*. 2022;340:23–7.
 21. Kim YR, Lee K. The Feasibility of Artificial Intelligence in Interpretation of the Treadmill Test. *Circulation*. 2023;148(Suppl_1):A16611–A16611.
 22. Doolub G, Mamalakis M, Alabed S, Van der Geest RJ, Swift AJ, Rodrigues JC, et al. Artificial Intelligence as A Diagnostic Tool in Non-Invasive Imaging in The Assessment of Coronary Artery Disease. *Medical Sciences*. 2023;11(1):20.

Tinjauan Kepustakaan

Aspek Psikologis Pasien Gagal Jantung dengan Penyakit Jantung Koroner: Kecemasan, Depresi, Efikasi Diri, dan Kualitas Hidup

Psychological Aspects of Heart Failure Patients with Coronary Artery Disease: Anxiety, Depression, Self-Efficacy, and Quality of Life

Mokhammad Afifuddin¹, Cholid Tri Tjahjono², Veny Mayangsari²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia

²Divisi Prevensi dan Rehabilitasi Jantung dan Pembuluh Darah, Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 9 September 2025; direvisi 4 Oktober 2025; publikasi 26 Oktober 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Korespondensi:

Mokhammad Afifuddin, Program Pendidikan Dokter Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah, Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia
Email: em.afif@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit kardiovaskular yang mencakup penyakit arteri koroner (PJK) dan gagal jantung, merupakan beban kesehatan global yang utama. Selain dampak fisiologisnya yang mendalam, kondisi ini terkait erat dengan komorbiditas psikologis yang signifikan, terutama depresi dan kecemasan. Tinjauan ini merangkum bukti terkini mengenai prevalensi, mekanisme patofisiologis, dan pengaruh timbal balik dari gangguan psikologis ini pada pasien PJK dan gagal jantung. Tinjauan ini mengeksplorasi peran krusial efikasi diri dalam memediasi luaran pasien dan kepatuhan terhadap regimen terapi, sekaligus mengkaji dampak mendalam dari distress psikologis terhadap kualitas hidup terkait kesehatan. Lebih lanjut, artikel ini membahas intervensi psikologis berbasis bukti dan pengobatan farmakologis, mengidentifikasi faktor risiko utama dan prediktor distress psikologis, serta menguraikan implikasi klinis dan rekomendasi pengobatan. Meskipun terdapat kemajuan, depresi dan kecemasan pada pasien jantung masih kurang dikenali dan kurang ditangani. Tinjauan ini menggarisbawahi pentingnya perawatan terpadu dan multidisiplin yang menangani kebutuhan kesehatan fisik dan mental dari populasi pasien yang rentan ini, menawarkan wawasan tentang keterbatasan dan arah masa depan untuk penelitian dan praktik klinis.

Kata Kunci: Aspek Psikologis, Gagal Jantung, Penyakit Jantung Koroner

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVDs), encompassing coronary artery disease (CAD) and heart failure (HF), represent a leading global health burden. Beyond their profound physiological impact, these conditions are intricately linked with significant psychological comorbidities, primarily depression and anxiety. This review synthesizes current evidence regarding the prevalence, pathophysiological mechanisms, and reciprocal influences of these psychological disorders in patients with CAD and HF. It explores the crucial role of self-efficacy in mediating patient outcomes and adherence to therapeutic regimens, while also examining the profound impact of psychological distress on health-related quality of life (HRQoL). Furthermore, this article discusses evidence-based psychological interventions and pharmacological treatments, identifies key risk factors and predictors of psychological distress, and outlines clinical implications and treatment recommendations. Despite advancements, depression and anxiety in cardiac patients remain under-recognized and undertreated. This review underscores the imperative for integrated, multidisciplinary care that addresses both the physical and mental health needs of this vulnerable patient population, offering insights into limitations and future directions for research and clinical practice.

Keywords: Psychological aspects, Heart Failure, Coronary Artery Disease



PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular, khususnya penyakit jantung koroner (PJK) dan gagal jantung, merupakan krisis kesehatan masyarakat global yang utama, serta menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. PJK yang ditandai oleh penyempitan arteri koroner dan berkurangnya suplai darah ke jantung, bertanggung jawab atas 9,43 juta kematian secara global pada tahun 2016. Gagal jantung merupakan sebuah sindrom klinis kompleks di mana jantung tidak mampu memompa darah secara adekuat sehingga memengaruhi kualitas hidup pasien, menyebabkan hospitalisasi berulang, dan meningkatkan risiko kematian dini. Prevalensi global PJK diperkirakan mencapai 200 juta, sementara gagal jantung memengaruhi 64 juta individu, dan fibrilasi atrium memengaruhi 60 juta individu.^[1]

Di luar gejala fisik yang telah terdokumentasi dengan baik seperti angina, kelelahan, sesak napas, dan retensi cairan^[1], pasien dengan penyakit kardiovaskular sering kali mengalami distress psikologis yang substansial.^[2] Depresi dan kecemasan memiliki prevalensi yang tinggi pada populasi pasien jantung, sering kali terjadi bersamaan dan secara signifikan memengaruhi kesejahteraan serta prognosis secara keseluruhan.^{[1][3]} Hubungan timbal balik antara kesehatan mental dan kardiovaskular ini semakin diakui di mana faktor-faktor psikologis tidak hanya menjadi konsekuensi dari penyakit kronis tetapi juga merupakan faktor risiko independen untuk kejadian kardiovaskular yang merugikan dan luaran kesehatan yang lebih buruk.^[4-6]

Gangguan Psikologis pada Penyakit Jantung Koroner dan Gagal Jantung

Gangguan psikologis, terutama depresi dan kecemasan, sangat umum terjadi pada individu yang didiagnosis dengan PJK dan gagal jantung. Prevalensinya pada populasi pasien ini secara signifikan

melebihi populasi umum, terutama pada kelompok yang memerlukan perhatian klinis dan perawatan terpadu.^{[7][8]} Depresi adalah komorbid yang melekat pada pasien kardiovaskular. Studi menunjukkan bahwa antara 20% hingga 40% pasien penyakit jantung menunjukkan gejala depresi yang meningkat, dengan 15% hingga 20% memenuhi kriteria untuk Gangguan Depresi Mayor.^[7] Dalam konteks spesifik gagal jantung, prevalensi gejala depresi atau diagnosis gangguan depresi mayor diperkirakan antara 19% dan 21,5%.^{[9][10]} Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis global mengonfirmasi prevalensi depresi yang substansial pada pasien penyakit kardiovaskular.^[11] Bagi pasien dengan sindrom koroner akut, depresi diakui sebagai faktor risiko signifikan untuk prognosis yang buruk.^{[12][13]} Kondisi ini tidak hanya umum tetapi juga persisten, sering kali tidak terdeteksi dan tidak terangani, meskipun implikasinya parah terhadap luaran pasien.^[4]

Gangguan kecemasan tampaknya lebih umum daripada depresi pada pasien penyakit kardiovaskular.^[7] Sebuah meta-analisis baru-baru ini menunjukkan bahwa lebih dari 50% pasien gagal jantung mengalami tingkat kecemasan yang meningkat, dengan 13% memenuhi kriteria diagnostik untuk gangguan kecemasan.^[7] Serupa dengan depresi, kecemasan adalah faktor risiko yang sudah mapan untuk penyakit kardiovaskular^{[14][15]}. Pada pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang menurun dan fraksi ejeksi yang sedikit menurun, gejala kecemasan yang signifikan lebih sering terjadi pada pasien gagal jantung dengan penurunan fraksi ejeksi (34% berbanding 14%).^[16] Prevalensi global kecemasan pada pasien jantung juga telah menjadi perhatian dalam tinjauan sistematis baru-baru ini.^{[13][17]}

Depresi pada penyakit jantung sering digambarkan sebagai kondisi yang umum, persisten, kurang terdiagnosis, dan

mematikan.^[4] Ini adalah faktor risiko independen untuk morbiditas dan mortalitas jantung, terpisah dari faktor risiko jantung tradisional.^[4] Demikian pula, kecemasan dan depresi diakui sebagai faktor penting yang memengaruhi onset, perkembangan, pengobatan, dan rehabilitasi penyakit jantung koroner.^[18] Hubungan mendalam antara distress psikologis dan luaran jantung yang merugikan diyakini melibatkan interaksi kompleks antara efek fisiologis dan perilaku.^[4] Wawasan ini menggarisbawahi kebutuhan kritis untuk skrining rutin dan manajemen terpadu gangguan psikologis dalam tatanan perawatan jantung.

Efikasi Diri dan Perannya dalam Luaran Pasien

Efikasi diri yang didefinisikan sebagai keyakinan individu terhadap kemampuannya untuk berhasil melakukan tugas tertentu atau mengatasi tantangan, memainkan peran penting dalam membentuk perilaku pasien dan luaran kesehatan, terutama dalam konteks kondisi kronis seperti PJK dan gagal jantung.^[19] Sistem keyakinan ini secara langsung memengaruhi motivasi, penetapan tujuan, ketekunan, dan pada akhirnya, kualitas hidup individu secara keseluruhan.^{[19][20]}

Tingkat efikasi diri yang tinggi secara konsisten dan positif berkorelasi dengan kualitas hidup yang lebih baik pada pasien PJK.^[19] Ketika pasien percaya pada kemampuan mereka untuk mengelola kondisi mereka, mematuhi rencana pengobatan, dan terlibat dalam perilaku yang meningkatkan kesehatan, mereka cenderung melaporkan kepuasan dan kebahagiaan yang lebih besar dalam hidup mereka.^{[19][20]} Rasa kontrol dan kemandirian atas kesehatan mereka ini merupakan komponen krusial dari persepsi kesejahteraan.^[20] Efikasi diri memberdayakan individu untuk menetapkan tujuan kesehatan yang realistis dan bekerja dengan percaya diri untuk men-

capainya, sehingga secara signifikan memperkaya kualitas hidup mereka terkait kesehatan mereka.^{[20][19]}

Efikasi diri adalah prediktor signifikan kepatuhan terhadap pengobatan dan keterlibatan dalam perilaku sehat di kalangan pasien jantung. Studi telah menunjukkan bahwa perbaikan gejala depresi dan kecemasan berhubungan dengan kepatuhan yang lebih baik terhadap pengobatan dan perilaku yang lebih sehat pada pasien jantung yang baru saja dirawat di rumah sakit.^{[4][21]} Hubungan ini menggarisbawahi bahwa kesejahteraan psikologis dapat secara langsung memfasilitasi partisipasi aktif pasien dalam perawatan mereka sendiri. Sebaliknya, depresi dapat memprediksi kegagalan dalam menyelesaikan program rehabilitasi jantung fase-II^[22], dan baik depresi maupun kecemasan dapat mengganggu kepatuhan terhadap rehabilitasi jantung.^[23] Pasien dengan efikasi diri yang lebih rendah mungkin lebih kesulitan dalam mengadopsi dan mempertahankan rencana perawatan diri yang kompleks yang diperlukan untuk mengelola gagal jantung.^{[24][25]}

Patofisiologi pada Penyakit Kardiovaskular dan Gangguan Psikologis

Hubungan rumit antara gangguan psikologis dan penyakit kardiovaskular tidak hanya bersifat korelasional. Hubungan ini ditandai oleh mekanisme patofisiologis timbal balik yang kompleks. Mekanisme ini melibatkan jalur biologis bersama yang memperburuk kedua kondisi, menciptakan suatu lingkaran yang memburuk.^{[4][3]} Distres psikologis dapat memicu atau memperparah penyakit kardiovaskular, dan sebaliknya, pengalaman mengalami kejadian jantung dapat memicu atau mengintensifkan kondisi kesehatan mental.^[3] Sebagai contoh, kecemasan dan depresi adalah faktor kritis dalam kejadian, perkembangan, rehabilitasi, dan prognosis PJK.^[18] Kehadiran distress psikologis, terutama depresi, merupakan faktor risiko independen untuk morbiditas

dan mortalitas jantung.^[4]

Gangguan psikologis seperti depresi dan stres kronis memicu serangkaian respons patofisiologis yang saling terkait dan berkontribusi terhadap luaran kardiovaskular yang merugikan. Kondisi ini menyebabkan disregulasi pada sistem respons stres utama, yang ditandai oleh hiperaktivitas sumbu *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal* (HPA) dan disfungsi sistem saraf otonom. Hiperaktivitas sumbu HPA yang berkelanjutan menyebabkan peningkatan kadar kortisol, yang secara langsung mendorong hipertensi, resistensi insulin, dan disfungsi endotel^[26], sebuah peristiwa kunci dalam inisiasi aterosklerosis.^{[27][28]} Secara paralel, disfungsi sistem saraf otonom, yang bermanifestasi sebagai penurunan variabilitas denyut jantung dan peningkatan aktivitas simpatis, menjadi prediktor independen untuk aritmia dan prognosis jantung yang lebih buruk.^[29-31] Stres psikologis ini juga memicu peningkatan stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan seluler vaskular^{[32][33]} dan mendorong keadaan pro-inflamasi sistemik, yang ditunjukkan oleh peningkatan penanda seperti protein C-reaktif (CRP) dan sitokin^[28], di mana inflamasi ini mempercepat progresi aterosklerosis dan gagal jantung.^{[34][35]} Lebih lanjut, depresi dikaitkan dengan peningkatan aktivasi trombosit^[36], menciptakan keadaan protrombotik yang meningkatkan risiko kejadian koroner akut^[37], suatu proses yang dapat dipengaruhi oleh obat SSRI.^[38] Terakhir, pada tingkat neurobiologis, kadar *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) yang lebih rendah tidak hanya berhubungan dengan depresi, tetapi juga dengan hilangnya efek protektif pada fungsi jantung, dan faktor ini memiliki hubungan timbal balik dengan sumbu HPA yang hiperaktif.^{[39][26]}

Selain faktor fisiologis, aspek perilaku yang dimediasi oleh gangguan psikologis secara signifikan memengaruhi luaran penyakit kardiovaskular. Depresi dan

kecemasan sering kali mengurangi kepatuhan terhadap aktivitas yang meningkatkan kesehatan seperti olahraga, kepatuhan pengobatan, dan pola makan sehat^[4], yang pada gilirannya mempercepat perkembangan penyakit.^[23] Selain itu, distress psikologis meningkatkan kemungkinan terlibat dalam perilaku berbahaya seperti merokok, konsumsi alkohol, dan ketidakaktifan fisik^[7], yang semuanya merupakan faktor risiko yang sudah mapan untuk penyakit kardiovaskular.^[40] Jalur multifaset ini menggarisbawahi perlunya pendekatan perawatan terpadu yang secara bersamaan menangani kebutuhan kesehatan kardiovaskular dan mental pasien.

Dampak terhadap Kualitas Hidup Terkait Kesehatan

Kualitas hidup terkait kesehatan adalah ukuran komprehensif yang mencerminkan persepsi subjektif individu tentang fungsi fisik, psikologis, dan sosial mereka, sebagaimana dipengaruhi oleh status kesehatan mereka.^[41] Pada pasien dengan PJK dan gagal jantung, distress psikologis sangat memengaruhi kualitas hidup, menjadikannya indikator prognostik yang krusial dan fokus utama dari perawatan yang berpusat pada pasien. Pasien dengan distress psikologis, khususnya depresi dan kecemasan, secara konsisten melaporkan kualitas hidup yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki komorbiditas tersebut.^[8]

Memasukkan penilaian kualitas hidup ke dalam terapi dapat secara signifikan meningkatkan keberhasilan pengobatan dan memberikan wawasan tentang kelangsungan hidup pasien.^[2] Sebagai contoh, remisi distress psikososial berhubungan dengan perubahan positif pada kualitas hidup.^[8]

Studi telah menunjukkan bahwa kualitas hidup yang lebih buruk, terutama bila diperparah oleh gejala yang berat, status sosial ekonomi yang buruk^[2], dan dukungan

sosial yang rendah, meningkatkan kemungkinan rehospitalisasi dan mortalitas pada pasien gagal jantung.^[42] Mengingat dampak mendalam dari distress psikologis terhadap HRQoL dan nilai prognostiknya, skrining rutin untuk QoL pada semua pasien penyakit jantung direkomendasikan untuk memastikan perawatan komprehensif berkualitas tinggi.^[42] Pendekatan ini memungkinkan intervensi yang disesuaikan yang tidak hanya mengelola gejala fisik tetapi juga meningkatkan kesejahteraan secara keseluruhan.

Intervensi Psikologis Berbasis Bukti

Beban signifikan dari distress psikologis pada pasien penyakit kardiovaskular menuntut intervensi psikologis berbasis bukti yang efektif. Intervensi ini bertujuan untuk meringankan gejala depresi dan kecemasan, meningkatkan mekanisme koping, dan meningkatkan kualitas hidup terkait kesehatan secara keseluruhan.^[1] Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis mengonfirmasi bahwa intervensi psikologis menghasilkan perbaikan signifikan pada depresi, kecemasan, dan kualitas hidup terkait kesehatan mental pada pasien PJK, gagal jantung, atau fibrilasi atrium.^[1]

Terapi Perilaku Kognitif adalah salah satu intervensi psikologis yang paling banyak dipelajari dan efektif untuk depresi dan kecemasan pada populasi jantung.^[10] Untuk pasien dengan PJK, terapi perilaku kognitif telah menunjukkan efikasi dalam meningkatkan luaran psikologis dan klinis.^[43] Pada pasien gagal jantung, komponen terapi perilaku kognitif seperti psikoedukasi tentang gagal jantung, pemecahan masalah, aktivasi perilaku, dan manajemen pikiran disfungsi telah berhasil diintegrasikan ke dalam intervensi, yang mengarah pada penurunan skor depresi.^[10] Sebuah meta-analisis secara khusus menyoroti efikasi terapi perilaku kognitif untuk gagal jantung.^[44]

Rehabilitasi Jantung Berbasis Latihan adalah landasan pencegahan sekunder dalam perawatan jantung dan memainkan

peran penting dalam meningkatkan luaran psikologis. Program rehabilitasi jantung berbasis latihan telah terbukti mengurangi gejala kecemasan dan depresi pada pasien yang pernah mengalami infark miokard.^[45] Untuk pasien gagal jantung, latihan fisik memperbaiki gejala depresi dan kapasitas latihan, serta berkontribusi pada kualitas hidup terkait kesehatan yang lebih baik.^[46] Rehabilitasi jantung tidak hanya meningkatkan kesehatan fisik, tetapi juga meningkatkan kinerja kognitif pada orang dewasa yang lebih tua dengan penyakit kardiovaskular.^[47]

Motivational Interviewing (MI) adalah gaya konseling yang berpusat pada pasien untuk memunculkan perubahan perilaku dengan membantu pasien mengeksplorasi dan menyelesaikan ambivalensi.^[48] Ini telah digunakan secara efektif pada populasi jantung untuk mempromosikan efek positif dan aktivitas fisik setelah sindrom koroner akut.^[49] MI dapat meningkatkan perilaku perawatan diri pada pasien gagal jantung, terutama pada mereka dengan depresi komorbid, yang mengarah pada luaran kesehatan yang lebih baik.^[50]

Pendekatan perawatan kolaboratif yang mengintegrasikan perawatan kesehatan mental ke dalam tatanan kardiologi sangat bermanfaat untuk pasien^[51]. Perawatan kolaboratif telah menunjukkan efikasi untuk pasien dengan gagal jantung dan komorbid depresi. Uji coba *Management of Sadness and Anxiety in Cardiology* (MO-SAIC), misalnya, menunjukkan bahwa perawatan kolaboratif untuk depresi dan gangguan kecemasan pada pasien dengan kejadian jantung baru-baru ini mengarah pada perbaikan gejala psikologis.^[4]

Intervensi farmakologis dengan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs) adalah antidepresan yang aman pada pasien dengan penyakit jantung.^[10] Obat-obatan ini telah menunjukkan efek menguntungkan pada gejala depresi pada pasien PJK, dengan beberapa indikasi manfaat untuk jantung.^[10]

Terapi terstruktur, seperti terapi

perilaku kognitif, hingga model rehabilitasi dan perawatan kolaboratif yang lebih luas menawarkan manfaat signifikan bagi pasien jantung. Pilihan intervensi dapat bervariasi berdasarkan kondisi jantung spesifik dan kebutuhan pasien individu, sering kali melengkapi perawatan farmakologis.^[10]

Faktor Risiko dan Prediktor Distres Psikologis

Distres psikologis, terutama depresi dan kecemasan, adalah komorbiditas yang umum dan signifikan secara klinis pada pasien dengan penyakit kardiovaskular. Mengidentifikasi faktor risiko dan prediktor dari distres tersebut sangat penting untuk deteksi dini dan intervensi yang ditargetkan untuk meningkatkan luaran pasien, karena faktor-faktor ini dipengaruhi oleh determinan sosiodemografis, gaya hidup, dan klinis.^{[2][3]} Prediktor sosiodemografis dan gaya hidup mencakup usia, jenis kelamin, status perkawinan, latar belakang sosial ekonomi, dukungan sosial, dan stres kerja.

Depresi dilaporkan lebih banyak terjadi pada pasien yang lebih muda dengan gagal jantung kronis^[42] dan sangat tinggi di antara wanita yang lebih muda setelah infark miokard akut.^[52] Namun, prevalensi global depresi dan kecemasan pada lansia juga tetap substansial.^[53] Selain itu, status perkawinan, gangguan psikologis yang sudah ada sebelumnya, dan dukungan sosial yang rendah telah dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup serta peningkatan rehospitalisasi dan mortalitas pada pasien gagal jantung kronis.^[41] Kerugian sosial ekonomi terkait dengan kualitas hidup yang lebih buruk dan risiko rehospitalisasi yang lebih besar.^[42] Selain itu, tekanan kerja diakui sebagai faktor risiko independen untuk PJK^[54] yang berhubungan dengan peningkatan tekanan darah^[55], gangguan depresi, terutama di bawah ketidakseimbangan usaha-imbalan^[56], dan insomnia, yang selanjutnya memperburuk distres psikologis.^[57]

Faktor klinis dan spesifik penyakit

juga memainkan peran penting dalam memprediksi distres psikologis di antara pasien jantung. Terjadinya awitan sakit jantung adalah prediktor signifikan dari kecemasan dan depresi, yang sering kali menyebabkan peningkatan tingkat distres pasca-kejadian.^[2] Pada pasien dengan penyakit jantung koroner, distres psikologis terkait dengan peningkatan risiko kematian dua hingga tiga kali lipat.^[2] Gejala seperti sesak napas, kelelahan, dan gangguan tidur sangat berkorelasi dengan gejala depresi dan kualitas hidup yang lebih buruk pada pasien gagal jantung.^{[42][58]} Selanjutnya, adanya komorbiditas seperti diabetes dan hipertensi sering dikaitkan dengan gangguan psikologis, yang berkontribusi pada luaran yang merugikan.^{[13][9]} Selain itu, penanda inflamasi ditemukan meningkat pada pasien dengan gagal jantung dan depresi menunjukkan prediktor biologis dari distres sementara gangguan kognitif juga dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.^[59]

Mekanisme patofisiologis yang mendasari distres psikologis pada pasien jantung lebih lanjut menyoroti saling keterkaitan antara kesehatan mental dan kardiovaskular. Disregulasi sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), penurunan variabilitas denyut jantung, dan peningkatan aktivitas inflamasi semuanya telah diimplikasikan sebagai hubungan biologis antara gangguan psikologis dan luaran kardiovaskular yang merugikan.^[35] Mekanisme ini menggarisbawahi hubungan timbal balik, di mana distres psikologis memperburuk perkembangan penyakit jantung, dan disfungsi jantung dapat memperburuk luaran kesehatan mental.^[60] Mengenali faktor risiko dan prediktor multifaset ini menyoroti pentingnya pendekatan klinis yang proaktif dan terintegrasi, termasuk skrining psikologis rutin dan intervensi dini, untuk mengurangi beban psikologis di antara pasien penyakit kardiovaskular dan meningkatkan luaran mental serta kardiovaskular.^[61]

Keterbatasan

Meskipun hubungan antara gangguan psikologis dan penyakit kardiovaskular semakin meningkat, keterbatasan penting tetap ada dalam penelitian dan praktik klinis, yang menyoroti perlunya tata laksana yang lebih jelas. Salah satu masalah utama adalah kurangnya pengenalan dan penanganan depresi dan kecemasan pada pasien jantung, meskipun alat skrining yang tervalidasi dan pengobatan yang efektif tersedia.^[4] Kesadaran akan distress psikososial oleh dokter umum saja tidak meningkatkan kualitas hidup tanpa intervensi yang ditargetkan. Penelitian tentang intervensi psikologis sering menggunakan metode dan format yang beragam (misalnya, program digital, kunjungan rumah), yang menyulitkan penetapan perawatan standar dan pedoman yang jelas.^[10] Kecemasan, meskipun sama umumnya atau bahkan lebih banyak terjadi daripada depresi, telah menerima perhatian yang lebih sedikit dalam hal intervensi spesifik dan luaran jangka panjang.^[7]

Stigma seputar kesehatan mental juga menghalangi banyak pasien untuk melaporkan gejala atau mencari perawatan, yang berkontribusi pada kurangnya diagnosis dan penanganan.^[62] Akhirnya, meskipun banyak hubungan patofisiologis telah diidentifikasi, mekanisme pasti di mana distress psikologis berkontribusi pada kejadian jantung yang merugikan—dan sebaliknya—masih kurang dipahami.

Arah Masa Depan

Penelitian masa depan tentang aspek psikologis dalam penyakit kardiovaskular memerlukan studi intervensi yang lebih kuat. Uji coba terkontrol acak (*Randomized controlled trials*), terutama untuk intervensi psikologis pada pasien gagal jantung, sangat penting untuk menetapkan perawatan standar.^[10] Selain itu, studi longitudinal diperlukan untuk mengevaluasi efek jangka panjang dari intervensi ini terhadap kese-

jahteraan psikologis, kejadian kardiovaskular mayor yang merugikan, rehospitalisasi, dan mortalitas. Sejalan dengan ini, penelitian biomarker (misalnya, penanda inflamasi, pengukuran sistem saraf otonom) dapat menyempurnakan strategi diagnostik dan membantu memprediksi respons pengobatan.^[35]

Prioritas lainnya adalah penerapan ilmu implementasi untuk mengintegrasikan perawatan kesehatan mental ke dalam praktik kardiologi. Ini termasuk skrining psikologis rutin, model perawatan kolaboratif, pelatihan penyedia layanan, dan mengatasi hambatan akses. Studi intervensi juga harus menilai dampak skrining terhadap luaran klinis.^[8] Pada saat yang sama, ada kebutuhan untuk mengembangkan intervensi yang dipersonalisasi, mengidentifikasi subkelompok pasien mana yang paling mendapat manfaat dari perawatan psikologis atau farmakologis tertentu.^[10]

Mengatasi stigma kesehatan mental tetap krusial, karena terus menghalangi pasien untuk mengungkapkan gejala dan mencari bantuan.^[62] Penelitian juga harus mengeksplorasi intervensi multifaktorial, seperti menggabungkan rehabilitasi jantung berbasis latihan dengan terapi psikologis, untuk mencapai perbaikan sinergis dalam luaran kesehatan secara keseluruhan.^[45] Dengan menempuh arah ini, bidang ini dapat meningkatkan manajemen gangguan psikologis pada pasien PJK dan gagal jantung yang pada akhirnya meningkatkan kesejahteraan pasien dan luaran klinis.

KESIMPULAN

Pasien dengan penyakit jantung koroner dan gagal jantung sering menghadapi tantangan psikologis yang signifikan, dengan depresi dan kecemasan yang sangat umum terjadi dan sangat terkait dengan luaran yang lebih buruk, termasuk perkembangan penyakit, penurunan kualitas hidup, dan mortalitas yang lebih tinggi. Efikasi diri memainkan peran kunci dalam

mendukung kepatuhan terhadap perawatan diri, sementara mekanisme biologis seperti inflamasi, disfungsi otonom, dan aktivitas sumbu HPA lebih lanjut menghubungkan kesehatan mental dan kardiovaskular. Meskipun intervensi yang efektif seperti terapi perilaku kognitif, rehabilitasi berbasis latihan, dan *motivational interviewing* ada, distress psikologis tetap kurang terdiagnosis dan kurang tertangani dalam perawatan jantung. Untuk meningkatkan luaran, perawatan multidisiplin terpadu yang mencakup skrining rutin, intervensi psikologis dan farmakologis yang dipersonalisasi, serta fokus yang lebih kuat pada ilmu implementasi dan penelitian jangka panjang sangat penting. Memprioritaskan kesejahteraan mental harus dilihat sebagai pusat, bukan sekunder, dari pengobatan kardiovaskular dan kesehatan pasien secara keseluruhan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ski, Taylor, McGuigan, Long, Lambert, Richards, et al. Psychological interventions for depression and anxiety in patients with coronary heart disease, heart failure or atrial fibrillation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Nursing*.2025;24(2):194–204. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvae113>.
2. Effendi, Khattak, Kham, Nisar, Fatima, and Tariq. Anxiety and Depression as Predictors of Quality of Life in Cardiovascular Patients. *Pakistan Journal of Medicine and Dentistry*.2024;66–72. <https://doi.org/10.36283/pjmd13-3/010>.
3. Rashid, Gulfam, Noor, Yaseen, Sheikh, Malik, et al. Anxiety and Depression in Heart Failure: An Updated Review. *Curr Probl Cardiol*.2023;48(11). <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101987>.
4. Huffman, Celano, Beach, Motiwala, and Januzzi. Depression and cardiac disease: Epidemiology, mechanisms, and diagnosis. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*.2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/695925>.
5. Lichtman, Froelicher, Blumenthal, Carney, Doering, Frasure-Smith, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: Systematic review and recommendations: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*.2014;129(12):1350–69. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000019>.
6. Celano, Villegas, Albanese, Gaggin, and Huffman. Depression and Anxiety in Heart Failure: A Review. *Harv Rev Psychiatry*.2018;26(4). <https://doi.org/DOI:10.1097/HRP.0000000000000162>.
7. Jupe, Provi, Zenelaj, Myslimi, and Giannopoulos. Depression and Anxiety in Cardiac Disease, diagnosing and screening. *European Psychiatry*.2023;66(S1):S775–S775. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.1634>.
8. Eisele, Rakebrandt, Boczor, Blozik, Träder, Störk, et al. The association of general practitioners' awareness of depression and anxiety with change in quality of life in heart failure patients: results of the prospective observational RECODE-HF cohort study. *Fam Pract*.2022;39(3):346–53. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmab138>.
9. Rutledge, Reis, Linke, Greenberg, and Mills. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.055>.
10. Zambrano, Celano, Januzzi, Massey, Chung, Millstein, et al. Psychiatric and psychological interventions for depression in patients with heart disease: A scoping review. *J Am Heart Assoc*.2020;9(22). <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018686>.
11. Rafiei, Raoofi, Baghaei, Masoumi, Doustmehraban, Nejatifar, et al. Depression prevalence in cardiovascular disease: global systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*.2023;13(3):281. <https://doi.org/10.1136/spcare-2022-003884>.
12. Lichtman, Froelicher, Blumenthal, Carney, Doering, Frasure-Smith, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: Systematic review and recommendations: A scientific statement from the american heart association. *Circulation*.2014;129(12):1350–69. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000019>.
13. Karami, Kazemini, Karami, Salimi, Ziapour, and Janjani. Global prevalence of depression, anxiety, and stress in cardiac patients: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*.2023;324:175–89. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.12.055>.
14. Emdin, Odutayo, Wong, Tran, Hsiao, and Hunn. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *American Journal of Cardiology*.2016;118(4):511–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.041>.
15. Batelaan, Seldenrijk, Bot, Van Balkom, and Penninx. Anxiety and new onset of cardiovascular disease: Critical review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*.2016;208(3):223–31. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.156554>.
16. Szabo, Nagy, Kirchmaier, Heidenhoffer, Gábor-Kelemen, Frăsineanu, et al. Association of Depression and Anxiety with Cardiac Structural and Functional Characteristics in Heart Failure with Reduced and Mildly Reduced Ejection Fraction. *Clin Pract*.2023;13(2):398–409. <https://doi.org/10.3390/clinpract13020036>.
17. Storer, Kershaw, Braund, Chakouch, Coleshill, Hafar, et al. Global Prevalence of Anxiety in Adult Cardiology Outpatients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*.2023;48(11):101877. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101877>.

18. Zhang, Liang, Huang, and Xu. Systematic review and meta-analysis of psychological intervention on patients with coronary heart disease. *Ann Palliat Med*.2021;10(8):8848–57.
<https://doi.org/10.21037/apm-21-1623>.
19. Koto, Panduragan, Poddar, Solehudin, Purnama, and Susaldi. The Influence of Anxiety, Self-Efficacy, and Quality of Life in CoronaryHeartDiseasePatients. *Malaysian Journal of Nursing*.2024;15(4):118–27.
<https://doi.org/10.31674/mjn.2024.v15i04.014>.
20. Barham, Ibraheem, and Zyoud. Cardiac self-efficacy and quality of life in patients with coronary heart disease: A cross-sectional study from Palestine. *BMC Cardiovasc Disord*.2019;19(1).
<https://doi.org/10.1186/s12872-019-01281-7>.
21. Bauer, Zeymer, Hochadel, Mllmann, Weidinger, Zahn, et al. Use and outcomes of multivessel percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (from the EHS-PCI registry). *American Journal of Cardiology*.2012;109(7):941–6.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.11.020>.
22. Casey, Hughes, Waechter, Josephson, and Rosneck. Depression predicts failure to complete phase-II cardiac rehabilitation. *J Behav Med*.2008;31(5):421–31.
<https://doi.org/10.1007/s10865-008-9168-1>.
23. McGrady, McGinnis, Badenhop, Bentle, and Rajput. Effects of Depression and Anxiety on Adherence to Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*.2009;29(6).
<https://doi.org/https://doi.org/doi:10.1097/HCR.0b013e3181be7a8f>.
24. Amalia, Said, and Nambiar. Utilizing Heart Failure Digital Education Media (HF-DEM) Intervention on the Quality of Life among Heart Failure Patients. *International Journal of Advancement in Life Sciences Research*.2024;7(2):123–31.
<https://doi.org/10.31632/ijalsr.2024.v07i02.010>.
25. Moon, Yim, and Jeon. The Effect of a Telephone-Based Self-management Program Led by Nurses on Self-care Behavior, Biological Index for Cardiac Function, and Depression in Ambulatory Heart Failure Patients. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)*.2018;12(4):251–7.
<https://doi.org/10.1016/j.anr.2018.10.001>.
26. Kunugi, Hori, Adachi, and Numakawa. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry Clin Neurosci*.2010;64(5):447–59.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02135.x>.
27. Sherwood, Hinderliter, Watkins, Waugh, and Blumenthal. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. *J Am Coll Cardiol*.2005;46(4):656–9.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.05.041>.
28. Pizzi, Mancini, Angeloni, Fontana, Manzoli, and Costa. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Therapy on Endothelial Function and Inflammatory Markers in Patients With Coronary Heart Disease. *Clin Pharmacol Ther*.2009;86(5):527–32.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1038/clpt.2009.121>.
29. Buccelletti, Gilardi, Scaini, Galiuto, Persiani, Biondi, et al. Heart rate variability and myocardial infarction: systematic literature review and metanalysis. *2009;13:299–307*.
30. Kishi. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol*.2012;59(2):117–22.
<https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.12.006>.
31. Dao, Youssef, Gopaldas, Chu, Bakaeen, Wear, et al. Autonomic cardiovascular dysregulation as a potential mechanism underlying depression and coronary artery bypass grafting surgery outcomes. *J Cardiothorac Surg*.2010;5.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-36>.
32. Pizzino, Irrera, Cucinotta, Pallio, Mannino, Arcoraci, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*.2017;2017.
<https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
33. Wu, Ouyang, Feng, Chen, Guo, Shen, et al. Suppression of NF-κB signaling and NLRP3 inflammasome activation in macrophages is responsible for the amelioration of experimental murine colitis by the natural compound fraxinellone. *Toxicol Appl Pharmacol*.2014;281(1):146–56.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.10.002>.
34. Godo, Takahashi, Yasuda, and Shimokawa. Role of inflammation in coronary epicardial and microvascular dysfunction. *European Cardiology Review*.2021;16. <https://doi.org/10.15420/ECR.2020.47>.
35. Xiong, Prybol, Boyle, Hall, Streilein, Steffens, et al. Inflammation Markers and Major Depressive Disorder in Patients with Chronic Heart Failure: Results from the Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure Study. *Psychosom Med*.2015;77(7):808–15.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000216>.
36. Gehi, Musselman, Otte, Bruce Royster, Ali, and Whooley. Depression and platelet activation in outpatients with stable coronary heart disease: Findings from the Heart and Soul Study. *Psychiatry Res*.2010;175(3):200–4.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.01.010>.
37. Zafar, Paz-Yepes, Shimbo, Vilahur, Burgm, Chaplin, et al. Anxiety is a better predictor of platelet reactivity in coronary artery disease patients than depression. *Eur Heart J*.2010;31(13):1548–50.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq097>.
38. de Abajo. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Platelet Function. *Drugs Aging*.2011;28(5):345–67.
<https://doi.org/10.2165/11589340-000000000-00000>.
39. Okada, Yokohama, Toko, Tateno, Moriya, Shimizu, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Protects Against Cardiac Dysfunction After Myocardial Infarction via a Central Nervous System-Mediated Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.2012;(32):1902–9.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.248930/-/DC1>.
40. Visseren, Mach, Smulders, Carballo, Koskinas, Bäck, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*.2021;42(34):3227–337.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
41. Khanuza, Khusainova, Alisherovna, Zarrina, Khaydarov, and Nizamitdinovich. Assessment of the

- Quality of Life of Patients with Coronary Heart Disease. *The Peerian Journal*.2022;11:44–50.
42. Veskovíc, Cvetkovic, Tahirovic, Zdravkovic, Apostolovic, Kosevic, et al. Depression, anxiety, and quality of life as predictors of rehospitalization in patients with chronic heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*.2023;23(1).
<https://doi.org/10.1186/s12872-023-03500-8>.
43. Magán, Casado, Jurado-Barba, Barnum, Redondo, Hernandez, et al. Efficacy of psychological interventions on psychological outcomes in coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*.2021;51(11):1846–60. <https://doi.org/DOI:10.1017/S0033291720000598>.
44. Jeyantham, Kotecha, Thanki, Dekker, and Lane. Effects of cognitive behavioural therapy for depression in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*.2017;22(6):731–41. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9640-5>.
45. Zheng, and Roddick. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*.2019;321(3):277–87. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578>.
46. Long, Mordi, Bridges, Sagar, Davies, Coats, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.2019;2019(1).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003331.pub5>.
47. Gunstad, Macgregor, Paul, Poppas, Jefferson, Todoraro, et al. Cardiac Rehabilitation Improves Cognitive Performance in Older Adults With Cardiovascular Disease. 2005;25(3):173–6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/00008483-200505000-00009>.
48. Miller, and Rollnick. Motivational interviewing: Helping people change, 3rd edition. *Motivational interviewing: Helping people change*, 3rd edition.2013;
49. Huffman, Feig, Millstein, Freedman, Healy, Chung, et al. Usefulness of a Positive Psychology-Motivational Interviewing Intervention to Promote Positive Affect and Physical Activity After an Acute Coronary Syndrome. *American Journal of Cardiology*.2019;123(12):1906–14.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.03.023>.
50. Navidian, Mobaraki, and Shakiba. The effect of education through motivational interviewing compared with conventional education on self-care behaviors in heart failure patients with depression. *Patient Educ Couns*.2017;100(8):1499–504.
<https://doi.org/10.1016/j.pec.2017.02.023>.
51. Rollman, Anderson, Rothenberger, Abebe, Ramani, Muldoon, et al. Efficacy of Blended Collaborative Care for Patients With Heart Failure and Comorbid Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*.2021;181(10):1369–80.
<https://doi.org/10.1001/jamaintern-med.2021.4978>.
52. Mallik, Spertus, Reid, Krumholz, Rumsfeld, Weintraub, et al. Depressive Symptoms After Acute Myocardial Infarction: Evidence for Highest Rates in Younger Women. *Arch Intern Med*.2006;166(8):876–83.
<https://doi.org/10.1001/archinte.166.8.876>.
53. Jalali, Ziapour, Karimi, Rezaei, Emami, Kalhori, et al. Global prevalence of depression, anxiety, and stress in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr*.2024;24(1).
<https://doi.org/10.1186/s12877-024-05311-8>.
54. Hanson, Westerlund, Chungkham, Vahtera, Rod, Alexanderson, et al. Job strain and loss of healthy life years between ages 50 and 75 by sex and occupational position: Analyses of 64 934 individuals from four prospective cohort studies. *Occup Environ Med*.2018;75(7):486–93.
<https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104644>.
55. Landsbergis, Dobson, Koutsouras, and Schnall. Job Strain and Ambulatory Blood Pressure: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Public Health*.2013;103:61–71.
<https://doi.org/10.2105/AJPH>.
56. Rugulies, Aust, and Madsen. Effort–reward imbalance at work and risk of depressive disorders. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Scand J Work Environ Health*.2017;43(4):294–306.
<https://doi.org/10.5271/sjweh.3632>.
57. Yang, Wang, Cui, Huang, Sheng, Shi, et al. Association between insomnia and job stress: A meta-analysis. *Sleep and Breathing*.2018;22(4):1221–31.
<https://doi.org/10.1007/s11325-018-1682-y>.
58. Aburuz. Anxiety and depression predicted quality of life among patients with heart failure. *J Multidiscip Healthc*.2018;11:367–73.
<https://doi.org/10.2147/JMDH.S170327>.
59. Fino, Sousa, Carvalho, Sousa, Almeida, and Pereira. Cognitive performance is associated with worse prognosis in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*.2020;7(5):3059–66.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.12932>.
60. Mulle, and Vaccarino. Cardiovascular Disease, Psychosocial Factors, and Genetics: The Case of Depression. *Prog Cardiovasc Dis*.2013;55(6):557–62.
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2013.03.005>.
61. Bueno, Deaton, Farrero, Forsyth, Braunschweig, Buccheri, et al. 2025 ESC Clinical Consensus Statement on mental health and cardiovascular disease: developed under the auspices of the ESC Clinical Practice Guidelines Committee. *Eur Heart J*.2025;
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf191>.
62. Raj. The effectiveness of mental health disorder stigma-reducing interventions in the healthcare setting: An integrative review. *Arch Psychiatr Nurs*.2022;39:73–83.
<https://doi.org/10.1016/j.apnu.2022.03.005>.

Laporan Kasus

Keberhasilan Percutaneous Transluminal Angioplasty pada Kasus *Thrombosis* AVF Akut

Triumph of Percutaneous Transluminal Angioplasty in Acute AVF Thrombosis Cases

Masda Kamarullah¹, Novi Kurnianingsih¹

¹ Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 3 Februari 2026; direvisi 19 Mei 2026; publikasi 29 Oktober 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Korespondensi:

Masda Kamarullah, Program Studi
Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran, Universitas
Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar,
Malang, Jawa Timur, Indonesia
Email:
masdakamarullah@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Arteriovenous fistula (AVF) merupakan akses vaskular optimal untuk hemodialisis karena efek sampingnya minimal; namun, insiden *thrombosis* yang dilaporkan cukup signifikan mencapai 39%. *Percutaneous transluminal angioplasty* (PTA) tetap menjadi salah satu penanganan terpenting untuk *thrombosis arteriovenous fistula* (AVF) pada pasien hemodialisis.

Deskripsi Kasus: Terdapat Dua kasus *thrombosis arteriovenous fistula* (AVF) akut di Rumah Sakit Saiful Anwar, Malang. Kasus pertama seorang pasien perempuan berusia 60 tahun dengan *thrombosis AVF* akut dan *stenosis vena sentral* pada *ekstremitas* atas kiri. Kasus kedua adalah seorang pasien laki-laki berusia 78 tahun dengan *thrombosis AVF* akut disertai *thrombus* pada arteri *radialis* kiri. Kedua kasus mempunyai gejala klinis pembengkakan *ekstremitas* atas kiri serta *arteriovenous fistula* (AVF) kiri yang teraba dengan *thrill* yang tidak adekuat. Kedua pasien ditangani oleh Tim *Thrombosis* Akut di Rumah Sakit Saiful Anwar, Malang, dan dilakukan tindakan *Percutaneous transluminal angioplasty* (PTA) dalam waktu kurang dari 48 jam dari onset *thrombosis* AVF. Intervensi yang tepat waktu ini karena kesadaran pasien dan/atau tenaga Kesehatan terhadap tanda dan gejala *thrombosis* AVF akut. *Angiografi* pascaproedur PTA menunjukkan aliran darah yang optimal pada kedua kasus.

Kesimpulan: *Percutaneous Transluminal Angioplasty* (PTA) merupakan teknik yang aman dan efektif untuk menangani *thrombosis* AVF akut. Salah satu penentu utama keberhasilan hasil PTA adalah ketepatan waktu intervensi.

Kata kunci: *Acute arteriovenous fistula (AVF) thrombosis; arteriovenous fistula (AVF); percutaneous transluminal angioplasty (PTA)*

ABSTRACT

Background: Arteriovenous fistula (AVF) remains the vascular access of choice for hemodialysis due to minimal side effects; however, the incidence of *thrombosis* remains a significant concern, with reported rates reaching up to 39%. For patients on hemodialysis, percutaneous transluminal angioplasty (PTA) is commonly performed to treat acute *thrombosis* arteriovenous fistula.

Case Description: Two patients presented with acute *thrombosis* of an arteriovenous fistula at Saiful Anwar Hospital, Malang. The first patient was a 60-year-old female with acute AVF *thrombosis* and concomitant central venous stenosis at left upper extremity. While second patient was a 78-year-old male with AVF *thrombosis* as well as a thrombus in the left artery *radialis* sinistra. Both cases presented with swelling of the left upper extremity and a palpable left arteriovenous fistula (AVF) with an inadequate thrill. Both patients were managed by the Acute *Thrombosis* Team at Saiful Anwar Hospital, Malang, and underwent Percutaneous Transluminal Angioplasty (PTA) within 48 hours of AVF *thrombosis* onset. This timely intervention was made possible due to awareness of the signs and symptoms of

acute AVF *thrombosis* by the patients and/or healthcare providers. Post-procedural angiography following PTA demonstrated restoration of optimal blood flow in both cases.

Conclusion: Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) has been shown to be a safe and effective method for managing acute AVF *thrombosis*. One of the key determinants of successful PTA outcomes is the timing of the intervention.

Keywords: Acute arteriovenous fistula (AVF) *thrombosis*; arteriovenous fistula (AVF); percutaneous transluminal angioplasty (PTA)

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronis (PGK) adalah salah satu masalah kesehatan global. Sekitar 10% hingga 15% populasi dunia menderita PGK. Oleh karena keterbatasan akses layanan kesehatan dan peningkatan faktor risiko seperti *diabetes melitus* dan *hipertensi arterial*, prevalensinya bervariasi menurut wilayah, dengan angka lebih tinggi dilaporkan di negara berpendapatan rendah atau menengah. Penyakit ginjal kronis (PGK) stadium awal seringkali tidak menunjukkan gejala, sehingga diagnosis yang terlambat dapat menyebabkan penyakit berkembang menjadi gagal ginjal tahap akhir yang memerlukan dialisis atau transplantasi ginjal. Secara epidemiologi, kelompok lansia paling sering menderita PGK, dan seiring penuaan populasi serta meningkatnya beban penyakit kronis, insidennya juga terus bertambah.^[1]

Sekitar 4 juta pasien di seluruh dunia menjalani hemodialisis, yang merupakan pengganti utama transplantasi ginjal.^[1] Hemodialisis merupakan bentuk terapi pengganti ginjal utama bagi individu dengan penyakit ginjal tahap akhir. Pertimbangan kunci untuk hemodialisis yang efektif adalah memastikan akses vaskular yang tepat. Saat ini, tersedia tiga metode untuk akses vaskular dalam hemodialisis: *arteriovenous fistula* (AVF), penggunaan kateter permanen, dan penempatan akses sementara.^[2] Metode akses vaskular terbaik pada pasien hemodialisis, khususnya yang mengalami penyakit ginjal tahap akhir, adalah *arteriovenous fistula* (AVF). Biasanya terletak di lengan bawah non-dominan, AVF merupakan hubungan antara arteri dan vena yang dibuat melalui pembedahan, yang memungkinkan aliran darah tinggi melalui vena sehingga cocok untuk insersi jarum berulang selama dialisis dan memiliki efek samping minimal⁽³⁾. Prevalensi di Eropa, puluhan ribu pasien menerima hemodialisis dengan AVF sebagai akses yang dipilih. Cina melaporkan lebih

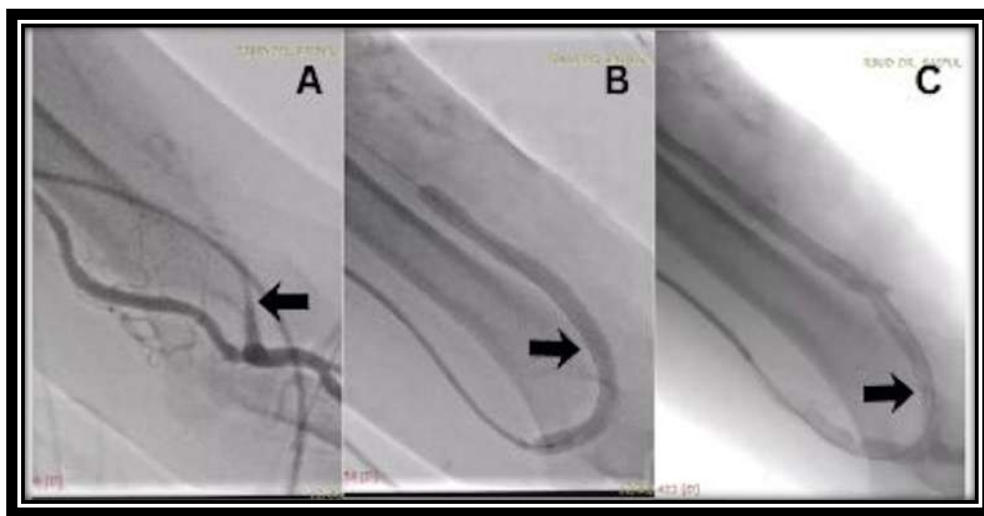
dari 600.000 pasien menjalani terapi pengganti ginjal, dengan mayoritas menggunakan hemodialisis dan AVF sebagai akses utama.^[4]

Masalah utama yang memengaruhi daya tahan dan efektivitas *arteriovenous fistula* (AVF) yang digunakan untuk hemodialisis adalah stenosis dan trombosis. Sebagian besar kegagalan akses disebabkan oleh penyempitan pembuluh darah arteri yang tidak normal.^[5] Individu dengan *arteriovenous fistula* memiliki risiko 39% untuk mengalami *thrombosis*, dengan tingkat kejadian standar pembentukan *thrombosis* sebesar 0,14 kejadian per pasien dalam satu tahun.^[6] *Percutaneous transluminal angioplasty* (PTA) tetap menjadi salah satu penanganan terpenting untuk *thrombosis arteriovenous fistula* (AVF) pada pasien yang menjalani hemodialisis. Ketika dilakukan oleh intervensi dan nefrolog yang berpengalaman, prosedur PTA umumnya memiliki tingkat keberhasilan teknis antara 80% dan 90% dengan insiden komplikasi mayor yang minimal.^[7,8] Di Rumah Sakit Saiful Anwar, Malang, dua pasien dengan *thrombosis arteriovenous fistula* (AVF) akut menjalani prosedur *Percutaneous transluminal angioplasty* (PTA) untuk meningkatkan dan memperbaiki aliran darah pada *arteriovenous fistula* (AVF)

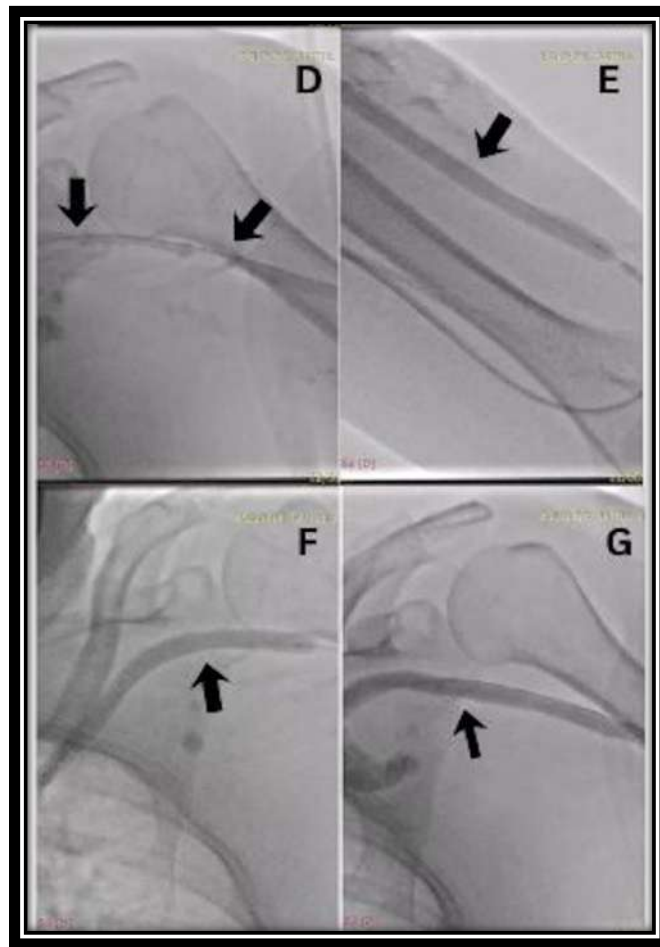
ILUSTRASI KASUS

Pada pemeriksaan fisik, terlihat pembengkakan di ekstremitas atas kiri, dan *thrill* pada *shunt* AVF kiri yang teraba tidak adekuat. Pemeriksaan Doppler Ultrasonografi Ultrasonografi menunjukkan volume aliran sebesar 358,18 mL/menit. Pasien sampai di RSSA, kemudian langsung ditangani oleh Tim *Thrombosis Akut* dan menjalani intervensi dalam waktu 48 jam sejak onset *thrombosis arteriovenous fistula* (AVF). Sebelum prosedur, pasien menerima konseling, informasi, dan edukasi mengenai intervensi yang direncanakan. Skrining kontraindikasi untuk terapi *trombolitik* dilakukan. Tidak ditemukan kontraindikasi absolut atau relatif terhadap pemberian agen

trombolitik. Pasien menjalani evaluasi angiografi, dan didapatkan *thrombosis* pada arteriovenous fistula (AVF) dan adanya stenosis vena sentral di *ekstremitas* atas kiri. Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) berhasil dilakukan, menghasilkan *thrill* yang teraba dengan adekuat. Pemeriksaan Doppler Ultrasonografi (DUS) menunjukkan volume aliran sebesar 1.370 mL/menit. Karena kompleksitas kasusnya, keberhasilan prosedur PTA sangat dipengaruhi oleh keterampilan operator, termasuk pengalaman, ketepatan teknis, dan kemampuan pengambilan keputusan selama intervensi.



Gambar 1. Selama evaluasi angiografi, didapatkan oklusi total pada segmen juxtaanastomosis, disertai keberadaan trombus (A). Pasien kemudian menjalani percutaneous transluminal angioplasty (PTA) pada segmen juxtaanastomosis. Sebelum intervensi, 2 mg alteplase diberikan melalui kateter intraluminal, dilanjutkan dengan aspirasi trombus (B). Angiografi pasca-prosedur menunjukkan aliran darah yang optimal (C).



Gambar 2 : Prosedur angiografi didapatkan adanya stenosis pada vena subklavia kiri dan vena sefalika kiri (D). Pasien kemudian menjalani percutaneous transluminal angioplasty (PTA) pada vena sefalika kiri (E) dan vena subklavia kiri (F). Angiografi pasca-PTA menunjukkan aliran darah yang optimal di kedua vena, yaitu vena sefalika kiri dan vena subklavia kiri (G).

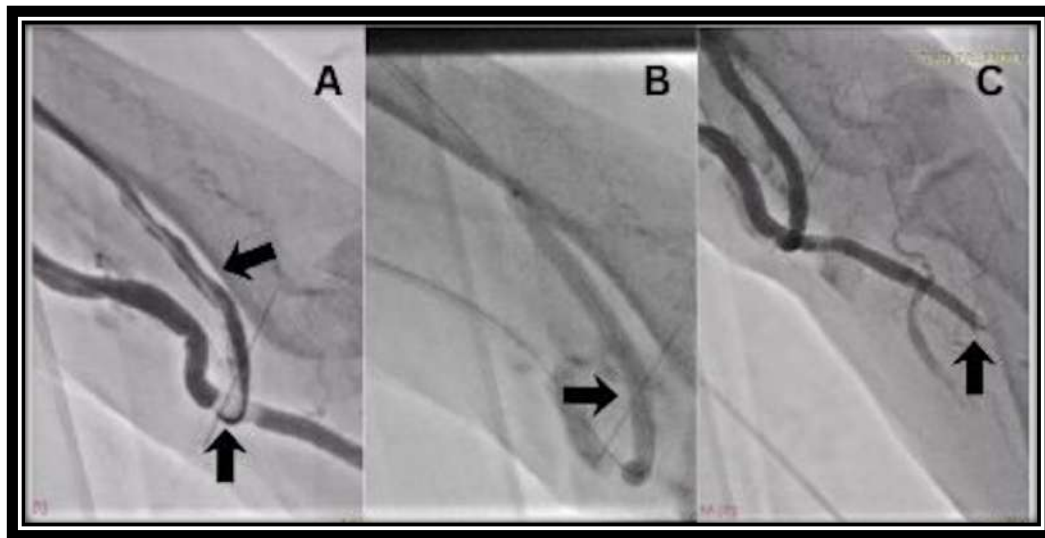
Kasus kedua adalah seorang laki-laki berusia 78 tahun dengan riwayat hipertensi (HT) dan diabetes melitus (DM) selama 10 tahun terakhir, telah menjalani hemodialisis rutin dua kali seminggu sejak Februari 2024. Arteriovenous fistula *shunt* (AVF) di lengan kiri yang dipasang sekitar Juni 2024 berfungsi dengan baik hingga terjadi episode mendadak *thrill* diraba tidak adekuat setelah sesi dialisis rutinnnya. Pasien mengeluhkan pembengkakan pada ekstremitas atas kiri namun menyangkal adanya nyeri, rasa dingin, atau gejala neurologis di rumah. Keluarga pasien menghubungi dokter dan disarankan untuk membawa pasien ke Instalasi Gawat Darurat RSUD Saiful Anwar (RSSA), Malang, karena diduga *thrombosis*

pada arteriovenous fistula *shunt* (AVF). Pasien ditangani oleh Tim Trombosis Akut RSSA dan menjalani intervensi dalam waktu 48 jam sejak onset *thrombosis* AVF. Pada pemeriksaan fisik, *shunt* AVF kiri teraba dengan *thrill* yang tidak adekuat; tidak ditemukan tanda infeksi, iskemia, atau komplikasi lokal. Pemeriksaan ultrasonografi Doppler (DUS) didapatkan volume aliran 292,38 mL/menit. Sebelum intervensi, pasien menjalani konseling dan diberikan informasi serta edukasi komprehensif tentang prosedur yang direncanakan. Evaluasi menyeluruh dilakukan untuk menilai kemungkinan kontraindikasi terapi trombolitik.

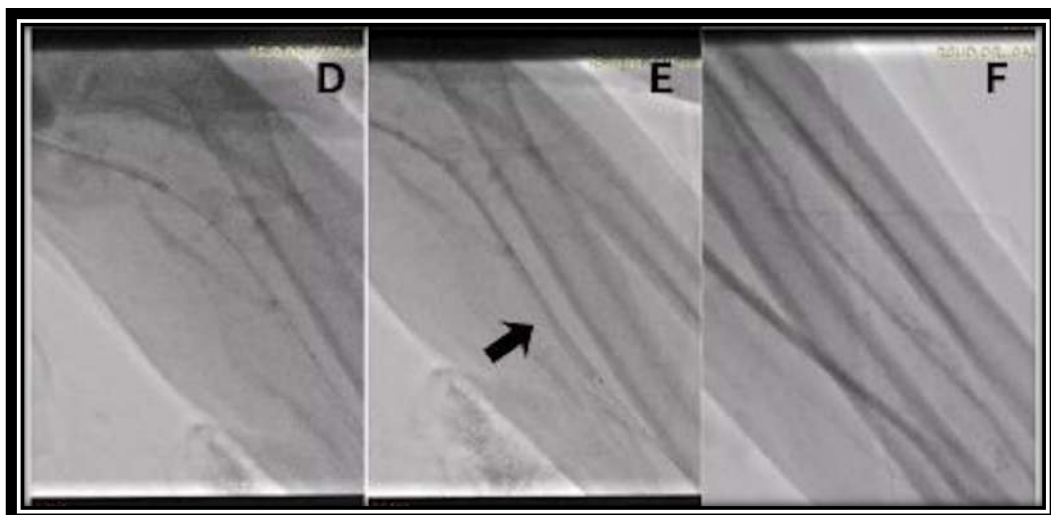
Hasil evaluasi menunjukkan tidak ada kontraindikasi absolut maupun relatif terhadap penggunaan agen trombolitik.

Pasien menjalani evaluasi angiografi dan didapatkan *thrombosis* pada arteriovenous fistula (AVF) ekstremitas atas kiri, serta *thrombus* di arteri radialis sinistra. Setelah *percutaneous transluminal angioplasty* (PTA), *thrill arteriovenous fistula shunt* (AVF) teraba dengan adekuat.

Analisis ultrasonografi Doppler (DUS) menunjukkan laju aliran 1.055 mL/menit. Meskipun prosedurnya kompleks, tindakan berhasil dilakukan berkat pengalaman operator, ketepatan teknis, dan kemampuan pengambilan keputusan.



Gambar 3. Angiografi menunjukkan oklusi dan pembentukan *thrombus* pada segmen *juxtaanastomosis* (A). Pasien kemudian dilakukan tindakan *Percutaneous Transluminal Angioplasty* (PTA) setelah pemberian 2 mg alteplase dan aspirasi *thrombus* (B). Angiografi pasca-PTA menunjukkan aliran darah yang optimal; namun, oklusi total dan *thrombus* masih terdapat di arteri radialis kiri (C)



Gambar 4. Pasien dilakukan tindakan aspirasi *thrombus* di arteri radialis kiri (D), dilanjutkan dengan *Percutaneous Transluminal Angioplasty* (PTA) pada arteri radialis kiri (E). Angiografi pasca-PTA menunjukkan aliran darah yang optimal pada arteri radialis kiri (F).

PEMBAHASAN

Pasien dengan penyakit ginjal tahap akhir memenuhi syarat untuk mendapatkan terapi melalui *renal replacement therapy (RRT)*. Lebih dari 2,5 juta pasien saat ini menerima terapi pengganti ginjal, dan diproyeksikan bahwa pada tahun 2030, angka ini akan meningkat menjadi 5,4 juta. Akses vaskular (AV) bagi pasien yang menjalani HD akan memungkinkan kanulasi dua jarum. Darah dapat melewati dializer dan sirkuit ekstrakorporeal (ECC) melalui satu akses, yaitu jalur arteri. Jalur vena, sebagai akses lainnya, memungkinkan darah di dalam sirkuit ekstrakorporeal (ECC) dikembalikan ke pasien. Berbagai jenis akses vaskular dapat dibuat, termasuk *arteriovenous fistula (AVF)*, *arteriovenous grafts (AVGs)*, dan *central venous catheters*. Akses melalui arteriovenous fistula (AVF) mempunyai efek samping minimal, tahan terhadap infeksi dan minimal risiko *thrombosis*. Beberapa kriteria telah diusulkan untuk menilai apakah AVF bisa untuk akses dialisis. Konsep yang populer dan sering digunakan adalah Aturan Enam (*Rules of Six*), yang menyatakan bahwa pasien harus dipersiapkan untuk dialisis dalam waktu enam minggu, memiliki diameter vena lebih dari atau sama dengan 6 mm, kedalaman vena kurang dari atau sama dengan 6 mm, dan volume aliran fistula lebih dari atau sama dengan 600 mL/menit.^[9,10]

Arteriovenous fistula (AVF) telah menjadi pilihan akses dialisis utama bagi pasien hemodialisis pemeliharaan karena kemudahan penggunaan, keterjangkauan, dan risiko infeksi yang rendah. Di antara pasien dialisis, komplikasi seperti *premature growth*, stenosis, oklusi, dan *thrombosis* arteriovenous fistula, bersama dengan *restricted patency*, menjadi penyebab signifikan dari rawat inap dan kematian.^[11] Menurut penelitian yang telah diterbitkan sebelumnya, individu dengan arteriovenous fistula memiliki risiko 39% untuk terjadinya *thrombosis*, dengan insidensi pembentukan *thrombosis* sebesar 0,14 kejadian per pasien-

tahun.^[6] Patofisiologi *thrombosis fistula arteriovenous (AVF)* akut adalah proses kompleks yang terutama dipicu oleh *stenosis* yang mendasari dan *hiperplasia intimal*. Faktor-faktor ini mengganggu aliran darah dan memfasilitasi pembentukan *thrombus* pada pasien yang menjalani hemodialisis. Perbedaan hemodinamika setelah pembentukan *thrombosis* AVF akut, terutama penurunan *shear stress*, menyebabkan cedera endotel dan meningkatkan *agregasi trombosit*. Kondisi inflamasi mempercepat *hiperplasia intimal* dengan memperburuk kerusakan endotel dan menyebabkan proliferasi sel otot polos. Kondisi ini ditandai dengan peningkatan *protein C-reaktif* dan *sitokin*, termasuk *interleukin-6* dan *tumor necrosis factor-alpha*. Tahap inisiasi, *acute fibrin-dominant*, *intermediate*, dan kronis dominan pada jaringan ikat adalah tahapan umum terjadinya pertumbuhan *thrombus*. Sementara *thrombus intermediate* dan *chronic thrombi* meningkatkan deposit kolagen, membuatnya lebih resisten terhadap pengobatan, *thrombus* tahap awal biasanya berbasis fibrin dan lebih sensitif terhadap terapi trombolitik. Oleh karena terjadi peningkatan fungsi trombosit dan aktivasi koagulasi, faktor risiko lain, seperti hiperkoagulabilitas, gangguan metabolisme, dan perubahan asam lemak bebas, juga dapat berperan. Perubahan hemodinamik, kerusakan pembuluh darah, peradangan, dan koagulasi semuanya berinteraksi secara sinergis untuk menyebabkan *thrombosis* AVF akut, dan penanganan segera sangat penting untuk reperfusi yang efektif dan pemeliharaan akses vaskular.^[11]

Pasien dengan *thrombosis* AVF akut memiliki gejala tidak adanya atau melemahnya getaran (*thrill*) pada *arteriovenous fistula (AVF)*. Gejala kemerahan (*eritema*) dan nyeri di lokasi *thrombosis arteriovenous fistula (AVF)* yang terkadang dapat keliru dengan selulitis. Diagnosis *thrombosis arteriovenous fistula (AVF)* akut

ditegakkan berdasarkan dasar klinis, namun ultrasonografi Doppler (DUS) dapat mengonfirmasi adanya trombus dan keadaan aliran darah yang rendah. *Arteriovenous fistula* (AVF) dapat tetap paten bahkan pada volume aliran serendah 300 mL/menit, meskipun fungsinya dapat terganggu. Gangguan pada akses permanen terjadi pada sekitar 65–85% kasus *thrombosis* AVF akut.^[12–14] Analisis ultrasonografi Doppler (DUS) menunjukkan volume aliran sebesar 292,38 mL/menit pada kasus kedua dan 358,18 mL/menit pada kasus pertama. Setelah dilakukan PTA (*Percutaneous Transluminal Angioplasty*), terjadi peningkatan aliran yang signifikan (1.370 mL/menit pada kasus pertama dan 1.055 mL/menit pada kasus kedua), yang menunjukkan keberhasilan intervensi endovaskular dalam memulihkan patensi dan aliran darah pada kedua kasus.

Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) tetap menjadi penanganan lini pertama untuk *thrombosis* AVF akut yang signifikan secara klinis, dengan studi terkini yang menunjukkan hasil superior dibandingkan *thrombektomi* bedah dalam hal tingkat patensi sekunder. Bukti yang tersedia saat ini mendukung *balloon angioplasty* sebagai pendekatan terapi utama. Percutaneous transluminal angioplasty (PTA) meningkatkan aliran keluar vena dan mengembalikan laju aliran yang memadai untuk adekuasi dialisis dengan cara mendilatasi lesi yang *stenotik*.^[15] Dibandingkan dengan intervensi bedah, prosedur endovaskular mencapai patensi sekunder 85% dibandingkan 77% setelah 30 hari, dengan hasil yang bertahan hingga satu tahun, menurut penelitian registri Swedia yang melibatkan 904 pasien.^[16] Efikasi PTA dalam konteks ini ditentukan oleh parameter seperti bentuk lesi, waktu intervensi, dan pengalaman operator. Intervensi idealnya dilakukan dalam 2–

3 hari setelah onset *thrombosis* untuk meningkatkan kemungkinan keberhasilan PTA.^[17] Keberhasilan PTA didefinisikan sebagai aliran darah yang optimal dengan *stenosis* residual kurang dari 30% pada diameter pembuluh, serta *arteriovenous fistula* yang masih bisa digunakan pasca-prosedur.^[18]

Kedua kasus tersebut menunjukkan onset gejala yang akut. Perbedaan utama pada kedua pasien adalah kasus pertama melibatkan *thrombosis arteriovenous fistula* (AVF) akut yang disertai stenosis vena sentral, sedangkan kasus kedua ditandai dengan *thrombosis arteriovenous fistula* (AVF) akut yang disertai pembentukan trombus dan oklusi total arteri radialis kiri. Kedua pasien ditangani oleh Tim Trombosis Akut RS Saiful Anwar, Malang dan menjalani intervensi dalam waktu kurang dari 48 jam setelah onset *thrombosis* AVF akut. Prosedur yang dilakukan bervariasi dalam kompleksitas dan pendekatan teknis, sehingga membutuhkan keahlian dan pengalaman operator yang mumpuni. Kedua intervensi tersebut berhasil dengan outcome yang bagus dari klinis maupun dari pemeriksaan ultrasound Doppler (DUS).

SIMPULAN

Arteriovenous fistula (AVF) telah menjadi pilihan dialisis utama bagi pasien hemodialisis. Individu yang menjalani hemodialisis dengan akses AVF memiliki risiko mengalami *thrombosis*. Pasien *thrombosis* AVF akut memiliki gejala klinis *thrill* yang menghilang atau berkurang. *Percutaneous angioplasty transluminal* (PTA) tetap menjadi penanganan lini pertama untuk *thrombosis* AVF akut yang signifikan secara klinis. Salah satu penentu utama keberhasilan hasil PTA adalah ketepatan waktu intervensi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roșu CD, Bolintineanu SL, Căpăstraru BF, Iacob R, Stoicescu ER, Petrea CE. Risk Factor Analysis in Vascular Access Complications for Hemodialysis Patients. *Diagnostics*. 2025 Jan 1;15(1).
2. Vaidya S, Karmacharya RM, Bhatt S, Bhandari N, Duwal S, Karki YD, et al. Placement of cuffed tunnelled permanent hemodialysis catheter in patients with end stage renal disease: A cross sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022 Apr 1;76.
3. Stegmayr B, Willems C, Groth T, Martins A, Neves NM, Mottaghy K, et al. Arteriovenous access in hemodialysis: A multidisciplinary perspective for future solutions. Vol. 44, *International Journal of Artificial Organs*. SAGE Publications Ltd; 2021. p. 3–16.
4. Zhang Y, Yi J, Zhang R, Peng Y, Dong J, Sha L. Risk Factors for Arteriovenous Fistula Thrombus Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 47, *Kidney and Blood Pressure Research*. S. Karger AG; 2022. p. 643–53.
5. Malik J, de Bont C, Valerianova A, Krupickova Z, Novakova L. Arteriovenous Hemodialysis Access Stenosis Diagnosed by Duplex Doppler Ultrasonography: A Review. Vol. 12, *Diagnostics*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2022.
6. Caro Acevedo P, Marchante R, Thuissard IJ, Sanz-Rosa D, Amann R, Hernandez B, et al. A systematic follow-up protocol achieving a low hemodialysis graft *thrombosis* rate. *Journal of Vascular Access*. 2019 Nov 1;20(6):683–90.
7. Beyazal M, Kaba E. Effectiveness of Endovascular Treatment in Native Hemodialysis Fistula Dysfunction: Long-Term Outcomes. *J Clin Med*. 2025 Jun 19;14(12):4382.
8. Franco RP, Riella MC, Chula DC, De Alcântara MT, Do Nascimento MM. Safety and efficacy of arteriovenous fistula angioplasties performed by nephrologists: report from a Brazilian interventional nephrology center. Available from: <https://doi.org/10.1590/2175-8239>
9. Stegmayr B, Willems C, Groth T, Martins A, Neves NM, Mottaghy K, et al. Arteriovenous access in hemodialysis: A multidisciplinary perspective for future solutions. Vol. 44, *International Journal of Artificial Organs*. SAGE Publications Ltd; 2021. p. 3–16.
10. Ying J, Cai G, Zhang Y, Zhu M, Pan M, Zhang P. Development and validation of a risk prediction model for autologous arteriovenous fistula *thrombosis* in patients receiving maintenance hemodialysis. *Ren Fail*. 2025;47(1).
11. Shu P, Huang L, Wang X, Wen Z, Luo Y, Xu F. Machine learning-based prediction model for arteriovenous fistula *thrombosis* risk: a retrospective cohort study from 2017 to 2024. *BMC Nephrol*. 2025 Dec 1;26(1).
12. Lok CE, Rajan DK. KDOQI 2019 Vascular Access Guidelines: What Is New. Vol. 39, *Seminars in Interventional Radiology*. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2022. p. 3–8.
13. MacRae JM, Dipchand C, Oliver M, Moist L, Lok C, Clark E, et al. Arteriovenous access failure, stenosis, and *thrombosis*. *Can J Kidney Health Dis*. 2016;3(1).
14. Sharbidre KG, Alexander LF, Varma RK, Al-Balas AA, Sella DM, Caserta MP, et al. Hemodialysis Access: US for Preprocedural Mapping and Evaluation of Maturity and Access Dysfunction. *Radiographics*. 2024 Jan 1;44(1).
15. Huo G, Xue J, Zheng J, Tang Y, Zhou D. Factors associated with patency following drug-coated balloon angioplasty of hemodialysis access. *Sci Rep*. 2025 Dec 1;15(1).
16. Lundström UH, Welander G, Carrero JJ, Hedin U, Evans M. Surgical versus endovascular intervention for vascular access *thrombosis*: a nationwide observational cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022 Sep 1;37(9):1742–50.
17. Taskent I, Ersoy GG. Early percutaneous thrombolysis for AVF *thrombosis*: symptom duration as a predictor of endovascular salvage. *CVIR Endovasc*. 2025 Dec 1;8(1).
18. Yu H, Chi Y, Wang B. The efficacy of percutaneous transluminal angioplasty and arteriovenous fistula reconstruction for immature arteriovenous fistula. *BMC Nephrol*. 2023 Dec 1;24 (1).

Laporan Kasus

Kesadaran Vaskular sebagai Kunci Penyelamatan Tungkai pada Pasien Diabetes Melitus

Vascular Awareness as the Key to Limb Salvage in Diabetes Mellitus

Irzal Rakhmadhani¹, Novi Kurnianingsih¹, Dea Arie Kurniawan¹, Veny Mayangsari¹, Rinadhi Reza Bramantya², Yudi Siswanto³

¹Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.

³Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia.

Diterima 5 Januari 2026; direvisi 27 Februari 2026; publikasi 29 Oktober 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Korespondensi:

Irzal Rakhmadhani, Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Email:

irzalr@student.ub.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Ulkus kaki pada pasien diabetes melitus tidak selalu disebabkan komplikasi mikrovaskular. Sebagian kasus merupakan manifestasi *chronic limb-threatening ischaemia* (CLTI) dengan risiko amputasi mayor dan mortalitas tinggi. Kesadaran vaskular wajib untuk mencegah misdiagnosis dan memungkinkan strategi penyelamatan tungkai (*limb salvage*).

Laporan Kasus: Seorang pria 54 tahun dengan riwayat jarang berobat baru terdiagnosis diabetes melitus (DM) pada Desember 2024 setelah muncul ulkus di kaki kanan. Luka terus membesar meski sudah dirawat selama tiga minggu, sehingga pasien dirujuk ke kardiologis. Evaluasi menemukan fibrilasi atrium dan gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun/HFrEF (EF 31%). Pemeriksaan fisik menunjukkan ekstremitas kanan dingin dan tanpa nadi, namun fungsi motorik-sensorik masih utuh. Doppler ultrasonografi memperlihatkan oklusi arteri popliteal total, dan angiografi mengonfirmasi trombus dari proksimal arteri femoralis superficial hingga proksimal arteri tibialis anterior dengan perfusi distal bergantung pada kolateral arteri tibioperoneal. Terapi *catheter directed thrombolysis/CDT* (alteplase 0,5 mg/jam selama 24 jam dengan heparin dosis rendah) dilanjutkan angioplasti balon 3,5 × 120 mm dan 4,0 × 150 mm pada segmen arteri popliteal dan proksimal arteri tibialis anterior menghasilkan pemulihan aliran hingga ke distal dengan baik. Dengan kolaborasi multidisiplin (MDT), luka menunjukkan perbaikan sehingga amputasi mayor berhasil dihindari.

Kesimpulan: Kasus ini menegaskan bahwa kesadaran vaskular pada ulkus diabetik disertai kolaborasi MDT merupakan kunci tercapainya *limb salvage* pada pasien.

Kata Kunci: CLTI; ulkus kaki diabetik; angioplasti; *limb salvage*.

ABSTRAK

Background: Foot ulcers in patients with diabetes mellitus are not always caused by microvascular complications. Some cases represent chronic limb-threatening ischaemia (CLTI), which carries a high risk of major amputation and mortality. Vascular awareness is essential to prevent misdiagnosis and to enable limb salvage strategies.

Case Report: A 54-year-old man with poor health-seeking behavior was newly diagnosed with diabetes mellitus in December 2024 after the appearance of a right foot ulcer. The wound continued to enlarge despite three weeks of treatment, leading to referral to a cardiologist. Evaluation revealed atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction (EF 31%). Physical examination showed a cold, pulseless right limb, although motor-sensory function was preserved. Doppler ultrasonography demonstrated complete popliteal occlusion, and angiography confirmed thrombotic occlusion from the proximal superficial femoral artery to the proximal anterior tibial artery, with distal perfusion dependent on tibioperoneal collateral arteries. Catheter-directed thrombolysis (alteplase 0.5 mg/h for 24 hours with low-dose hep-

arin) followed by balloon angioplasty (3.5 × 120 mm and 4.0 × 150 mm) of the popliteal and proximal anterior tibial segments successfully restored distal flow. Through multidisciplinary collaboration, progressive wound healing was achieved, and major amputation was avoided.

Conclusion: This case highlights that vascular awareness in non-healing diabetic foot ulcers, together with multidisciplinary collaboration is the key to achieving limb salvage.

Keywords: CLTI; diabetic foot ulcer; angioplasty; limb salvage.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu faktor risiko utama penyakit arteri perifer (*peripheral arterial disease/PAD*). Aterosklerosis pada pasien DM berkembang lebih cepat akibat disfungsi endotel, inflamasi kronik dan gangguan metabolik.^[1,2] Perjalanan PAD dimulai dari fase asimtomatik, kemudian klaudikasio intermiten, dan pada tahap lanjut berakhir sebagai CLTI.^[3,4] CLTI ditandai dengan nyeri istirahat menetap, ulkus iskemik kronis yang tidak sembuh/*non-healing ulcer* (> 2 minggu), atau gangren dengan bukti hipoperfusi seperti *ankle pressure* <50 mmHg, *toe pressure* <30 mmHg, atau tekanan oksigen transkutan/TcPO₂ <30 mmHg.^[5] Secara global, PAD mengenai lebih dari 230 juta orang dan sekitar 11% berkembang menjadi CLTI.^[6] Angka ini meningkat pada pasien DM, di mana 20–30% pasien DM mengalami PAD dan hampir 50% pasien ulkus kaki diabetik memiliki komponen makrovaskular.^[7,8] Prognosis CLTI sangat buruk dengan angka amputasi mayor mencapai 15–30% dan mortalitas 20–25% dalam satu tahun.^[6,9]

Pada pasien dengan ulkus kaki diabetik, perlu ditentukan sejak awal apakah penyebab dominan bersifat mikrovaskular atau makrovaskular.^[8] Adanya asumsi jika seluruh ulkus diabetik bersifat mikrovaskular berisiko menyebabkan keterlambatan diagnosis CLTI dan perawatan luka yang tidak efektif.^[9] Oleh karena itu, penilaian status vaskular wajib dilakukan pada setiap *non-healing ulcer*, meliputi pemeriksaan fisik, *ankle-brachial index* (ABI), *toe pressure*, TcPO₂, serta pencitraan bila diperlukan.^[5,6,10] Walaupun penilaian ABI dapat terdistorsi akibat kalsifikasi arteri pada DM, penilaian ABI bersamaan dengan Doppler Ultrasonografi (DUS) vaskular tetap menjadi skrining sederhana yang meningkatkan kesadaran vaskular (*vascular awareness*) di layanan primer.^[7] Pedoman terkini juga menekankan pentingnya kolaborasi multidisiplin antara

kardiologis, endokrinologis, dan tim perawatan luka sebagai kunci keberhasilan tercapainya penyelamatan tungkai/*limb salvage* pada pasien.^[4,11]

Dalam praktik klinis, banyak ulkus diabetik masih ditangani sebagai komplikasi mikrovaskular tanpa evaluasi arteri perifer.^[8,9] Kondisi ini sangat meningkatkan risiko amputasi.^[12] Laporan kasus berikut menggambarkan seorang pasien diabetes yang awalnya didiagnosis sebagai ulkus diabetikum, namun kemudian teridentifikasi sebagai CLTI. Kasus ini menegaskan pentingnya *vascular awareness*, asesmen sistematis, dan kolaborasi MDT untuk mencapai *limb salvage*.^[4,11]

ILUSTRASI KASUS

Seorang pria berusia 54 tahun datang dengan keluhan luka pada kaki kanan yang tidak kunjung sembuh. Pasien baru terdiagnosis DM saat itu sehingga dirawat dengan ulkus diabetik. Selama tiga minggu, pasien sempat menjalani hospitalisasi sebanyak 2x disertai perawatan luka di rumah namun luka semakin membesar dengan jaringan nekrotik. Pasien kemudian dirujuk ke bagian kardiologi untuk evaluasi lebih lanjut. Pada pemeriksaan ditemukan fibrilasi atrium dengan respons ventrikel cepat (*atrial fibrillation with rapid ventricular response*, AF RVR) serta gagal jantung dengan fraksi ejeksi menurun (HFrEF) yang sebelumnya tidak diketahui.

Pemeriksaan fisik menunjukkan ekstremitas kanan tampak lebih pucat dan dingin disertai ulkus nekrotik pada punggung kaki dengan dasar tulang. Pulsasi arteri perifer menurun, tetapi fungsi motorik dan sensorik masih baik. Ulkus kaki dengan klasifikasi WIfI (*Wound, Ischemia, Foot Infection*) W=2, I=1, Fi=2 menunjukkan risiko tinggi amputasi pada pasien. Pemeriksaan ekokardiografi menunjukkan dilatasi seluruh ruang jantung dengan hipertrofi konsentris ventrikel kiri; penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri (EF biplane 31%);

penurunan fungsi sistolik ventrikel kanan (TAPSE 1,1 cm); serta gambaran global hipokinetik tanpa adanya *thrombus* intrakardiak. Evaluasi DUS vaskular menunjukkan adanya oklusi total arteri popliteal dengan iregularitas dinding pembuluh darah dan perubahan aterosklerotik. Pasien diases sebagai CLTI Rutherford VI, Fontaine IV dengan rencana angiografi *ad hoc*.

Angiografi memperlihatkan trombus memanjang dari bagian distal arteri femoralis superfisial hingga proksimal arteri tibialis anterior dengan perfusi distal bergantung sepenuhnya pada aliran kolateral arteri peroneal (Gambar 2a). Pasien kemudian menjalani *catheter-directed thrombolysis* (CDT) menggunakan alteplase 0,5 mg/jam (dosis disesuaikan) selama 24 jam dengan kombinasi heparin dosis rendah. Pada evaluasi angiografi, terlihat beban trombus berkurang parsial, namun masih menyisakan stenosis yang bermakna. Operator kemudian melakukan aspirasi trombus manual sebelum melebarkan pembuluh darah dengan angioplasti balon (ukuran 3.5x120 mm dan 4.0x150 mm) mulai dari segmen popliteal hingga proksimal arteri tibialis anterior. Sesaat setelah dilatasi balon, pembuluh darah infrapopliteal merespons dengan vasospasme difus (fenomena *slow-flow*). Spasme ini berhasil diatasi sepenuhnya setelah penyuntikan vasodilator nitrogliserin (NTG) intra-arterial. Hasil akhir angiografi mengonfirmasi kembalinya aliran in-line yang deras hingga ke dorsalis pedis (Gambar 2B).



Gambar 1. Konsep Revaskularisasi Berbasis Angiosom

(A) Peta Skematik Pembagian Angiosom Tungkai Bawah; (B) Foto Klinis Lokasi Ulkus

yang Terletak pada Wilayah Perfusi Arteri Tibialis Anterior (ATA).

Diadaptasi dan dimodifikasi dari Orrapin, 2024



Gambar 2. Rekonstruksi Angiografi Pada Jalur Arteri Target (TAP).

(A) Angiografi Awal Menunjukkan Oklusi pada Proksimal Arteri Tibialis Anterior; (B) Restorasi Aliran Langsung (*In-Line Flow*) Menuju Dorsalis Pedis Pasca-Intervensi.

Pasca intervensi, pasien mendapatkan terapi antikoagulan, kontrol glikemik, perawatan luka lanjutan serta rehabilitasi kardiovaskular melalui kolaborasi MDT. Evaluasi perawatan selama 3 bulan menunjukkan perbaikan progresif luka sehingga *limb salvage* dapat tercapai dan amputasi tungkai berhasil dihindari (Gambar 3).

PEMBAHASAN

Kasus ini memperlihatkan perjalanan klinis pasien DM dengan *non healing ulcer* karena CLTI. Perubahan diagnosis dari ulkus diabetik ke CLTI menunjukkan pentingnya *vascular awareness*. DM mempercepat aterosklerosis melalui disfungsi endotel, inflamasi dan stres oksidatif yang mempercepat terjadinya PAD.^[1,2] Keberadaan AF dan HFrEF pada pasien ini turut meningkatkan risiko trombotik dan memperberat beban *thrombus*.^[13]

Kondisi klinis pasien pada saat presentasi awal menunjukkan klasifikasi WifI dengan skor W=2, I=1, dan Fi=2. Skor ini secara *evidence-based* memprediksi risiko amputasi mayor yang tinggi dalam 1 tahun jika tidak dilakukan intervensi segera.

[4,11] Dalam penentuan strategi revaskularisasi, pendekatan endovaskular perkutan lebih diutamakan dibandingkan bedah terbuka (*bypass grafting*). Keputusan ini didasarkan pada profil risiko bedah pasien yang tinggi (*high surgical risk*) akibat penyerta HFrEF (fraksi ejeksi 31%) dan AF. Bukti klinis terkini merekomendasikan intervensi endovaskular (pendekatan *endovascular-first*) sebagai lini pertama pada pasien CLTI dengan komorbiditas kardiovaskular atau toleransi operasi yang rendah.^[14]

Keberhasilan *limb salvage* sangat bergantung pada strategi revaskularisasi yang ditargetkan secara spesifik ke area luka. Berdasarkan konsep angiosom, ulkus nekrotik yang terletak pada dorsum pedis pasien berada di wilayah perfusi primer Arteri Tibialis Anterior (ATA) (Gambar 1).^[15] Oleh karena itu, strategi *Target Arterial Path* (TAP) difokuskan untuk memulihkan aliran darah secara langsung (*in-line flow*) menuju ATA. Revaskularisasi langsung berbasis angiosom terbukti secara signifikan memberikan tingkat penyembuhan luka yang lebih cepat dan angka *limb salvage* yang lebih tinggi dibandingkan revaskularisasi tidak langsung, terutama pada kasus oklusi

infrapopliteal dengan disfungsi mikrovaskular *diabetic*.^[4,13]

Strategi penatalaksanaan berupa pendekatan endovaskular diawali CDT dengan alteplase dosis rendah (0.5 mg/jam selama 24 jam, *adjusting dose*) dipilih karena beban trombus yang besar.^[16] Pemilihan alteplase pada kasus ini didasarkan pada profil farmakologisnya yang superior dibandingkan agen lain (Tabel 1).^[12,16] Alteplase memiliki spesifisitas fibrin yang sangat tinggi (+++) dengan waktu paruh yang sangat singkat (<5 menit), sehingga infus intra-arterial kontinu memberikan lisis lokal yang agresif sekaligus meminimalkan risiko perdarahan sistemik dibandingkan agen lain.^[12,14] Infus kontinu dengan pemantauan fibrinogen merupakan protokol standar CDT, di mana pendekatan ini mengurangi risiko emboli segmen distal.^[16] Namun, dalam realitas klinis, sisa trombus yang menempel seringkali masih butuh intervensi mekanik tambahan. Penggunaan aspirasi trombus manual pada kasus ini menjadi langkah debulking pragmatis untuk mencegah embolisasi ke ujung jari (*snow-plow effect*) sebelum inflasi balon dilakukan.^[10]

Tabel 1. Perbandingan Agen Fibrinolitik (12,16)

Agen	Waktu Paruh	Spesifisitas Fibrin	Risiko Perdarahan	Protokol Klinik
Alteplase (rt-PA)	<5 menit	+++	++	Bolus perifer opsional; infus intra-arterial kontinu 0.25–1.0 mg/jam selama 12–24 jam; penyesuaian berdasar fibrinogen
Tenecteplase (TNK-tPA)	20–30 menit	++++	+	Bolus tunggal berbasis berat badan dilanjutkan infus kontinu (protokol CDT masih tahap penelitian)
Urokinase (uPA)	60–330 menit	+	+++	Bolus ± infus kontinu 60.000–250.000 IU/jam selama 6–24 jam
Streptokinase (SK)	18–82 menit	±	++++	Bolus + infus kontinu, penggunaan lebih jarang karena risiko imun dan perdarahan tinggi



Gambar 3. Evaluasi Serial Ulkus Pedis Pasca-

Revaskularisasi.

(A) Kondisi Awal Ulkus Sebelum Intervensi Endovaskular; (B) Penurunan Beban Nekrotik Dan Pertumbuhan Jaringan Granulasi Selama Perawatan; (C) Epitelisasi Tingkat Lanjut Pada Evaluasi Bulan Ketiga.

Pemilihan strategi *Plain Old Balloon Angioplasty* (POBA) tanpa pemasangan *stent* (*leave-nothing-behind*) menjadi keputusan pada kasus ini.^[4,13] Untuk area di bawah lutut (*below-the-knee*), pemasangan *stent* tidak rutin dianjurkan karena tingginya risiko restenosis atau patahnya *stent* akibat pergerakan sendi, sekaligus untuk menjaga agar opsi pintas koroner/bedah (*surgical bypass*) di masa depan tetap terbuka.^[17] Di sisi lain, pembuluh darah kecil infrapopliteal ini sangat reaktif terhadap regangan balon maupun *guidewire*.^[13] Terjadinya fenomena *slow-flow* akibat vasospasme difus pasca-dilatasi pada pasien ini adalah bukti nyata.^[13] Pemberian vasodilator intra-arterial, seperti nitroglicerine, menjadi tata laksana pertama untuk membedakan spasme dari komplikasi diseksi mekanis, sekaligus memulihkan aliran mikrovaskular ke target angiosom.^[11,13]

Manajemen komorbid turut menentukan keberhasilan *limb salvage*. Berdasarkan pedoman PAD ESC 2024, pasien CLTI membutuhkan terapi antiplatelet tunggal (*single antiplatelet therapy/SAPT*) pasca revascularisasi, sementara adanya AF mengindikasikan pemberian antikoagulan oral (OAC) jangka panjang.^[4,18] Kombinasi OAC + SAPT direkomendasikan pada fase awal pasca prosedur (1–3 bulan) bila risiko trombotik tinggi dengan tetap mempertimbangkan risiko perdarahan dilanjutkan pemberian OAC tunggal jangka panjang.^[18,19] Ringkasan strategi kombinasi terapi antitrombotik pada pasien CLTI ditunjukkan pada Tabel 2. [4,18,19]



Gambar 4. Alur Penatalaksanaan Terintegrasi Pasien DM dengan Ulkus Kaki *Non-Healing* Diadaptasi dan dimodifikasi dari Pedoman ESC 2024 dan IWGDF 2023

Manajemen komprehensif melalui MDT menjadi faktor krusial pada pasien CLTI. Kardiologis menegaskan diagnosis CLTI melalui asesmen vaskular, menginisiasi *guideline-directed medical therapy* (GDMT) untuk HFrEF dan fibrilasi atrium.^[1,3] Optimalisasi GDMT berdampak pada parameter penyembuhan luka. Terapi yang adekuat menurunkan tekanan vena sentral, mengurangi edema perifer ekstremitas bawah dan memperbaiki oksigenasi mikrovaskular kapiler.^[11,20]

Tabel 2. Strategi Terapi Antitrombotik pada Pasien CLTI (4,18,19).

Kondisi Klinis	Terapi yang Direkomendasikan	Durasi	Catatan
CLTI pasca revaskularisasi	SAPT (ASA 75–100 mg/hari ATAU CPG 75 mg/hari)	Jangka panjang	DAPT tidak dianjurkan kecuali ada stent koronaria baru atau indikasi khusus
CLTI pasca revaskularisasi dengan AF	OAC (DOAC/Warfarin) + SAPT (ASA/CPG)	1–3 bulan	Kombinasi diberikan bila risiko trombotik tinggi dan perdarahan terkontrol
CLTI dengan AF stabil (jangka panjang)	OAC Tunggal	Seumur hidup	OAC lebih disarankan dibanding VKA bila tersedia, kecuali ada kontraindikasi
Pasien dengan risiko perdarahan sangat tinggi	OAC tunggal sejak awal	Seumur hidup	SAPT ditunda bila risiko perdarahan > manfaat antitrombotik

Selanjutnya, endokrinologis berperan mengoptimalkan kontrol glikemik sebagai komponen kunci menurunkan risiko infeksi yang menghambat pembentukan jaringan granulasi dan penyembuhan luka^[21]. Pada perawatan di rumah sakit, direkomendasikan target glukosa 140–180 mg/dL dengan strategi insulin yang sesuai, disertai evaluasi faktor pencetus (infeksi, inflamasi) dan koreksi regimen obat.^[22] Kegagalan mengoptimalkan terapi DM akan menjadi faktor utama ulkus menetap yang meningkatkan risiko amputasi.^[23]

Dari sisi perawatan luka, dilakukan kolaborasi dengan tim bedah plastik secara cermat. Pada ulkus iskemik yang tidak disertai tanda infeksi purulen sistemik seperti pasien ini, tindakan debridemen bedah dapat ditunda (*deferred*) hingga revaskularisasi optimal tercapai untuk mencegah meluasnya zona nekrosis dan memperburuk viabilitas jaringan^[23,24]. Oleh karena itu, penanganan difokuskan pada perawatan luka menggunakan balutan modern (*modern dressing*).^[25] Debridemen serial dapat dipertimbangkan setelah perfusi distal benar-benar adekuat dan batas demarkasi antara jaringan mati dan sehat sudah terbentuk jelas.^[24]

Dengan demikian, kasus ini memperlihatkan bahwa kurangnya kesadaran vaskular dan keterlambatan asesmen vaskular

dapat berujung pada progresivitas ulkus dan peningkatan risiko amputasi. Namun, dengan intervensi endovaskular yang tepat serta dukungan MDT, *limb salvage* tetap dapat dicapai. Integrasi antara strategi revaskularisasi, terapi antitrombotik yang disesuaikan dengan komorbid, dan tata laksana komprehensif multidisiplin menjadi kunci keberhasilan penatalaksanaan pasien CLTI dengan risiko amputasi tinggi.

SIMPULAN

Kasus ini membuktikan secara evidence-based bahwa ulkus diabetik *non-healing* mutlak memerlukan asesmen vaskular yang komprehensif untuk deteksi CLTI. Pada pasien dengan penyerta HFrEF yang masuk dalam kategori risiko bedah tinggi (*high surgical risk*), strategi revaskularisasi perkutan (*endovascular-first approach*) melalui trombolisis terarah dan dilatasi balon infrapopliteal berbasis angiosom merupakan intervensi yang aman dan superior untuk mencapai *limb salvage*. Pada akhirnya, keberhasilan penyelamatan tungkai tidak berdiri sendiri, melainkan sangat bergantung pada kolaborasi MDT dalam mengoptimalkan terapi medis (GDMT), kontrol metabolik, perawatan luka, dan rehabilitasi untuk menekan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular secara menyeluruh.

DAFTAR PUSTAKA

- Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bos-sone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases : Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC Endorsed by the European Association fo. Eur Heart J. 2024;45(36):3538–700. doi:10.1093/eurheartj/ehae179 PubMed PMID: 39210722.
- Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White J V., Dick F, Fitridge R, et al. Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2019;58(1):S1-S109.e33. doi:10.1016/j.ejvs.2019.05.006 PubMed PMID: 31182334.
- Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP, Byrd L, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SV N/SVS/SIR/VES Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2024;83(24):2497–604. doi:10.1016/j.jacc.2024.02.013 PubMed PMID: 38743805.
- Farber A, Menard MT, Conte MS, Kaufman JA, Powell RJ, Choudhry NK, et al. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. New England Journal of Medicine. 2022;387(25):2305–16. doi:10.1056/nejmoa2207899 PubMed PMID: 36342173.
- Schaper NC. Diabetes Metabolism Res - 2023 - Schaper - Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot.pdf. 2023.
- Fu M, Zhang H. Global burden of peripheral arterial disease and its risk factors, 1990–2021. BMC Cardiovasc Disord. 2025 Dec 1;25(1). doi:10.1186/s12872-025-05055-2
- Okunlola AO, Ajao TO, Karim A, Sabi M, Kolawole O, Ugwoke K, et al. A Review of Peripheral Artery Disease in Diabetic Patients in Sub-Saharan Africa. Cureus. 2024 Sep 20. doi:10.7759/cureus.69808
- Meza-Torres B, Carinci F, Heiss C, Joy M, de Lusignan S. Health service organisation impact on lower extremity amputations in people with type 2 diabetes with foot ulcers: systematic review and meta-analysis. Acta Diabetol. 2021 Jun 1;58(6):735–47. doi:10.1007/s00592-020-01662-x PubMed PMID: 33547497.
- Gong M, He X, Zhao B, Kong J, Gu J, Chen G. Endovascular revascularization strategies using catheter-based thrombectomy versus conventional catheter-directed thrombolysis for acute limb ischemia. Thromb J. 2021 Dec 1;19(1). doi:10.1186/s12959-021-00349-9
- Sunner SS, Welsh RC, Bainey KR. Medical Management of Peripheral Arterial Disease: Deciphering the Intricacies of Therapeutic Options. CJC Open. Elsevier Inc.; 2021. p. 936–49. doi:10.1016/j.cjco.2021.03.005
- Meloni M, Giurato L, Monge L, Miranda C, Scatena A, Ragghianti B, et al. Effect of a multidisciplinary team approach in patients with diabetic foot ulcers on major adverse limb events (MALEs): systematic review and meta-analysis for the development of the Italian guidelines for the treatment of diabetic foot syndrome. Acta Diabetologica. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2024. p. 543–53. doi:10.1007/s00592-024-02246-9 PubMed PMID: 38461443.
- Beschorner U, Boehme T, Noory E, Bollenbacher R, Salm J, Mashayekhi K, et al. Catheter-Directed Thrombolysis in the Management of Thrombotic Peripheral Artery Occlusions—Acute and Mid-Term Clinical Outcomes. J Clin Med. 2024 Oct 1;13(19). doi:10.3390/jcm13195732
- Müller AM, Rappé V, Bradaric C, Koppa T, Kehl V, Fusaro M, et al. Outcomes of endovascular treatment for infrapopliteal peripheral artery disease based on the updated TASC II classification. Vascular Medicine (United Kingdom). 2021 Feb 1;26(1):18–25. doi:10.1177/1358863X20967091 PubMed PMID: 33256573.
- Li W, Zaid Al-Kaylani A, Zeebregts CJ, El Moumni M, de Vries JPPM, van der Doef HPJ, et al. Effectiveness and safety of catheter-directed thrombolysis in conjunction with percutaneous mechanical thrombectomy for acute iliofemoral deep vein thrombosis: A meta-analysis. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. Elsevier Inc.; 2023. p. 843–853.e2. doi:10.1016/j.jvsv.2023.01.010 PubMed PMID: 36893883.
- Orrapin S, Siribumrungwong B. Successful Revascularization, Angiosome Concept, and Multivessel Revascularization: Effects on Wound Healing: An Asian Perspective. International Journal of Lower Extremity Wounds. 2024;23(1):12–8. doi:10.1177/15347346231212330 PubMed PMID: 37933151.
- Choi T, Osuagwu UL, Tran C, Bulsari K, Simmons D. Impact of multidisciplinary care of diabetic foot infections for inpatients at Campbelltown Hospital. BMC Health Serv Res. 2023 Dec 1;23(1). doi:10.1186/s12913-023-10119-0 PubMed PMID: 37858102.
- Bradbury AW, Moakes CA, Popplewell M, Meecham L, Bate GR, Kelly L, et al. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation pr. The Lancet. 2023;401(10390):1798–809. doi:10.1016/S0140-6736(23)00462-2 PubMed PMID: 37116524.
- Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, Debus ES, Nehler MR, Patel MR, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. New England Journal of Medicine. 2020 May 21;382(21):1994–2004.

- doi:10.1056/nejmoa2000052 PubMed PMID: 32222135.
19. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(1):109–279. doi:10.1016/j.jacc.2023.08.017
 20. Hallak AO, Hallak FZ. Exercise therapy in the management of peripheral artery disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023;75:24–33. doi:10.1016/j.pcad.2023.09.003
 21. Bus SA, Armstrong DG, Gooday C, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39 Suppl 1:e3610. doi:10.1002/dmrr.3610
 22. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(January):S267–78. doi:10.2337/dc23-S016 PubMed PMID: 36507644.
 23. Bus SA, Armstrong DG, Crews RT, Gooday C, Jarl G, Kirketerp-Møller K, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):34–46. doi:10.1002/dmrr.3644 PubMed PMID: 37226568.
 24. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3). doi:10.1002/dmrr.3687 PubMed PMID: 37779323.
 25. Lavery LA, Suludere MA, Attinger CE, Malone M, Kang GE, Crisologo PA, et al. WHS (Wound Healing Society) guidelines update: Diabetic foot ulcer treatment guidelines. *Wound Repair and Regeneration*. 2024;32(1):34–46. doi:10.1111/wrr.13133 PubMed PMID: 38032324.