

E-ISSN 2809-0039

P-ISSN 2809-2678

VOLUME 4 | ISSUE 1

JURNAL KLINIK DAN RISET KESEHATAN (JK-RISK)



Editorial

Nur Samsu

*JOURNAL OF CLINICAL AND HEALTH RESEARCH
(JOUCHER)*

DAFTAR ISI

1. Apakah Perlu Ada Subspesialis Nefro-Kardiologi?

(Nur Samsu)

2. Hubungan Nokturia dengan Kualitas Tidur pada Mahasiswa Profesi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Selama Pandemi Covid-19

(Fathina Zahrani Rahmaniar, Besut Daryanto, Alidha Nur Rakhmani)

3. Karakteristik Pasien Penyakit Jantung Bawaan Dewasa Pirau Kiri ke Kanan dan Hipertensi Paru di RSUD Saiful Anwar Malang

(Valerinna Yogibuana, Heny Martini, Novi Rahmawati, Yosafat Gultom, Nicodemus Triatmojo)

4. Hubungan antara Kepatuhan Terapi Antiretroviral terhadap Terjadinya Kondisi Underweight, Lingkar Betis, Handgrip Strength, dan Skinfold Triceps pada Pasien HIV/AIDS di RSSA Malang

(Ninieki Budiarti, Fitto Kurniawan, Sri Soenarti)

5. Hemangioma pada Anak

(Arviansayah, Herman Yosef L. W., Wilma Agustina, Yudi Siswanto, Elisabeth Prajanti S.)

6. Tinjauan Mendalam Pengaruh Insufisiensi Renal terhadap Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) dan Mortalitas pada Pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen ST (IMA-EST)

(Akhmad Isna N., Setyasih Anjarwani)

7. Pengaruh Latihan Fisik terhadap Kadar Marker Inflamasi pada Pasien Hipertensi Pulmonal

(Indra Jabbar Aziz, Heny Martini)

8. Sindroma Lisis Tumor pada Leukemia Limfoblastik Akut L2

(Hambiah Hari O., Dian Sukma H., Hani Susianti, A. Susanto Nugroho)

9. Kasus Iskemia Tungkai Akut yang Tidak Terduga pada Pasien Sindrom Nefrotik

(Gallusena Erickatulistiwa, Cholid Tri T., Novi Kurnianingsih)

Apakah Perlu Ada Subspesialis Nefro-Kardiologi ? *Do We Need a Nephro-Cardiology Subspecialty?*

Nur Samsu

Divisi Ginjal dan Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Penulis Koresponding:

Nur Samsu, Divisi Ginjal dan Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia, Jl. Jaksu Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia.

Email: samsu_nrs@yahoo.com

Tidak bisa dipungkiri ada hubungan yang erat dan tidak terpisahkan antara ginjal dan jantung. Keduanya bekerja sama untuk ‘menjaga’ tubuh tetap berfungsi secara normal. Oleh karena itu adalah sesuatu yang “wajar”, bila terjadi gangguan pada fungsi ginjal berpengaruh terhadap fungsi jantung dan sebaliknya. Dalam praktik klinis sampai saat ini, hubungan itu masih terbatas pada sindrom kardiorrenal dan komplikasi penyakit ginjal kronik (PGK) terhadap Jantung.^(1,2) Gagal jantung dan PGK dapat disebabkan oleh diabetes dan hipertensi. PGK menyebabkan hipertensi, dan dengan kondisi PGK itu sendiri, semakin memberikan tekanan ekstra pada jantung, dan selanjutnya gagal jantung dapat melemahkan fungsi ginjal.⁽³⁾ Sejalan dengan hal tersebut, JK-RISK Volume 4 Nomor 1, Edisi Oktober 2024 juga menerbitkan artikel yang mengulas insufisiensi renal sebagai faktor risiko independen terhadap *Major Adverse Cardiovascular Event* (MACE) dan mortalitas pada infark miokard akut dengan elevasi segmen ST.

Meskipun demikian, sejatinya interaksi antara bidang nefrologi dan bidang kardiologi jauh lebih luas dan mencakup subyek penting yang tidak dibahas secara spesifik di salah satu dari dua bidang ilmu tersebut.^(3,4) Dengan semakin majunya bi-

dang nefrologi dan kardiologi, serta munculnya modalitas diagnostik, pemantauan, dan terapi baru yang berinteraksi dan berkaitan, maka selayaknya "nefrokardiologi" ditetapkan atau setidaknya sudah mulai diwacanakan sebagai sebuah subspecialisasi baru dimasa mendatang.

Sindrom Kardiorrenal

Pemahaman tentang sindrom kardiorrenal telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir. Dengan melakukan klasifikasi ke dalam lima kategori berdasarkan keakutan versus kronisitas dan pada titik awalnya (yaitu jantung versus ginjal versus penyakit sistemik), merupakan langkah penting untuk menekankan kompleksitas patogenesis dibandingkan dengan pemahaman sebelumnya.⁽⁵⁾ Namun, kepraktisan sistem klasifikasi itu tidak jelas, karena tidak ada titik potong yang pasti antara normal dan gagal jantung atau gagal ginjal. Begitu juga, tidak ada cara praktis untuk dapat menentukan sistem organ mana yang melewati titik batas terlebih dahulu, sehingga dianggap sebagai pencetus terjadinya proses tersebut karena interkoneksinya yang rumit.⁽³⁾ Hal ini dapat menjadi salah satu dasar atau alasan perlunya seorang yang ahli di kedua bidang tersebut, dengan pengetahuan yang komprehensif

tentang aspek nefrologis dan kardiovaskular dari sindrom kardiorrenal.

Apakah Interaksi Antara Bidang Nefrologi dan Kardiologi Sebatas Sindrom Kardiorrenal?

Interaksi ke-dua bidang tersebut melebihi sekedar sindrom kardiorrenal. Bidang nefrologi tidak terbatas pada “penyakit ginjal”, begitu juga bidang kardiologi tidaklah terbatas pada “penyakit jantung”.

Gangguan elektrolit dan asam-basa, hipertensi, dan ketidakseimbangan homeostasis air adalah bidang nefrologi, yang bukan “penyakit ginjal.” Sehingga lebih tepat menggunakan definisi yang lebih luas sebagai ‘kondisi terkait nefrologi’, yaitu kondisi-kondisi yang memiliki interaksi multi arah yang luas dengan berbagai “penyakit kardiovaskular”, bukan sekedar “penyakit jantung”.⁽³⁾

‘Kondisi terkait nefrologi’ dan ‘penyakit kardiovaskular’, dapat berinteraksi satu sama lain dari sudut pandang patofisiologi, epidemiologi, faktor risiko, pencegahan, diagnosis, prognosis, monitoring, terapi, dan penyakit sistemik yang melibatkan kondisi terkait nefrologi dan penyakit kardiovaskular, yang semuanya merupakan pilar dari nefrokardiologi.⁽¹⁾

Adanya interkoneksi yang kompleks dan multiarah antara nefrologi dan kardiologi sebagai contoh dapat dilihat pada elemen diagnosis. Adanya PGK merupakan tantangan tersendiri untuk diagnosis infark miokard akut, karena gejalanya yang atipikal, peningkatan kadar troponin serum awal yang sering tidak sesuai, karakteristik iskemia pada EKG yang sering tertutup karena adanya hipertrofi ventrikel kiri, dan kekhawatiran terkait penggunaan agen kontras diagnostik. Contoh lain pada elemen Terapi pada gangguan fungsi ginjal; bagaimana penggunaan antikoagulan dan strategi reperfusi pada IMA EST. Begitu juga dalam hal faktor risiko. Ada faktor risiko yang umum antara penyakit kardiovaskular

dan kondisi terkait nefrologi, seperti hipertensi, diabetes mellitus, dislipidemia, dan obesitas. Di sisi lain, ada faktor risiko kardiovaskular yang spesifik terkait PGK, misalnya, toksin uremik, hiperfosfatemia, peningkatan *fibroblast growth factor-23* (FGF-23), dan hiperparatiroidisme.

Mengingat crosstalk yang terjalin antara dua kelompok kondisi, maka setiap pasien dengan penyakit kardiovaskular dapat memiliki satu atau lebih kondisi terkait nefrologi dan sebaliknya, yang mungkin tidak terdiagnosis. Sehingga dalam kasus yang kompleks, sangat penting adanya spesialis yang akrab dengan detail interaksi kedua bidang tersebut.⁽³⁾

Dapat disimpulkan, bahwa interaksi antara nefrologi dan kardiologi sangatlah luas dan kompleks, yang secara spesifik tidak dibahas secara rutin. Oleh karena itu setiap *nephrologist* atau *cardiologist* harus akrab dengan topik-topik itu, dan seorang “*nephrocardiologist*” harus menguasainya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hatamizadeh P: Introducing Nephrocardiology. CJASN 17: February, 2022. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.10940821>
2. Javier Díeza J, Navarro-González JF, Ortiz A et al. Developing the subspecialty of cardio-nephrology: The time has come. A position paper from the coordinating committee from the Working Group for Cardiorenal Medicine of the Spanish Society of Nephrology. Nefrologia (2021); 41 (4): 391-402.
3. Hatamizadeh P: Introduction to nephrocardiology. Cardiol Clin 39: 295-306, 2021
4. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, et al: Cardiorenal syndrome: Pathophysiology and potential targets for clinical management. Nat Rev Nephrol 9: 99-111, 2013.
5. Ronco C, Haapio M, House AA, et al: Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol 52: 1527-1539, 2008

Artikel Penelitian

Hubungan Nokturia dengan Kualitas Tidur pada Mahasiswa Profesi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Selama Pandemi Covid-19

Correlation Between Nocturia And Quality Of Sleep In Clinical Year Students of Medical Faculty Brawijaya University During Covid-19 Pandemic

Fathina Zahrani Rahmaniar¹, Besut Daryanto², Alidha Nur Rakhmani³

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia

² Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur, Indonesia

³ Departemen Kedokteran Keluarga, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 8 Juni 2024; Direvisi 28 Juli 2024; Publikasi 25 Oktober 2024

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Fathina Zahrani Rahmaniar,
Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya, RSUD dr. Saiful Anwar,
Malang, Jawa Timur, Indonesia. Jl
Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang
65111.

Email: fathina@student.ub.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Keluhan individu yang harus bangun untuk berkemih satu kali atau lebih pada malam hari yang didahului dan diikuti oleh tidur didefinisikan sebagai nokturia. Hal ini sangat rentan terjadi pada orang dewasa muda yang memiliki volume beban kerja tinggi. Mahasiswa profesi merupakan salah satu kelompok dengan tingkat stres dan kelelahan fisik yang tinggi yang berakibat pada terjadinya gangguan tidur yang dapat menurunkan kualitas tidur. Pandemi Covid-19 memengaruhi berbagai aspek kehidupan masyarakat termasuk dalam penerapan sistem perkuliahan dan pembatasan jam kerja untuk mahasiswa profesi kedokteran di seluruh Indonesia.

Tujuan: Mengetahui angka kejadian nokturia, kualitas tidur dan hubungan keduanya pada mahasiswa profesi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya selama pandemi Covid-19.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan desain *Cross-sectional* dan teknik *Purposive Sampling*. Penelitian dilakukan pada bulan April-Mei 2022. Responden terdiri dari 78 mahasiswa profesi yang ditentukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Analisis data menggunakan uji Chi-square.

Hasil: Dari 78 responden, 39 responden (50%) mengalami nokturia dan 47 responden (60,25%) memiliki kualitas tidur tidak baik. Analisis hubungan antara nokturia dengan kualitas tidur memiliki hasil yang tidak signifikan ($p=0,488$).

Kesimpulan: Mahasiswa profesi cenderung mengalami gejala nokturia dan memiliki kualitas tidur yang tidak baik. Namun, tidak didapatkan hubungan antara nokturia dengan kualitas tidur.

Kata Kunci: Nokturia; kualitas tidur; gangguan tidur; mahasiswa; Covid-19.

ABSTRACT

Background: Nocturia defined as an individual's complaint of having an urge to urinate during the night, followed by sleep. It is particularly happened in young adults who have a heavy workload. Clinical year students are among the populations with high levels of physical fatigue and stress, which may lead to sleep disorders that might impair the quality of one's sleep. Particularly recently, the Covid-19 pandemic is affecting many parts of people's life, such as the implementation of a lecture system and limitations on the number of hours that clinical year students in Indonesia can work.

Aim: Determine the prevalence of nocturia, the quality of their sleep, and the correlation between those two in clinical year students in the Faculty of Medicine at Brawijaya University during the Covid-19 pandemic.

Methods: An analytical cross-sectional study using purposive sampling method. This



study was conducted in April and May of 2022. 78 clinical year students were selected based on inclusion and exclusion criteria as the participants in the study. Data analyzed with the Chi-square test.

Results: Among the 78 respondents, 39 (50%) reported having nocturia and 47 (60.25%) reported having poor sleep quality. The chi square test showed no significant correlation between nocturia and sleep quality was 0.488 ($p>0.05$).

Conclusion: Clinical year students frequently have poor sleep quality and nocturia symptoms. However there is no association between nocturia and sleep quality.

Keywords: Nocturia; quality of sleep; sleep disorder; clinical year students; Covid-19.

PENDAHULUAN

The International Continence Society (ICS) mendefinisikan nokturia sebagai keluhan individu yang harus bangun untuk berkemih satu kali atau lebih pada malam hari⁽¹⁾. Nokturia tidak hanya mengganggu, tapi juga berakibat meningkatnya morbiditas dan risiko terjatuh pada malam hari. Dengan bertambahnya usia, baik laki-laki atau perempuan terjadi peningkatan frekuensi berkemih pada malam hari, termasuk orang dewasa muda. Menurut *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) prevalansi nokturia pada penduduk Amerika Serikat yang berusia 20-29 tahun masing-masing adalah 32% dan 42% pada pria dan wanita. Nokturia dapat memiliki efek negatif pada produktivitas siang hari karena pengaruh dari tidur yang terfragmentasi serta dapat mempengaruhi kualitas hidup penderitanya. Hal ini sangat penting pada orang dewasa muda yang rentan terhadap volume beban kerja yang tinggi⁽²⁾. Selanjutnya, pada penelitian Coskun⁽¹⁾ (2017) pada 221 mahasiswa kedokteran di Turki tahun 2016 ditemukan 47 siswa (21,30%) memiliki nokturia dengan tingkat nokturia adalah 27,40% pada wanita dan 13,40% pada pria.

Program studi pendidikan dokter di fakultas kedokteran dinilai merupakan satu dari sepuluh jurusan tersulit dengan mahasiswa tersibuk di Indonesia⁽³⁾. Hal ini dikarenakan pada jurusan tersebut banyak mempelajari mengenai sistem tubuh, ragam penyakit, pengobatan penyakit, diagnosis medis dengan keseluruhan aspek seorang

individu, baik aspek sosial, budaya, hingga psikis yang termasuk dalam proses suatu penyakit. Untuk mencapai gelarnya sebagai dokter, mahasiswa kedokteran harus menempuh dua tahap yaitu tahap preklinik dan profesi. Berdasarkan hasil wawancara personal dengan tiga mahasiswa profesi di salah satu fakultas kedokteran di Indonesia, menunjukkan bahwa mahasiswa profesi sering mengalami kelelahan baik kelelahan fisik maupun psikis karena aktivitas pembelajaran yang padat.

Selain itu, mahasiswa profesi juga mengikuti kegiatan pembelajaran secara praktek langsung terhadap pasien dan mendapat tugas jaga sesuai dengan stase yang sedang dijalani. Seorang mahasiswa profesi harus *standby* selama 24 jam penuh dalam menangani pasien selama mendapat tugas jaga, baik di poliklinik, instalasi gawat darurat, atau di ruangan rawat inap, yang menyebabkan durasi tidur mahasiswa profesi menjadi berkurang⁽⁴⁾. Dampak yang dapat muncul dari jam kerja yang cukup panjang, perubahan waktu tidur, dan ketidak-cukupan waktu tidur dapat menyebabkan gangguan tidur, dan tentunya dapat menurunkan kualitas tidur.

Kurangnya kualitas tidur yang baik dapat menjadi faktor risiko terjadinya masalah fisik dan psikologis⁽⁵⁾. Sebuah survei *National Sleep Foundation* di Amerika Serikat pada tahun 2003 menemukan bahwa nokturia adalah penyebab gangguan tidur yang terjadi setiap malam atau hampir setiap malam pada 53% dari mereka yang berusia 55-84 tahun. Gangguan tidur secara signifikan

mengganggu pada mereka dengan 2 kali atau lebih berkemih pada malam hari.

Penyebaran penyakit virus Corona 2019 (Covid-19) yang berawal dari wilayah Wuhan menjadi kekhawatiran dunia. Berbagai kasus infeksi Covid-19 sejauh ini telah ditemukan di berbagai negara, termasuk Indonesia⁽⁶⁾. Dampak yang ditimbulkan dari pandemi ini pun terasa di berbagai aspek kehidupan masyarakat Indonesia, termasuk penerapan sistem pendidikan dan pembatasan jam kerja bagi mahasiswa kedokteran di seluruh Indonesia.

METODE

Penelitian observasional analitik dengan desain *cross-sectional*, dan menggunakan metode *Purposive Sampling*. Peneliti melakukan analisis mengenai hubungan nokturia dengan kualitas tidur pada mahasiswa profesi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya selama pandemi Covid-19. Pengambilan data dilakukan satu kali pada mahasiswa secara bersamaan dengan variabel bebas yaitu angka kejadian nokturia dan variabel terikat yaitu kualitas tidur.

Waktu penelitian terhitung dari bulan April hingga Mei 2022. Responden yang dimasukkan pada penelitian ini adalah 78 mahasiswa profesi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang sesuai dengan kriteria inklusi, meliputi mahasiswa profesi berstatus aktif kuliah dan bersedia menjadi responden. Mahasiswa profesi yang sedang mengonsumsi obat diuretik, obat anti-depresi, dan *calcium channel blockers* serta mahasiswa profesi yang memiliki infeksi saluran kemih, penyakit diabetes melitus,

penyakit stroke dan penyakit hipertensi, merupakan kriteria eksklusi sehingga tidak diikutkan dalam penelitian ini.

Data akan dianalisis menggunakan software SPSS 24 yang meliputi analisis univariat dan bivariat. Deskripsi setiap variabel penelitian dan karakteristik dasar responden diuji menggunakan analisis univariat. Karakteristik dasar yaitu jenis kelamin, usia, tahun angkatan, rotasi klinik, frekuensi konsumsi kafein, kota asal dan aktivitas setelah kuliah dalam bentuk tabel serta karakteristik tambahan berupa tingkat kelelahan dengan menggunakan kuesioner *Cumulative Fatigue Symptom Index (CFSI)* dalam bentuk grafik. Selain itu, digunakan juga untuk mengetahui presentase/proporsi jawaban responden pada masing-masing kuesioner *International Consultation on Incontinence Questionnaire Nocturia (ICIQ-N)* dan kuesioner *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*. Uji Chi-square digunakan untuk menguji hubungan antara angka kejadian nokturia dengan kualitas tidur.

HASIL

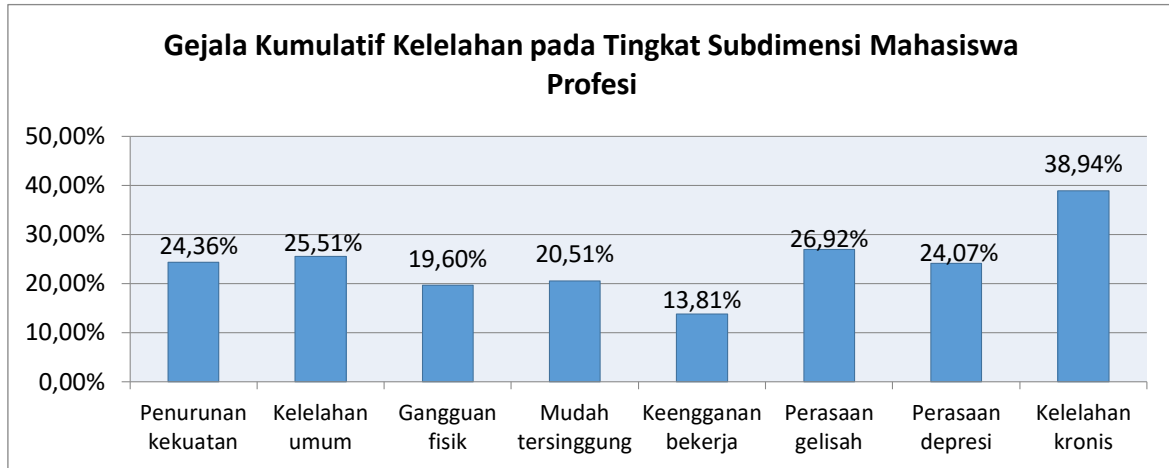
Berdasarkan tabel karakteristik dasar mahasiswa, diketahui dari 78 responden yang terlibat, mayoritas berjenis kelamin perempuan (60,30%), berusia 22-23 tahun (57,70%), dengan tahun angkatan terbanyak adalah 2016 (37,20%) dan 2018 (37,20%), sedang dalam rotasi klinik obstetri-ginekologi (12,80%), dengan rata-rata konsumsi kafein dalam sehari yaitu 1 cangkir (250ml) (48,70%), berasal dari luar kota Malang (79,50%) dan aktivitas yang dilakukan setelah kuliah adalah melakukan hobi (51,28%). Data lengkap dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Responden

Variabel	Frekuensi, n(%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	31 (39,70)
Perempuan	47 (60,30)
Usia	
20-21	15 (19,20)
22-23	45 (57,70)
24-25	18 (23,10)
Tahun Angkatan	
2015	1 (1,30)
2016	29 (37,20)
2017	19 (24,40)
2018	29 (37,20)
Rotasi Klinik	
Anestesiologi dan Terapi Intensif	4 (5,10)
IKM KP	5 (6,40)
Ilmu Bedah	9 (11,50)
Ilmu Kedokteran Emergensi	8 (10,30)
Ilmu Kedokteran Forensik	4 (5,10)
Ilmu Kesehatan Anak	2 (2,60)
Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin	1 (1,30)
Ilmu Kesehatan Mata	3 (3,80)
Ilmu Kesehatan THT-KL	4 (5,10)
Ilmu Penyakit Dalam	5 (6,40)
Kedokteran Keluarga	6 (7,70)
Neurologi	2 (2,60)
Obstetri-Ginekologi	10 (12,80)
Panum	7 (9,00)
Psikiatri	2 (2,60)
Radiologi	6 (7,70)
Frekuensi Mengonsumsi Kafein	
Tidak mengonsumsi	28 (35,90)
1 cangkir (250 ml)/ hari	38 (48,70)
2 cangkir (500 ml)/ hari	10 (12,80)
3 cangkir (750 ml)/ hari	2 (2,60)
Kota Asal	
Malang	16 (20,50)
Luar Malang	62 (79,50)
Aktivitas setelah Kuliah	
Bekerja	17 (21,80)

Analisis deskriptif karakteristik tambahan berdasarkan tingkat kelelahan mahasiswa dijelaskan melalui grafik gejala kumulatif kelelahan pada tingkat subdimensi menunjukkan bahwa pada karakteristik gejala kumulatif kelelahan pada tingkat subdimensi dengan nilai R (%) terdapat 24,36% pada tingkat keluhan penurunan kekuatan, 25,51% pada tingkat keluhan kelelahan umum, berikutnya 19,60% pada tingkat keluhan gangguan fisik, 20,51% pada tingkat keluhan mudah

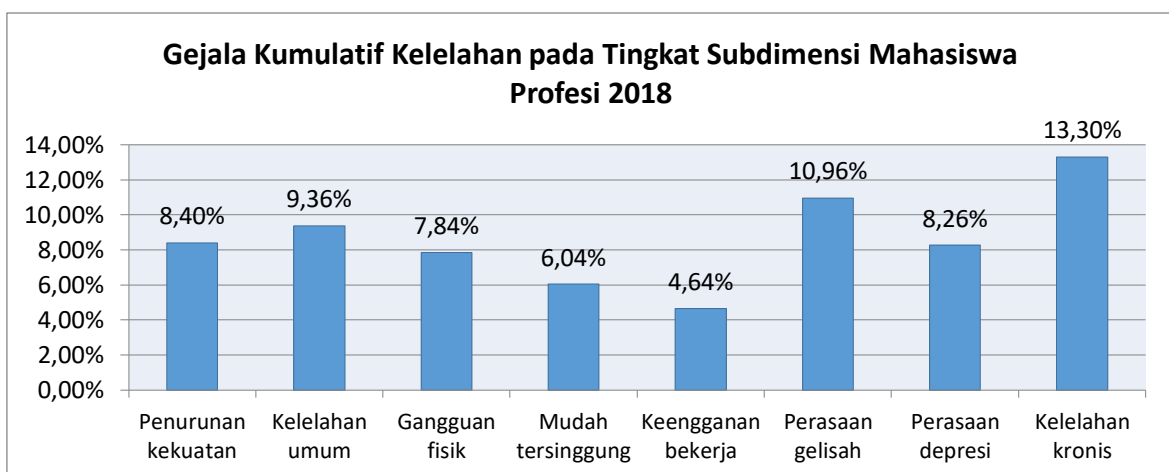
tersinggung, selanjutnya 13,81% pada tingkat keluhan keengganan bekerja, 26,92% pada tingkat keluhan perasaan gelisah, kemudian 24,07% pada tingkat keluhan perasaan depresi, dan 38,94% pada tingkat keluhan kelelahan kronis. Dengan demikian pada karakteristik gejala kumulatif tingkat keluhan kelelahan paling banyak terdapat pada dimensi kelelahan fisik khususnya pada subdimensi kelelahan kronis. Data tersebut tertera pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Gejala kumulatif Kelelahan pada Tingkat Subdimensi Mahasiswa Profesi.
Sumber: Data Primer

Analisis mengenai tingkat kelelahan lebih lanjut dilakukan pada mahasiswa baru profesi yaitu angkatan 2018 melalui grafik gejala kumulatif kelelahan pada tingkat subdimensi didapatkan bahwa pada karakteristik gejala kumulatif kelelahan mahasiswa 2018 pada tingkat subdimensi dengan nilai R (%) terdapat 8,40% pada tingkat keluhan penurunan kekuatan, 9,36% pada tingkat keluhan kelelahan umum, selanjutnya 7,14% pada tingkat keluhan gangguan fisik, 6,04% pada tingkat keluhan mudah tersinggung, berikutnya 4,64% pada tingkat keluhan keengganan

bekerja, 10,96% pada tingkat keluhan perasaan gelisah, serta 8,26% pada tingkat keluhan perasaan depresi, dan 13,30% pada tingkat keluhan kelelahan kronis. Hal ini menunjukkan bahwa pada karakteristik gejala kumulatif tingkat keluhan kelelahan paling banyak pada mahasiswa profesi 2018 terdapat pada subdimensi kelelahan kronis yang merupakan salah satu dimensi kelelahan fisik dan diikuti oleh subdimensi perasaan gelisah yang merupakan salah satu dimensi kelelahan mental. Data tersebut ditunjukkan pada **Gambar 2**.



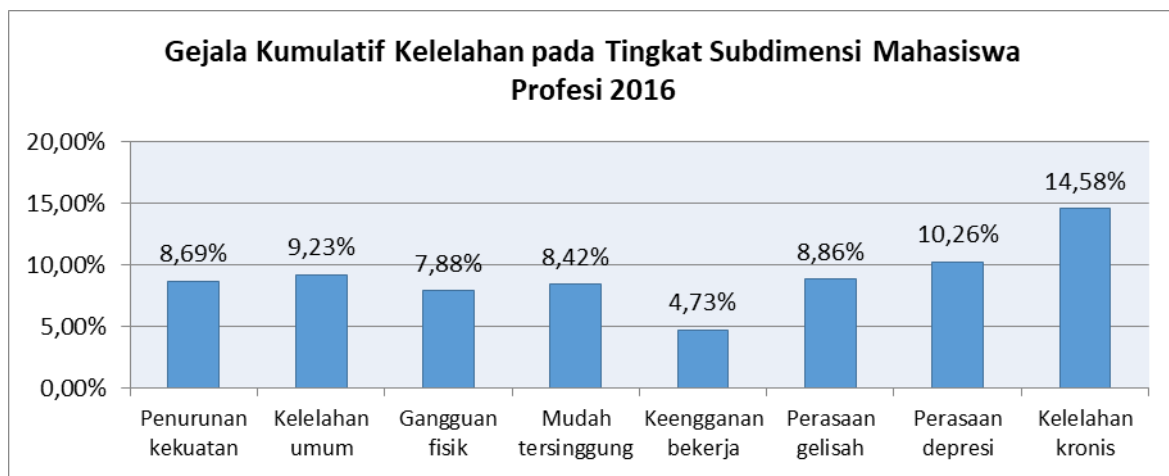
Gambar 2. Gejala Kumulatif Kelelahan Responden Angkatan 2018
Sumber: Data Primer

Analisis mengenai tingkat kelelahan lebih lanjut juga dilakukan pada mahasiswa

lama profesi yang akan melakukan sumpah dokter yaitu angkatan 2016 melalui grafik

gejala kumulatif kelelahan pada tingkat subdimensi menunjukkan bahwa pada karakteristik gejala kumulatif kelelahan mahasiswa 2016 pada tingkat subdimensi dengan nilai R (%) terdapat 8,69% pada tingkat keluhan penurunan kekuatan, 9,23% pada tingkat keluhan kelelahan umum, berikutnya 7,88% pada tingkat keluhan gangguan fisik, 8,42% pada tingkat keluhan mudah tersinggung, selanjutnya 4,73% pada tingkat keluhan keengganan bekerja, 8,86% pada tingkat keluhan

perasaan gelisah, kemudian 10,26% pada tingkat keluhan perasaan depresi, dan 14,58% pada tingkat keluhan kelelahan kronis. Dengan demikian pada karakteristik gejala kumulatif tingkat keluhan kelelahan paling banyak pada mahasiswa profesi 2016 terdapat pada subdimensi kelelahan kronis yang merupakan salah satu dimensi kelelahan fisik dan diikuti oleh subdimensi perasaan depresi yang merupakan salah satu dimensi kelelahan mental. Hal ini ditunjukkan pada **Gambar 3**.



Gambar 3. Gejala Kumulatif Kelelahan Responden Angkatan 2016
Sumber: Data Primer

Pada penelitian ini juga diperoleh analisis deskriptif nokturia dan kualitas tidur. Diketahui bahwa dari 78 mahasiswa profesi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang terlibat dalam penelitian ini sebesar 50,0% responden tidak mengalami nokturia dan sebesar 50,0% responden mengalami nokturia. Data dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Nokturia

Nokturia	Frekuensi (%)
Tidak Mengalami Nokturia	39 (50,0)
Mengalami Nokturia	39 (50,0)

Sedangkan mahasiswa profesi yang memiliki kualitas tidur yang baik sebesar 39,7% responden dan sebesar 60,3% responden memiliki kualitas tidur yang

tidak baik. Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar mahasiswa profesi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang terlibat dalam penelitian ini memiliki kualitas tidur yang tidak baik. Data dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Nokturia

Nokturia	Frekuensi (%)
Baik	31 (39,70)
Tidak Baik	47 (60,30)

Analisis hubungan antara nokturia dengan kualitas tidur dapat ditunjukkan dari sebanyak 21,80% responden yang mengalami nokturia, memiliki kualitas tidur yang kurang baik (28,20). Hubungan antara nokturia dengan kualitas tidur diuji menggunakan uji Chi Square. Berdasarkan

tabel hasil analisis bivariat diketahui bahwa nilai probabilitas chi-square sebesar 0,488, yang menyatakan bahwa tidak terdapat

hubungan yang signifikan antara nokturia dengan kualitas tidur. Data selengkapnya tertera pada **Tabel 4**.

Tabel 4. Analisis Hubungan antara Nokturia dengan Kualitas Tidur

Nokturia	Kualitas Tidur		Total (n(%))	P-Value
	Baik, n(%)	Tidak Baik, n(%)		
Tidak Mengalami Nokturia	14 (17,90)	25 (32,10)	39 (50,00)	0,488
Mengalami Nokturia	17 (21,80)	22 (28,20)	39 (50,00)	
Total	31 (39,70)	47 (60,30)	78 (100,00)	

PEMBAHASAN

Penelitian yang melibatkan 78 mahasiswa profesi Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya sebagai responden yang memenuhi kriteria inklusi. Didapatkan data karakteristik dasar yang menunjukkan bahwa mayoritas responden yang terlibat adalah berjenis kelamin perempuan (60,30%), berusia 22-23 tahun (57,70%), dengan tahun angkatan terbanyak adalah 2016 (37,20%) dan 2018 (37,20%), sedang dalam rotasi klinik obsetri- ginekologi (12,80%), dengan rata-rata konsumsi kafein dalam sehari yaitu 1 cangkir (250ml) (48,70%), berasal dari luar malang (79,50%) dan aktivitas yang dilakukan setelah kuliah adalah melakukan hobi (51,28%).

Selain itu, telah dilakukan analisis mengenai data karakteristik tambahan responden berupa tingkat kelelahan terbanyak pertama pada subdimensi kelelahan kronis yang merupakan salah satu dimensi kelelahan fisik dan terbanyak kedua yaitu pada subdimensi perasaan gelisah yang merupakan salah satu kelelahan mental. Analisis mengenai tingkat kelelahan dilakukan lebih terperinci pada mahasiswa baru profesi yaitu angkatan 2018 dan mahasiswa lama profesi yang akan melakukan sumpah dokter yaitu angkatan 2016 didapatkan tingkat kelelahan terbanyak pertama pada subdimensi kelelahan kronis yang termasuk kelelahan fisik. Namun, terdapat perbedaan

subdimensi tingkat kelelahan terbanyak kedua, yaitu pada angkatan 2018 adalah subdimensi perasaan gelisah sedangkan pada angkatan 2016 adalah perasaan depresi, di mana keduanya merupakan kelelahan mental.

Pada sebuah penelitian menunjukkan bahwa mahasiswa profesi atau dokter muda seringkali mengalami kelelahan secara fisik dan psikis karena aktivitas pembelajaran terutama pembelajaran secara praktek yang padat, yang meliputi tugas jaga di beberapa ruangan seperti di instalasi gawat darurat, poliklinik, dan ruangan rawat inap. Tugas jaga yang dijalani selama 24 jam penuh menyebabkan durasi tidur dokter muda berkurang. Sebagai tambahan, penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa mahasiswa profesi atau dokter muda seringkali mengalami stres karena merasa kurang mampu dalam melakukan penanganan pada pasien saat bertugas jaga. Dari penelitian tersebut, dapat ditarik kesimpulan bahwa dokter muda mudah untuk mengalami stres saat menjalani kegiatan pembelajaran. Hal tersebut dapat berdampak pada performa kerja yang kurang optimal⁽³⁾.

Nokturia merupakan keluhan seseorang yang terbangun dan harus berkemih satu kali atau lebih pada malam hari. Jumlah berkemih setiap malam meningkat seiring bertambahnya usia, namun hal ini bukan gejala yang langka pada usia dewasa muda. Menurut *Third National Health and Nutrition Examination*

Survey (NHANNES III) prevalensi nokturia pada penduduk Amerika Serikat yang berusia 20-29 tahun masing-masing adalah 32% dan 42% pada pria dan wanita.

Penelitian ini merupakan penelitian pertama yang berfokus mengenai nokturia pada usia dewasa muda khususnya mahasiswa profesi kedokteran di Indonesia. Berdasarkan hasil penelitian terhadap 78 responden berusia 20-25 tahun yang tergolong dalam usia dewasa muda didapatkan perbandingan jumlah yang sama dari responden yang tidak mengalami maupun mengalami nokturia, yaitu masing-masing sebanyak 39 responden (50%). Keluhan nokturia mayoritas dialami oleh responden perempuan, yaitu sebanyak 23 responden (59%). Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Coskun (2017) yang dilakukan pada 221 responden mahasiswa kedokteran di Turki berumur 19-23 tahun didapatkan bahwa 47 responden (21,30%) mengalami nokturia dengan tingkat nokturia 27,40% pada wanita dan 13,40% pada pria. Artinya, mahasiswa kedokteran lebih sering mengalami gejala nokturia⁽¹⁾.

Nokturia juga dapat memberikan efek negatif pada produktivitas kerja akibat dari tidur yang terganggu. Kurangnya waktu tidur karena nokturia kerap terjadi pada usia dewasa muda dibandingkan dengan usia lanjut. Hal ini disebabkan karena pada usia muda khususnya mahasiswa rentan terhadap kelelahan mental seperti stres karena ujian dan peningkatan volume beban kerja. Meta-analisis pada tahun 2015 menyatakan bahwa prevalensi nokturia adalah 2%-18% pada pasien berusia 20-40 tahun. Nokturia yang terjadi setidaknya sekali semalam lebih umum pada wanita muda daripada pria muda, tetapi prevalensinya menjadi serupa seiring bertambahnya usia⁽⁷⁾. Namun, terdapat faktor risiko penting lain yang mungkin menyebabkan nokturia adalah depresi dan gangguan kecemasan yang sangat relevan pada pria dengan usia

dewasa muda. Dalam sebuah penelitian, risiko mengalami nokturia ditemukan 6 dan 3 kali lebih tinggi pada pria dan wanita dengan depresi⁽¹⁾.

Penelitian ini juga menganalisis kualitas tidur pada mahasiswa profesi kedokteran dan hasil analisis menunjukkan bahwa 47 responden (60,3%) memiliki kualitas tidur yang tidak baik. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa selama pandemi Covid-19 mayoritas responden memiliki kualitas tidur yang tidak baik. Penelitian ini selaras dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya terhadap 45 mahasiswa profesi kedokteran di Universitas Sumatera Utara yang menunjukkan adanya perburukan kualitas tidur. Hal ini dapat terjadi karena adanya pergeseran rotasi yang cepat dan beban kerja yang berat sehingga mengakibatkan kurang tidur, gangguan tidur, dan substitusi tidur yang tidak memadai akibat shift jaga malam, sehingga dapat mengganggu siklus tidur-bangun dan irama sirkadian yang tentunya menyebabkan gangguan tidur dan berdampak pada penurunan kualitas tidur⁽⁸⁾.

Jam kerja yang panjang dan beban kerja yang berat telah menjadi bagian integral dari aktivitas mahasiswa profesi. Dalam beberapa tahun terakhir, beban kerja dokter juga meningkat karena berbagai alasan, antara lain peningkatan jumlah pasien, meningkatnya kompleksitas kasus pada pasien, distribusi dokter yang heterogen, dan peningkatan proyek penelitian yang dilakukan⁽⁸⁾.

Terdapat beberapa faktor yang dapat memengaruhi kualitas tidur seseorang, salah satunya adalah tingkat kelelahan. Mahasiswa profesi kedokteran umumnya mengalami kelelahan dikarenakan padatnya aktivitas yang dijalani. Pernyataan tersebut juga dikemukakan dalam salah satu penelitian, bahwa adanya korelasi antara kualitas tidur dengan tingkat kelelahan kerja pada perawat ruang rawat inap kelas 3 di Rumah Sakit PKU

Muhammadiyah Gamping, dimana kualitas tidur yang dimiliki berbanding lurus dengan tingkat kelelahan responden. Kelelahan yang dirasakan seseorang karena bekerja melebihi batas kapasitasnya akan membebani dan mengganggu tidur seseorang, baik pada saat tidur awal, pada saat tidur, maupun pada akhir tidur. Akibat gangguan tidur tersebut, kualitas tidur yang diharapkan tidak akan tercapai. Kualitas tidur yang didapat diakibatkan karena jam tidur yang digunakan untuk bekerja sehingga kebutuhan tidur 7-8 jam per hari tidak terpenuhi.

Kemudian dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara gangguan tidur dan kelelahan⁽⁹⁾. Penelitian lain yang dilakukan oleh Keswara 2019 diperoleh bahwa sebagian besar mahasiswa memiliki kualitas tidur yang tidak baik. Pola tidur yang dimiliki pada usia dewasa muda cukup berbeda dengan usia lainnya yang mengharuskan untuk begadang dan bangun lebih cepat karena tuntutan kuliah atau pekerjaan, sehingga mengakibatkan rasa kantuk yang berlebihan pada siang hari⁽¹⁰⁾.

Peneliti melakukan analisis lebih lanjut dan didapatkan hasil bahwa kejadian nokturia dengan kualitas tidur tidak memiliki hubungan yang signifikan. Hasil analisis tersebut berbeda dengan penelitian Przydacz tahun 2018⁽¹¹⁾ yang menyatakan bahwa nokturia berkorelasi secara signifikan dengan kualitas tidur pada 98 responden yang berusia 20-67 tahun. Nokturia secara negatif mempengaruhi terjadinya durasi tidur lelap yang merupakan tahap tidur yang paling restoratif. Telah diamati bahwa nokturia yang paling memberatkan kualitas tidur adalah berkemih pada 3-4 jam pertama dari tidur. Fragmentasi tidur memiliki banyak konsekuensi negatif termasuk kelelahan pada siang hari, kesulitan berkonsentrasi, perubahan suasana hati, dan penurunan produktivitas tempat kerja, akhirnya mempengaruhi kualitas hidup pasien. Namun, nokturia yang terjadi hanya sekali

dalam semalam tidak cukup signifikan untuk menyebabkan gangguan pada sebagian besar pasien. Hasil dari studi populasi besar telah menunjukkan bahwa setidaknya dua kali berkemih pada malam hari dapat menjadi masalah kesehatan yang signifikan karena secara substansial mengurangi kualitas hidup pasien yang terkena dampak. Menurut peneliti, hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya dikarenakan dari 50% responden yang mengalami nokturia sebagian besar hanya mengalami nokturia satu kali per malam sehingga tidak memberikan dampak yang signifikan pada kualitas tidur⁽¹¹⁾.

KESIMPULAN

Nokturia merupakan keluhan yang dikeluhkan oleh sebagian besar responden, yang disusul oleh kualitas tidur yang kurang baik, yang terjadi saat pandemi Covid-19. Mayoritas responden juga mengalami kelelahan fisik. Namun, kejadian nokturia dengan kualitas tidur dinilai tidak memiliki pengaruh yang signifikan.

Keterbatasan penelitian ini adalah responden hanya berasal dari mahasiswa profesi kedokteran saja, untuk selanjutnya perlu dilakukan penelitian pada mahasiswa profesi lainnya, mengingat mahasiswa profesi merupakan populasi yang rentan terhadap tingkat stress yang tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Coskun, B., Yurdakul, T., Kaygisiz, O., Nizameddin, K.O.C.A. and Yavascaoglu, I., 2017. How frequent is nocturia in medical students?. *The European Research Journal*, 3(1), pp.68-72.
2. Yoshimura, K., 2012. Correlates for nocturia: a review of epidemiological studies. *International Journal of Urology*, 19(4), pp.317-329.
3. Rosalina, R. and Siswati, S., 2020. Hubungan Antara Psychological Capital Dengan Psychological Well-Being Pada Dokter Muda Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. *Empati*, 7(3), pp.1124-1129.
4. Imaniar, R. and Sularso, R., 2016. Pengaruh Burnout terhadap Kecerdasan Emosional, Self-Efficacy, dan Kinerja Dokter Muda di Rumah

- Sakit Dr. Soebandi. *Jurnal Maksipreneur: Manajemen, Koperasi, dan Entrepreneurship*, 5(2), p.46.
5. Batubara, G.J., 2018. Hubungan Kualitas Tidur dengan Working Memory pada Dokter Muda di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan.
 6. Hutaauruk, A., 2020. Kendala Pembelajaran Daring Selama Masa Pandemi di Kalangan Mahasiswa Pendidikan Matematika: Kajian Kualitatif Deskriptif. *Sepren*, 2(1), p.45.
 7. Yazici, C. and Kurt, O., 2015. Combination therapies for the management of nocturia and its comorbidities. *Research and Reports in Urology*, p.57.
 8. Chou, Y., Agus, D. and Juliawati, D.J., 2017. Perbedaan proporsi gangguan depresi dan gangguan cemas antara mahasiswa preklinik dan klinik. *Jurnal Pendidikan Kedokteran Indonesia: The Indonesian Journal of Medical Education*, 6(3), pp.146- 152.
 9. Pantow, S., Kandou, G. and Kawatu, P., 2019. Hubungan antara Beban Kerja dan Kelelahan Kerja dengan Produktivitas Kerja Perawat di Ruang Rawat Inap Rumah Sakit Umum Bethesda GMIM Tomohon. *e-CliniC*, 7(2).
 10. Keswara, U., Syuhada, N. and Wahyudi, W., 2019. Perilaku penggunaan gadget dengan kualitas tidur pada remaja. *Holistik Jurnal Kesehatan*, 13(3), pp.233-239.
 11. Przydacz, M. et al. 2018. 'Nocturia has no impact on disease severity in patients suffering from depression but correlates with sleep quality', *Psychiatria Polska*, 52(5), pp. 835-842. doi: 10.12740/PP/89688.

Laporan Penelitian

Karakteristik Pasien Penyakit Jantung Bawaan Dewasa Pirau Kiri ke Kanan dan Hipertensi Paru di RSUD Saiful Anwar Malang

Left to Right Shunt Congenital Heart Disease with Pulmonary Hypertension Patients' Characteristics in RSUD Saiful Anwar Malang

Valerinna Yogibuana¹, Heny Martini¹, Novi Rahmawati¹, Yosafat Gultom¹, Nicodemus Triatmojo¹

¹Departemen Jantung dan Pembuluh Darah Universitas Brawijaya, RSUD Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur

Diterima 18 Juni 2024; Direvisi 29 Juli 2024; Publikasi 25 Oktober 2024

INFORMASI ARTIKEL

ABSTRAK

Penulis Koresponding:

Valerinna Yogibuana, Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya - RSUD dr. Saiful Anwar Jawa Timur

Email: valputri@yahoo.com

Pendahuluan: Angka Kejadian Penyakit Jantung Bawaan (PJB) di seluruh dunia diperkirakan mencapai 1,2 juta kasus dari 135 juta kelahiran hidup setiap tahunnya. Hipertensi arteri paru (PAH) adalah komplikasi yang sering terjadi pada PJB, terutama pada pasien dengan pirau kiri ke kanan. Pasien PJB dewasa (PJBD) dan PJBD-PAH datang ke fasilitas kesehatan dalam kondisi fase lanjutan, karena gejalanya yang tidak terlalu khas pada fase awal, akibatnya penanganan menjadi lebih sulit dengan prognosis yang buruk. Sampai saat ini belum ada registri nasional mengenai PJBD dan PJBD-PAH di Indonesia.

Tujuan: Mendeskripsikan karakteristik demografi, presentasi klinis, temuan pemeriksaan penunjang, tatalaksana yang dapat diberikan, komplikasi, dan luaran populasi PJBD dan PJBD-PAH di daerah Malang dan sekitarnya

Metode: Left to Right Shunt and Pulmonary Hypertension Registry merupakan studi observasi pada pasien dewasa (berusia ≥ 18 tahun) yang terdiagnosis PJB pirau kiri ke kanan dan PJBD-PAH di RS Saiful Anwar Malang. Studi ini mengevaluasi pasien dari bulan November 2022 – Oktober 2023 secara konsekutif. Pasien menjalankan serangkaian pemeriksaan baik dari pemeriksaan klinis, EKG, X-ray toraks, SMWT, laboratorium, transtorakal ekokardiografi dan kateterisasi jantung kanan.

Hasil: Sampel dari penelitian ini sejumlah 124 sampel. Mayoritas dari sampel adalah wanita usia dewasa muda dengan kelainan PJBD terbanyak adalah ASD. Mayoritas dari sampel (83.9%) memiliki gejala ketika penelitian ini dilakukan dengan nilai median NT pro BNP dari sampel adalah 548.10 (152.1-2550.5). Mayoritas dari pasien datang dengan fungsional WHO kelas II.

Kesimpulan: LET-SHINE registry adalah registry PJBD dan PJBD-PAH single center pertama di Provinsi Jawa Timur yang menggambarkan demografik, presentasi klinis, gambaran hemodinamik pada pasien PJBD dan PJBD-PAH.

Kata Kunci: PJBD pirau kiri ke kanan, PAH

ABSTRACT

Background: The worldwide incidence of congenital heart disease (CHD) is estimated at 1.2 million cases out of 135 million live births each year. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a frequent complication of congenital heart disease (CHD), especially in patients with left-to-right shunt. Adult CHD (ACHD) and ACHD-PAH patients present to health facilities in late-phase conditions, because the early-stage symptoms are very uncommon, as a result, the treatment becomes more difficult with a poor prognosis. Until now, there's no national registry of ACHD and ACHD-PAH in Indonesia.

Aim: Describe the demographic characteristics, clinical presentation, supporting



examination findings, management, complications, and outcomes of ACHD and ACHD-PAH populations in Malang.

Methods: *Left to Right Shunt and Pulmonary Hypertension Registry is an observational study of adult patients (aged ≥ 18 years) diagnosed with left to right shunt CHD and PAH at Saiful Anwar Hospital Malang. This study evaluated patients from November 2022 to October 2023 consecutively. Patients underwent a series of examinations including clinical examination, ECG, thorax X-ray, SMWT, laboratory examination, transthoracic echocardiography, and right heart catheterization.*

Results: *The total sample of this registry is 124 samples. The majority of the sample is young adult women and ASD is the most common ACHD defect. The majority of the sample (83,0%) is with symptoms with NT pro-BNP median is 548 (152,1 – 2550,5). The majority of the sample was WHO functional class II*

Conclusion: *LET SHINE Registry is the first ACHD and ACHD-PAH in East Java Province that depicts the demographic, clinical presentation and hemodynamic presentation of ACHD and ACHD-PAH patients.*

Keywords: ACHD left to right shunt, PAH

PENDAHULUAN

Angka Kejadian Penyakit Jantung Bawaan (PJB) di seluruh dunia diperkirakan mencapai 1,2 juta kasus dari 135 juta kelahiran hidup setiap tahunnya. Dari jumlah tersebut, sekitar 300.000 kasus dikategorikan PJB berat yang membutuhkan operasi kompleks agar dapat bertahan hidup.¹ Di negara maju, bayi yang lahir dengan PJB sangat kompleks sekarang justru berkurang, karena adanya skrining janin dan terminasi kehamilan, tidak demikian halnya di negara berkembang. Insidensi PJB di Indonesia diperkirakan tidak kurang dari 40 ribu bayi lahir setiap tahun. Prevalensi Penyakit Jantung Bawaan Dewasa (PJBD) dikatakan mencapai 6/1000 penduduk, bertambah 5% pertahun, pertumbuhan pasien penyakit jantung yang paling cepat saat ini. Diperkirakan ada 50 juta pasien PJBD di seluruh dunia, dan mungkin sekitar 1,5 juta di antaranya hidup di Indonesia.²

Hipertensi paru (PH) adalah komplikasi yang sering terjadi pada penyakit jantung bawaan (PJB), terutama pada pasien dengan pirau kiri-ke-kanan (sistemik-ke-paru). Peningkatan tekanan pada vaskularisasi paru secara terus-menerus mengakibatkan remodeling dan disfungsi vaskular. Hal ini menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah paru (PVR) dan, akhirnya, pembalikan shunt dan me-

nyebabkan sindrom Eisenmenger.³ Berdasarkan *the 6th World Symposia on Pulmonary Hypertension* klasifikasi klinis PH, PJB yang menyebabkan hipertensi arteri paru (PAH) masuk dalam PH grup 1. PAH atau PH grup 1 ditandai dengan tiga kriteria diagnosis pada pemeriksaan *right heart catheterization* (RHC), yaitu nilai *mean pulmonary artery pressure* (mPAP) > 20 mmHg, *pulmonary artery wedge pressure* (PAWP) ≤ 15 mmHg dan $PVR \geq 3$ Wood unit.⁴

Terdapat beberapa kendala dalam mengurangi beban kesehatan dari PJBD dan PJBD-PAH terutama di Indonesia. Pasien PJBD dan PJBD-PAH datang ke fasilitas kesehatan dalam kondisi fase lanjutan, karena gejalanya yang tidak terlalu khas pada fase awal, akibatnya penanganan menjadi lebih sulit dengan prognosis yang buruk. Kedua, ketersediaan sarana dan prasarana penunjang untuk mendiagnosis PJBD dan PJBD-PAH yang belum tersebar merata di seluruh Indonesia. Selain itu, penatalaksanaan dan obat-obatannya tergolong masih langka dan wajib dikonsumsi seumur hidup, hal ini juga menjadi satu masalah lain bagi bagi kesemua pihak, baik dari sisi kesehatan maupun dari sisi sosioekonomi. Indonesia merupakan negara berkembang, sampai saat ini belum ada registri nasional mengenai PJBD dan PJBD-PAH. Prevalensi dan insidensi kasus PJBD dan PJBD-PAH

masih belum diketahui pasti di Indonesia.

Berdasarkan latar belakang tersebut, sangat diperlukan suatu catatan lengkap/registri terkait pasien PJBD dengan pirau kiri ke kanan dan PJBD-PAH yang meliputi karakteristik demografi, presentasi klinis, temuan pemeriksaan penunjang, tatalaksana yang dapat diberikan, komplikasi dan luaran yang terjadi. *Left to Right Shunt and Pulmonary Hypertention Registry* pertama kali diinisiasi pada tahun 2022 untuk mendeskripsikan populasi PJBD dan PJBD-PAH di daerah Malang dan sekitarnya. Kedepannya, registri ini diharapkan mampu menjadi landasan bagi penelitian selanjutnya, menjadi pertimbangan dalam melakukan pengembangan fasilitas dan peningkatan pelayanan yang berujung pada peningkatan luaran untuk pasien PJBD dengan pirau kiri ke kanan dan PJBD-PAH di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

METODE

Left to Right Shunt and Pulmonary Hypertention Registry adalah studi observasi menggunakan rekam medik yang datang di Perawatan Jalan (poliklinik) dan Perawatan Inap Jantung dan Pembuluh Darah Rumah Sakit Saiful Anwar Malang. Sampel penelitian adalah pasien dewasa (berusia ≥ 18 tahun) terdiagnosis PJB left to right shunt dan PJBD-PAH yang telah mengisi *informed consent*. Pasien dengan defek pirau kiri ke kanan (*Atrial Septal Defect (ASD)*, *Ventricular Septal Defect (VSD)*, *Atrioventricular Septal Defect (AVSD)*, dan *Patent Ductus Arteriosus (PDA)*) dimasukkan dalam studi ini. Pasien dengan probabilitas

tinggi PH dengan TTE tapi tidak terdiagnosis PJB, pasien memiliki penyakit kronis berat (hepatitis akut, gagal ginjal, thalassemia, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), asma, kelainan reumatologi, kelainan anafilaktik) dan pasien dalam kondisi: menunggu transplantasi, donor/ resipien transplantasi organ, memiliki keganasan, sedang mengalami infeksi sistemik/sepsis, sebagai subjek dalam suatu penelitian lain di eksklusikan pada studi ini. Metode sampling yang digunakan adalah consecutive sampling. Studi ini mengevaluasi pasien dari bulan November 2022 – Oktober 2023.

Pasien melakukan pemeriksaan seperti anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan elektrokardiografi (EKG), pemeriksaan *x-ray* toraks, dan pemeriksaan laboratorium. Pasien yang dicurigai PJB dilanjutkan pemeriksaan transthorakal ekokardiografi (TTE) untuk mengonfirmasi diagnosis PJB. Pemeriksaan TTE menggunakan Philips-EPIQ 5, pengambilan gambar, konfirmasi, dan validasi dilakukan oleh spesialis kardiologi konsultan pediatrik dan jantung bawaan. Selain itu, kami juga melakukan pemeriksaan *Six-Minute Walking Test (SMWT)* untuk menilai kemampuan kapasitas jantung-paru sebagai baseline. Pemeriksaan kateterisasi jantung kanan atau RHC dilakukan setelah pasien terkonfirmasi PJB left to right shunt menggunakan TTE. RHC dilakukan oleh spesialis kardiologi konsultan pediatrik dan jantung bawaan, menggunakan standard prosedur. Tujuan dari RHC adalah untuk menilai hemodinamik, mendiagnosis PAH dan memutuskan penatalaksanaan penutupan defek.

$$\text{Rumus Flow Rasio} = \frac{[\text{Saturasi Aorta} - \text{Saturasi Mixed Vein (MV)}]}{[\text{Saturasi Pulmonary Vein (PV)} - \text{Saturasi Pulmonary Artery (PA)}]}$$

$$\text{Rumus Saturasi MV} = \frac{[(3 \times \text{Saturasi Superior Vena Cava}) + \text{Saturasi Inferior Vena Cava}]}{4}$$

$$\text{Rumus pulmonary vascular resistance (PVR)} = \frac{[\text{mPAP} - \text{mean left atrial pressure (mLAP)}]}{Q_p}$$

$$\text{Rumus } Qp = \frac{\text{Konsumsi } O_2 \text{ (ml/min)}}{1.36 \times 10 \times \text{Level Hemoglobin} \times \left(\frac{\text{Saturasi PV} - \text{Saturasi PA}}{100} \right)}$$

$$\text{Rumus } PARI = \frac{PVR}{\text{Body Surface Area}}$$

Diagnosis PAH adalah mPAP > 20 mmHg, PAWP atau mLAP ≤ 15 mmHg dan PVR ≥ 3 Wood unit. Pemeriksaan vasoreaktif dilakukan pada beberapa pasien (diputuskan oleh spesialis kardiologi konsultan). Respon akut positif ditandai dengan adanya penurunan mPAP >10 mmHg dan dengan nilai akhir dari mPAP <40 mmHg dengan *Cardiac Output* yang menurun atau tetap. Pasien yang dapat dikoreksi pirau adalah yang sesuai dengan anatomi defek (pembedahan dan atau alat (device)), FR > 2 dan PARI < 6 WU.m2.

Kami melakukan analisis deskriptif terhadap data. Data kontinu disajikan dalam bentuk rata-rata dan standar deviasi (SD) atau median dan rentang interkuartil (IQR) tergantung pada distribusi data normalitas setelah diuji dengan uji Shapiro Wilk atau Kolmogorov Smirnov. Data kategorikal disajikan dalam persentase.

HASIL

Dari November 2022 hingga Oktober 2023, kami telah mengumpulkan data dari 124 pasien yang memiliki Penyakit Jantung Kongenital dengan pirau kiri ke. Karakteristik klinis pasien ditunjukkan pada Tabel 1. Usia rata-rata pasien saat pertama kali didiagnosis adalah 33,01 tahun. Mayoritas pasien adalah perempuan, yang menyumbang 74,2% dari semua pasien (seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2). Rata-rata saturasi oksigen perifer adalah 94,30%. Rata-rata jarak tempuh dalam SMWT adalah 253,1m dengan kapasitas fungsional 4,14 METs dan VO2Max 14,03ml/kg/menit.

Gejala utama yang dikeluhkan oleh pasien saat pengambilan data adalah

dispnoe on effort (DOE), disusul dengan mudah lelah. Sekitar 16,1% pasien tidak mengeluhkan gejala saat pengambilan data dilakukan.

Hasil laboratorium menunjukkan kadar hemoglobin rata-rata 13,9 g/dL hematokrit 42,76% dan median tingkat NTproBNP 548,1 pg / mL. Mayoritas jenis PJK adalah ASD sekundum (57,3%). Jenis PJK lainnya adalah PDA (21,0%), VSD perimembran (8,1%), VSD *subarterial doubly committed* (SADC) (2,4%), VSD inlet (1,6%), subaorta (1,6%), ASD primum (0,8%), dan VSD muskular (0,8%). Pasien dengan lesi PJK multipel mencapai 6,5% dari semua pasien. Rata-rata diameter RA 42,85 mm dan diameter RV 44,70 mm dengan TAPSE 22,81mm, TVRG 55,12mmHg, dan *left ventricular ejection fraction* (LVEF) 67,28%.

Rerata mPAP pasien saat pertama kali didiagnosis/didaftarkan adalah 44,5 mmHg. Rerata mRAP pasien adalah 9,4 mmHg. Rerata PVRi pasien registri ini adalah 6,6. Hasil pengukuran PCWP pada registri juga menunjukkan nilai rerata 12,8 mmHg. Rerata saturasi O2 baik itu di aorta atau di RA adalah 92,2% dan 75,7%. Angka rerata FR pada pasien registri ada 1,9. Dan pasien yang dilakukan tes vasoreaktif pada penelitian ini adalah 65 orang (52%). Pasien dengan tes vasoreaktif positif adalah 48 pasien (36,4%) dan 17 pasien (12,9 %) adalah non reaktif. Manajemen pasien PJBD yang telah menjalani prosedur penutupan defek secara transkutan sebesar 39%, penutupan defek dengan operasi 2%, dan pasien yang masih menjalankan terapi konservatif sebanyak 59%.

Tabel 1. Demografi Pasien LET-SHINE Registry

Temuan Ekokardiografik	Total
Umur	33,01 ± 11,67
Tekanan Darah Sistolik	114,50 ± 14,29
Tekanan Darah Diastolik	72,18 ± 11,39
Denyut Nadi	81,06 ± 11,71
Saturasi Oksigen	94,30 ± 7,37
Perifer Jarak SMWT	253,10 ± 78,45
Emphasis	10,46 ± 9,34
METs	4,14 ± 1,29
VO2	14,03 ± 2,81
Max WHO Class	
I	23(18,50)
II	93(75,00)
III	4(3,20)
IV	4(3,20)
Hemoglobin	13,95 ± 2,34
Hematokrit	42,76 ± 7,33
NTProBNP [Median(IQR)]	548,10 (152,10-2550,50)

Keterangan: SMWT: Six Minute Walking Test; METs: Metabolic Equivalents; VO2: Oxygen Consumption; WHO: World Health Organization; NTProBNP: N-Terminal-Pro-B-type Natriuretic Peptide; IQR: Interquartile Range

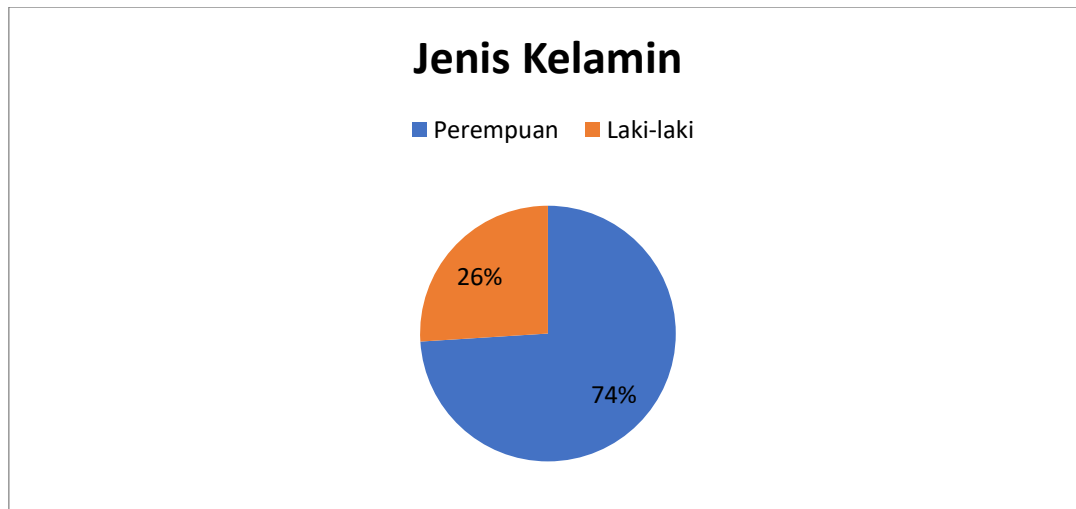
Tabel 2. Karakteristik Ekokardiografik Pasien LET-SHINE Registry

Temuan Ekokardiografik	Total (n=124), n(%)
PDA	26 (21,00)
ASD Primum	1 (0,80)
ASD Sekundum	71 (57,30)
SADC	3 (2,40)
Perimembran	10 (8,10)
Inlet	2 (1,60)
Muscular	1 (0,80)
Subaortic	2 (1,60)
Multiple	8 (6,50)
RA Diameter(mm)(mean±SD)	42,85(11,53)
RV Diameter (mm)(mean±SD)	44,70 (11,45)
LVEF (%)(mean±SD)	67,28(9,02)
TAPSE (mean±SD)	22,81(4,47)
TVRG (mmHg)(mean±SD)	55,12(24,07)*
	*(n=103)

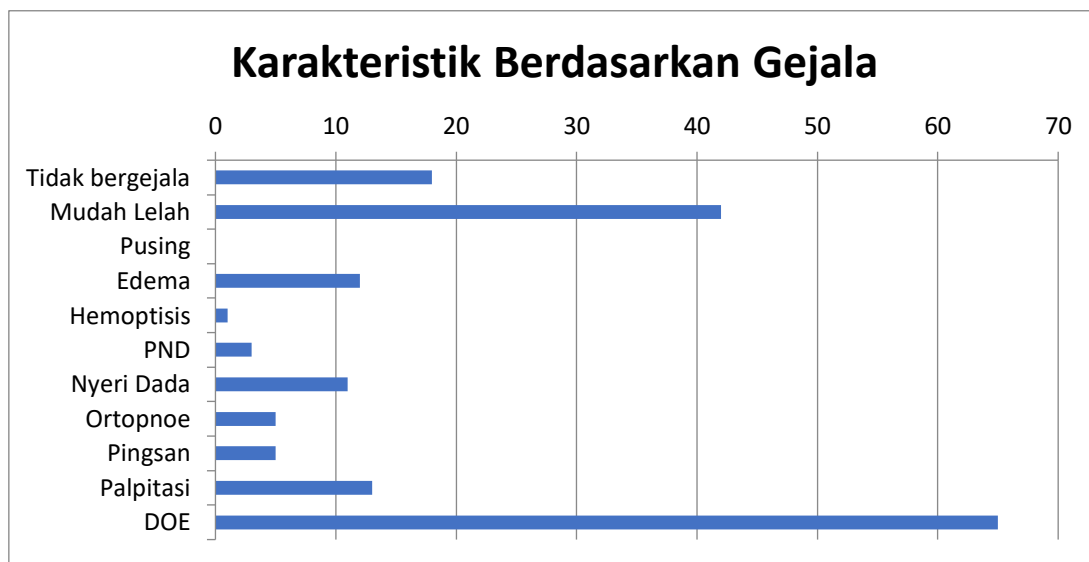
Keterangan: PDA: Persistent Ductus arteriosus; ASD: Atrial Septal Defect; SADC: Subarterial Doubly Committed; RA: Right Atrium; RV: Right Ventricle; LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; TVRG: Tricuspid Valvular Regurgitation Gradient.

Tabel 3. Distribusi Usia Pasien Pasien LET-SHINE Registry

Rentang Usia (tahun)	Total (n=124), n(%)
10-20	17 (13,70)
21-30	37 (29,80)
31-40	38 (30,60)
41-50	21 (16,90)
51-60	9 (7,30)
61-70	2 (1,60)



Gambar 1. Distribusi Jenis Kelamin Pasien LET-SHINE registry



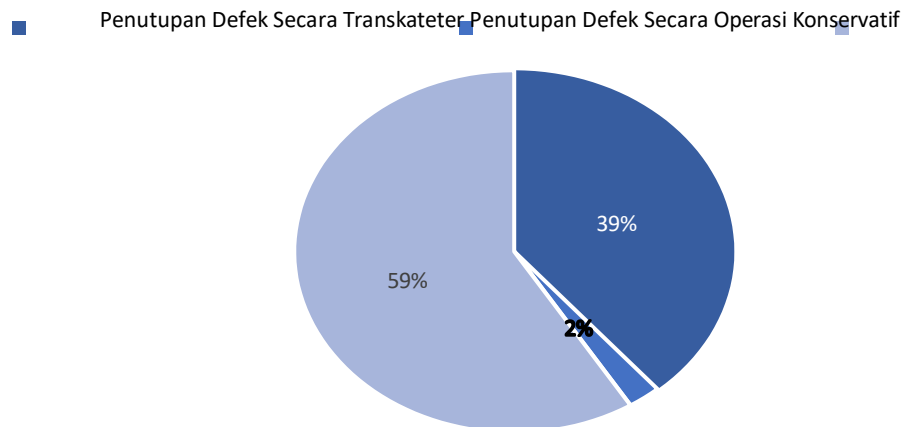
Gambar 2. Karakteristik Pasien LET-SHINE Berdasarkan Gejala.

Keterangan: PND, Paroxysmal Nocturnal Dyspnea; DOE, Dyspnea on Effort.

Tabel 4. Karakteristik Hemodinamik Pasien LET-SHINE Registry Berdasarkan Kateterisasi Jantung Kanan

Temuan Kateterisasi Jantung Kanan	Total (n=124)
mPAP (mmHg)(mean ± SD)	44,58 (23,00)
mRAP (mmHg)(mean ± SD)	9,40 (4,67)
PVRi	6,64 (6,98)
PCWP (mmHg)(mean ± SD)	12,88 (4,22)
Saturasi O2 Aorta (%)	92,23 (5,48)
Saturasi O2 RA (%)	75,70 (9,95)
FR	1,95 (1,12)
Tes vasoreaktif [n (%)]	
Tidak Dilakukan	59 (44,70)
Reaktif	48 (36,40)
Tidak reaktif	17 (12,90)

Keterangan: mPAP: Mean Pulmonary Arterial Pressure; mRAP: Mean Right Atrial Pressure; PVRi: Pulmonary Vascular Resistance Index; PCWP: Pulmonary Capillary Wedge Pressure; O2: Oxygen; RA: Right Atrium; FR: Flow Ratio



Gambar 3. Distribusi Manajemen Pasien PJB Pirau Kiri ke Kanan

PEMBAHASAN

LET-SHINE registry adalah penelitian *single-center* pertama yang dilakukan di Provinsi Jawa Timur dan dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Malang yang merupakan salah satu pusat rujukan untuk penyakit jantung dan kardiovaskular di Provinsi Jawa Timur. *LET-SHINE registry* dimulai pada November 2022 dan masih berjalan hingga hari ini. Selama periode 1 tahun sejak berdirinya registri *LET-SHINE* (November 2022 s/d Oktober 2023), pasien yang memenuhi kriteria dan dimasukkan ke dalam registri ini berjumlah 124 pasien jantung bawaan dengan defek pirau kiri ke kanan yang sudah dewasa.

Pada registri ini ditunjukkan bahwa sampel registri didominasi oleh wanita dengan usia dewasa muda. Temuan ini sesuai dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.⁵ Rerata usia pasien saat pengambilan data ini adalah 33,01 tahun. Pada registri ini juga didapati, mayoritas dari sampel registri adalah pasien dengan ASD (57,3%). Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa ASD merupakan prevalensi terbanyak pada pasien PJB.⁵

Pada registri ini, kebanyakan pasien datang dengan keluhan ketika pengambilan sampel dilakukan. Hanya sekitar 16,1% pasien yang sama sekali tidak mengeluhkan gejala saat pengambilan sampel dilakukan.

Kebanyakan dari pasien datang dengan keluhan DOE dan perasaan mudah lelah. Hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya di mana mayoritas pasien PH datang dengan keluhan. Selain itu hal ini juga menggambarkan bahwa banyak dari pasien PH yang terlambat untuk dideteksi.^{5,6}

Mayoritas dari pasien pada *LET-SHINE registry* adalah ASD yang pada presentasi klinisnya didapati hipersirkulasi paru dan overload dari jantung kanan. Hal ini akan menginduksi terjadinya PAH dalam periode waktu yang lama. Hal ini yang menyebabkan pasien dalam registri kami kebanyakan terdeteksi sewaktu dewasa muda dan cenderung tidak ada keluhan saat usia lebih muda. Hal ini akan berbeda dengan perjalanan penyakit PJB lain seperti PDA dan VSD yang biasanya akan bergejala pada usia lebih muda.^{7,8}

Dari hasil *echocardiography* didapatkan bahwa rata-rata pasien *Registry LET-SHINE* memiliki gambaran dilatasi RA dan RV, dimana hal tersebut disebabkan oleh volume overload yang terjadi akibat pirau dari kiri ke kanan dalam waktu yang lama.⁹ Peningkatan diameter RA, bersama dengan peningkatan penanda NtProBNP juga disebutkan dapat dijadikan prediktor kejadian Hipertensi Pulmonal.¹⁰ Dari hasil rerata Gradient Regurgitasi Katup Trikuspid didapatkan peningkatan dibanding nilai normal, dimana peningkatan TVRG > 31mmHg memiliki sensitivitas yang serupa

dengan mPAP > 25 dalam memprediksi Hipertensi Pulmonal.¹¹

Pasien dengan gejala dan dicurigai dengan CHD dan telah dilakukan ekokardiografi kemudian menjalani RHC. Dari hasil RHC yang telah peneliti lakukan, peneliti mendapatkan nilai rerata mPAP pasien LET-SHINE registry adalah 44.5 mmHg. Nilai ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan registry COngenital HeARt Disease in adult and Pulmonary Hypertension (COHARD) yang dilakukan di Yogyakarta yaitu 34 mmHg.⁵ Namun nilai ini masih lebih rendah dibandingkan salah satu studi registri PH.¹²

Tindakan diagnostik dan closure PJB yang dilakukan di Rumah Sakit Saiful Anwar selama periode penelitian ini adalah sekitar 222 tindakan dengan proporsi sekitar 9.6 % dari seluruh tindakan di cath lab di Rumah Sakit Saiful Anwar.

Melalui LET-SHINE registry peneliti juga dapat menilai stratifikasi risiko berdasarkan simplified four-strata risk assessment tool. Registri ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien PJB dengan pirau kiri ke kanan yang sudah terdiagnosis PH memiliki risiko tinggi (high risk).¹³ Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian yang sebelumnya yang menunjukkan bahwa kebanyakan pasien PH yang datang dengan gejala yang sudah lanjut dan dengan risiko yang lebih tinggi.

Kekurangan dari penelitian ini adalah penelitian ini masih berjalan selama satu tahun dengan jumlah sampel yang masih terbatas dan masih terlalu dini untuk menyimpulkan kualitas pelayanan. Banyaknya parameter yang tidak terdata juga menjadi salah satu kekurangan dari penelitian ini.

KESIMPULAN

LET-SHINE registry adalah registry single center PJBD dan PAH pertama yang dilakukan di Provinsi Jawa Timur, di RSUD dr. Saiful Anwar, Kota Malang. Data demografik, presentasi klinis, ekokardiografi dan hemodinamik dari registri ini menggam-

barkan permasalahan PJB dengan pirau kiri ke kanan dengan PH yang terjadi di daerah lain di Indonesia. Penelitian ini juga menggambarkan bahwa mayoritas pasien PJB dengan PH yang datang sudah memiliki gejala dan dengan stratifikasi risiko tinggi. Hal ini dapat menggambarkan bahwa adanya keterlambatan akan pengenalan penyakit PJB dan PH. Tindakan RHC yang merupakan standar baku untuk penegakan PH jika digabungkan dengan tindakan closure defek pada PJB di RSUD dr. Saiful Anwar Kota Malang menempati sekitar 9,6% dari seluruh tindakan di cath lab yang menunjukkan bahwa masih diperlukannya penambahan jumlah tindakan untuk meningkatkan pelayanan dan percepatan penanganan PJB dan PH.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada jajaran direksi RSUD dr. Saiful Anwar Malang untuk dapat melakukan penelitian ini.

KONFLIK INTEREST

Tidak ada konflik interest pada penelitian ini

DAFTAR PUSTAKA

1. American Heart Association. Common Types of Heart Defects.
2. Mulyadi M, Djer BM. Tatalaksana Penyakit Jantung Bawaan. Sari Pediatri. Desember 2000;2(3):155-62.
3. Connolly MJ, Kovacs G. Pulmonary hypertension: a guide for GPs. The British Journal of General Practice [Internet]. November 2012[dikutip 17 Desember 2023];62(604):e795. Tersedia pada: /pmc/articles/PMC3481521/
4. Dinarti LK, Hartopo AB. PEDOMAN DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA HIPERTENSI PULMONAL. 1 ed. Hary Sakti Muliawan, editor. Vol. 1. Jakarta: PERKI; 2021.
5. Dinarti LK, Hartopo AB, Kusuma AD, Satwiko MG, Hadwiono MR, Pradana AD, dkk. The COngenital HeARt Disease in adult and Pulmonary Hypertension (COHARD-PH) registry: a descriptive study from single-center hospital registry of adult congenital heart disease and pulmonary

- hypertension in Indonesia. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 7 April 2020 [dikutip 17 Desember 2023];20(1). Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32264836/>
6. Swinnen K, Quarck R, Godinas L, Belge C, Delcroix M. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: pitfalls and recommendations. *European Respiratory Review* [Internet]. 31 Desember 2019 [dikutip 17 Desember 2023];28(154). Tersedia pada: <https://err.ersjournals.com/content/28/154/190050>
 7. Ismail MT, Hidayati F, Krisdinarti L, Noormanto N, Nugroho S, Wahab AS. Epidemiological Profile of Congenital Heart Disease in a National Referral Hospital. *ACI (Acta Cardiologia Indonesiana)* [Internet]. 9 Januari 2017 [dikutip 17 Desember 2023];1(2). Tersedia pada: <https://jurnal.ugm.ac.id/jaci/article/view/17811>
 8. Vijarnsorn C, Durongpisitkul K, Chungsomprasong P, Bositthipichet D, Ketsara S, Titaram Y, dkk. Contemporary survival of patients with pulmonary arterial hypertension and congenital systemic to pulmonary shunts. *PLoS One* [Internet]. 1 April 2018 [dikutip 17 Desember 2023];13(4). Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29664959/>
 9. Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, Nakagawa K, Watanabe N, Nobusada S, dkk. Impact of Right Ventricular Dilatation in Patients with Atrial Septal Defect. *J Interv Cardiol*. 2020;2020.
 10. Usefulness of Combining NT-proBNP Level and Right Atrial Diameter for Simple and Early Non-invasive Detection of Pulmonary Hypertension Among Adult Patients with Atrial Septal Defect - PubMed [Internet]. [dikutip 17 Desember 2023]. Tersedia pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36624713/>
 11. Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, Sommer N, Grimminger F, Seeger W, dkk. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *EclinicalMedicine*. 1 April 2021;34:100822.
 12. Soliman Y, Elkorashy R, Kamal E, Ismail M, El-Hinnawy Y, Yamamah H, dkk. Pulmonary Hypertension Registry: a single-center experience in Egypt. *Egypt J Chest Dis Tuberc* [Internet]. 2020 [dikutip 17 Desember 2023];69(3):596. Tersedia pada: https://journals.lww.com/ecdt/fulltext/2020/69030/pulmonary_hypertension_registry_a_single_center.24.aspx
 13. European Society of Cardiology. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of Pulmonary hypertension. Humbert M, dkk. Tersedia pada <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3618/6673929> [dikutip 06 September 2023]

Laporan Penelitian

Hubungan antara Kepatuhan Terapi Antiretroviral terhadap Terjadinya Kondisi *Underweight*, Lingkar Betis, *Handgrip Strength*, dan *Skinfold Triceps* pada Pasien HIV/AIDS di RSSA Malang

Relationship Between The Compliance of Antiretroviral Therapy and The Occurrence of Underweight Conditions, Calf Circumference, Handgrip Strength, and Triceps Skinfold in HIV/AIDS Patients at RSSA Malang

Ninieki Budiarti¹, Fitto Kurniawan², Sri Soenarti¹

¹ Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur

² Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur

Diterima 14 Maret 2024; Direvisi 26 April 2024; Publikasi 25 Oktober 2024

INFORMASI ARTIKEL

ABSTRAK

Penulis Koresponding:

Ninieki Budiarti, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD dr. Saiful Anwar Jawa Timur
Email: ninieki.fk@ub.ac.id

Pendahuluan: *Human Immunodeficiency Virus* atau HIV merupakan virus yang menginfeksi sel CD4 sehingga menurunkan sistem kekebalan tubuh manusia. Jumlah kasus baru HIV di Indonesia pada tahun 2019 dilaporkan mencapai 50.282 kasus dan cenderung meningkat dari tahun ke tahun. Keadaan yang seringkali terjadi pada orang dengan HIV/AIDS (ODHA) cenderung kehilangan berat badan berkepanjangan disertai dengan infeksi-infeksi oportunistik yang tidak terjadi pada orang normal. Kepatuhan terapi merupakan faktor utama yang harus ditekankan pada ODHA guna tercapainya keberhasilan pengobatan. Meskipun begitu, angka kepatuhan terapi ARV dilaporkan <80%. Angka tersebut dapat menjadi salah satu prediktor dalam kegagalan terapi. Salah satu indikator keberhasilan terapi adalah ketika terjadi perbaikan secara klinis kondisi pasien seperti tidak ada infeksi oportunistik ataupun kenaikan berat badan.

Tujuan: Mengetahui apakah ada hubungan antara kepatuhan terapi antiretroviral terhadap kondisi *underweight* pada pasien HIV/AIDS.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* yang bersifat analitik observasional dengan subjek penelitian adalah pasien di RSSA Malang yang *visit* pada bulan Juni hingga Agustus 2023.

Hasil: terdapat hubungan yang signifikan antara kepatuhan terapi ARV terhadap kondisi *underweight* ($p=0,018$), dan tidak ada hubungan yang signifikan antara kepatuhan terapi ARV terhadap lingkar betis, *handgrip strength*, dan *skinfold triceps* pada orang dengan HIV/AIDS.

Kesimpulan: semakin patuh pasien dalam terapi ARV maka semakin tinggi kenaikan indeks massa tubuh dan semakin kecil kemungkinan menjadi *underweight*.

Kata Kunci: HIV, terapi ARV, Indeks Massa Tubuh, *underweight*, *skinfold*, lingkar betis

ABSTRACT

Background: *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* is a virus that infects CD4 cells thereby impaired the human immune system. The number of new HIV cases in Indonesia in 2019 was reported to have reached 50,282 cases and tends to increase from year to year. People living with HIV/AIDS (PLWHA) tends to experience weight loss accompanied by opportunistic infections that do not occur in normal people. Adherence to therapy is the main factor that must be emphasized by PLWHA in order to achieve treatment success. However, ARV therapy adherence rates are reported to be <80%. This number can be a predictor of therapy failure. One indicator of the success of therapy is when there is clinical improvement in the patient's condition, such as no

opportunistic infections or weight gain.

Aim: *To determine whether there is a relationship between adherence to antiretroviral therapy and underweight conditions in HIV/AIDS patients.*

Methods: *This study used a cross sectional design with an analytical observational nature and the research subjects were patients at RSSA Malang who visited from June to August 2023.*

Results: *The results of the study showed that there was a significant relationship between adherence to taking ARVs and being underweight ($p=0.018$) and there was no significant relationship between adherence to taking ARVs with calf circumference, handgrip strength, and triceps skinfold.*

Conclusion: *The more compliant the patient is with ARV therapy, the higher the increase in body mass index and the smaller the possibility of becoming underweight.*

Keywords: HIV, ARV therapy, body mass index, underweight, skinfold, handgrip.

PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus atau biasa dikenal dengan sebutan HIV merupakan virus yang menginfeksi sel CD4 dan menurunkan sistem kekebalan tubuh manusia sehingga menurunkan imunitas tubuh. Kondisi lanjutan dari HIV yang merupakan kumpulan dari berbagai gejala yang timbul karena turunnya imun tubuh disebut AIDS.¹

Jumlah seluruh penderita HIV/AIDS di dunia hingga tahun 2021 yang tercatat oleh WHO mencapai 38,4 juta jiwa dan terus meningkat setiap tahunnya.² Sementara itu, Jumlah kasus baru HIV di Indonesia pada tahun 2019 dilaporkan mencapai 50.282 kasus dan cenderung meningkat dari tahun ke tahun.¹

Keadaan yang seringkali terjadi pada orang dengan HIV/AIDS (ODHA) adalah cenderung untuk kehilangan berat badan berkepanjangan disertai dengan infeksi-infeksi oportunistik yang tidak terjadi pada orang normal. Hal ini dapat mengakibatkan ODHA jatuh pada kondisi berat badan kurang (*underweight*).³ Penelitian yang dilakukan oleh.⁴ di RSUD Koja, prevalensi ODHA dengan kondisi *underweight* yaitu 73,7% Penelitian lain yang dilakukan di Ho Chi Minh City, Vietnam menunjukkan prevalensi ODHA dengan *underweight* sebanyak 35,2%.⁵

Hingga saat ini, terapi yang paling ampuh untuk mencegah progresifitas dan menurunkan *viral load* HIV adalah kombinasi terapi antiretroviral (ARV).

Tujuan utama terapi ARV adalah untuk menurunkan viral load hingga tidak terdeteksi. respiratory distress syndrome (ARDS). Terdapat penurunan angka kematian pada ODHA dengan terapi ARV, dari 1,5 juta kematian pada tahun 2010 menjadi 1,1 juta kematian pada tahun 2015. Penurunan angka kematian ini menjadi indikasi bahwa kombinasi ARV adalah terapi yang ampuh digunakan pada kasus HIV.⁶

Untuk mencapai tujuan tersebut, diperlukan pengobatan ARV yang berhasil. Keberhasilan terapi ARV dapat dilihat dari tiga aspek, yaitu aspek klinis, imunologis, dan virologis. Keberhasilan klinis adalah ketika terjadi perbaikan secara klinis kondisi pasien seperti tidak ada infeksi oportunistik ataupun kenaikan berat badan. Keberhasilan imunologis adalah Ketika sel CD4 ODHA mengalami perbaikan dari sebelum terapi dilakukan hingga sel CD4 > 500 sel/mm³ dan stabil. Sementara keberhasilan virologis adalah ketika jumlah *viral load* serendah mungkin hingga tidak lagi terdeteksi.⁶

Untuk mendapatkan keberhasilan tersebut, diperlukan kepatuhan terapi ARV. Kepatuhan yang dimaksud adalah ketika ODHA minum obat ARV sesuai dosis dan anjuran dokter, tidak lupa, tepat waktu, dan terus menerus. Kepatuhan tersebut merupakan faktor utama yang harus ditekankan pada ODHA guna tercapainya keberhasilan pengobatan. Setelah pengobatan berhasil, ODHA tetap harus menjalankan terapi ARV

agar imunitas tubuh tetap terjaga dengan baik. Dengan demikian, dapat tercipta kualitas hidup yang baik serta mencegah terjadinya morbiditas dan mortalitas.⁶

Hambatan utama dalam kepatuhan minum obat adalah lupa meminum obat, efek samping dari obat, dan kesibukan dari pasien sehingga tidak meminum obat dengan tepat waktu. Selain hambatan utama tersebut, pemberian regimen tablet tunggal (*single tablet regimen*) atau beberapa regimen tablet (*multi tablet regimen*) juga memengaruhi kepatuhan minum obat.⁷

Kepatuhan terapi pasien HIV/AIDS diukur dengan kuisisioner *Morisky Medication Adherence Scale-8* (MMAS-8). Kuisisioner ini dipilih karena memiliki validitas yang bagus dalam mengukur kepatuhan pengobatan penyakit kronis, mudah digunakan, biaya yang murah, dan sudah divalidasi di banyak negara.⁸

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Olowookere *et al.*, (2016) menyatakan bahwa ODHA dengan kepatuhan terapi tinggi memberikan respon optimal terhadap peningkatan indeks massa tubuh dan mengalami kenaikan berat badan yang lebih tinggi daripada ODHA dengan kepatuhan terapi rendah sehingga memiliki kemungkinan lebih kecil untuk menjadi *underweight* daripada ODHA dengan kepatuhan terapi rendah. Hal tersebut dikarenakan terjadinya peningkatan imunitas yang ditandai dengan peningkatan sel CD4 yang lebih signifikan pada ODHA dengan tingkat kepatuhan tinggi dibandingkan dengan ODHA dengan tingkat kepatuhan rendah.⁹

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan desain *cross sectional* dan bersifat analitik observasional untuk mengetahui hubungan antara kepatuhan terapi antiretroviral terhadap kondisi *underweight*, lingkaran betis, *handgrip strength*, dan *skinfold* triceps pada

orang dengan HIV/AIDS. Pengambilan data berupa data primer yang dilakukan dengan cara mengisi kuisisioner kepatuhan minum obat dan mengambil data indeks massa tubuh, lingkaran betis, *handgrip strength*, dan *skinfold* triceps pada saat pasien mengunjungi rumah sakit.

Subjek penelitian yang digunakan adalah pasien HIV/AIDS di RSSA Malang yang memenuhi kriteria inklusi dalam rentang waktu Juni hingga Agustus 2023. Studi dilakukan setelah mendapatkan izin tertulis dari Komite Etik RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur (No. Etik: 400/002/K.3/102.7/2023).

Analisis data

Data yang sudah didapatkan akan diolah dan dilakukan uji komparasi untuk mengetahui hubungan antara kepatuhan terapi ARV terhadap kondisi *underweight*, lingkaran betis, *handgrip strength*, dan *skinfold* triceps pada pasien HIV/AIDS. Uji komparasi pada penelitian ini menggunakan metode analisis *Chi-Square Test* dengan bantuan aplikasi SPSS.

HASIL

Dari hasil pengambilan data, didapatkan informasi terkait identitas responden yang terdiri dari usia dan jenis kelamin. Kemudian, juga didapatkan karakteristik responden yang meliputi kategori kepatuhan minum obat ARV dari skor kuisisioner MMAS-8, berat badan, tinggi badan, *hand grip strength*, lingkaran betis, dan *skinfold* dari pasien. Berikut tabel distribusi frekuensi terkait dengan data tersebut.

Tabel 1. Identitas Responden

Karakteristik	Frekuensi (n, (%))
Jenis Kelamin	
Laki - Laki	22 (42,30)
Perempuan	30 (57,70)
Usia	
≤ 30 Tahun	6 (11,54)
31 - 40 Tahun	19 (36,54)
41 - 50 Tahun	19 (36,54)
51 - 60 Tahun	5 (9,61)
≥ 61 Tahun	3 (5,77)

Tabel 2. Karakteristik Responden

Karakteristik	Frekuensi (n, (%))
Tinggi Badan	
≤ 150 Cm	12 (23,07)
151 - 160 Cm	15 (28,85)
161 - 170 Cm	19 (36,54)
≥ 171 Cm	6 (11,54)
Berat Badan Awal	
≤ 30 Kg	3 (5,77)
31 - 40 Kg	15 (28,85)
41 - 50 Kg	11 (21,15)
51 - 60 Kg	11 (21,15)
61 - 70 Kg	8 (15,38)
≥ 71 Kg	4 (7,7)
Berat Badan Saat Ini	
≤ 40 Kg	1 (1,92)
41 - 50 Kg	15 (28,85)
51 - 60 Kg	13 (25)
61 - 70 Kg	17 (32,69)
≥ 71 Kg	6 (11,54)
IMT Awal	
≤ 18,5 Kg/m ²	26 (50,00)
18,5 - 22,9 Kg/m ²	12 (23,08)
23 - 24,9 Kg/m ²	7 (13,46)
25 - 29,9 Kg/m ²	6 (11,54)
≥ 30 Kg/m ²	1 (1,92)
IMT Saat Ini	
≤ 18,5 Kg/m ²	6 (11,54)
18,5 - 22,9 Kg/m ²	27 (51,92)
23 - 24,9 Kg/m ²	7 (13,46)
25 - 29,9 Kg/m ²	11 (21,15)
≥ 30 Kg/m ²	1 (1,92)
Lingkar Betis Kanan	
≤ 30 cm	8 (15,38)
31 - 40 cm	40 (76,92)
≥ 41 cm	4 (7,70)
Skinfold Triceps Kanan	
≤ 10 mm	32 (61,54)
11 - 20 mm	13 (25,00)
21- 30 mm	5 (9,61)
≥ 30 mm	2 (3,85)
Handgrip Kanan	
≤ 10 Kg	2 (3,85)
11 - 20 Kg	16 (30,77)
21- 30 Kg	22 (42,31)
31- 40 Kg	11 (21,15)
≥ 41 Kg	1 (1,92)
Tingkat Kepatuhan	
Rendah	12 (23,08)
Sedang	22 (42,31)
Tinggi	18 (34,61)

Dari data pada tabel 1, diketahui bahwa terdapat 52 responden dengan HIV/AIDS di Poli Penyakit Dalam, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Jumlah tersebut sudah sesuai dengan target sampel yaitu sebanyak 48 responden. Dari 52 responden tersebut Sebagian besar berjenis kelamin perempuan (n=30) dan sebagian kecil berjenis kelamin laki-laki (n=22).Sebagian besar berusia antara 31 - 40 tahun (n=19) dan antara 41-50 tahun (n=19).

Berdasarkan Tabel 2, diketahui bahwa sebagian besar responden memiliki tingkat kepatuhan sedang yaitu sebanyak 22 orang (42,31%). Responden dengan kepatuhan rendah sebanyak 12 orang (23,08%) dan responden dengan kepatuhan tinggi sebanyak 18 orang (34,61%). Sebagian besar responden berada dalam rentang tinggi badan 161-170 Cm sebanyak 19 orang (36,54%). Sebagian besar responden mengalami kenaikan berat badan sejak awal diberikan ARV ditunjukkan dengan distribusi data berat badan yang semakin meningkat pada berat badan saat ini dibandingkan dengan berat badan awal. Berdasarkan data indeks massa tubuh, sebanyak 26 responden (50%) termasuk dalam kondisi *underweight* pada saat awal terapi. Sementara itu, saat ini hanya terdapat 6 responden (11,54%) yang termasuk dalam kondisi *underweight*. Sebagian besar lingkar betis kanan responden dalam rentang 31-40 Cm yaitu sebanyak 40 orang (76.92%), skinfold triceps kanan ≤ 10 mm sebanyak 32 orang (61,54%), handgrip tangan kanan dalam rentang 21-30 Kg sebanyak 22 orang (42,31%).

Tabel 3. Analisis Hubungan Antara Kepatuhan Terapi ARV Terhadap Kondisi *Underweight*

Kepatuhan Terapi	Kondisi <i>Underweight</i>		Total (n= 52)	p-Value (Chi-Square)
	Tidak, N (%)	Ya, N (%)		
Rendah	8 (15,38)	4 (7,7)	12	0,018
Sedang	20 (38,46)	2 (3,85)	22	
Tinggi	18 (34,61)	0 (0)	18	

Berdasarkan Tabel 3, hasil uji statistik yang didapatkan untuk mengetahui hubungan antara kepatuhan minum ARV terhadap kondisi *underweight* yaitu nilai p 0,018 ($p < 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan

antara kepatuhan minum ARV terhadap kondisi *underweight* sehingga H_0 dapat ditolak. Sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin patuh pasien dalam terapi ARV maka semakin tinggi kenaikan indeks massa tubuh.

Tabel 4. Analisis Hubungan Antara Kepatuhan Terapi ARV Terhadap *Handgrip* Pada Pasien HIV/AIDS

Kepatuhan Terapi	Handgrip Tangan Kanan			Total (n =52)	P Value (Chi-Square)
	Lemah, N (%)	Normal, N (%)	Kuat, N (%)		
Rendah	8 (15,38)	4 (7,7)	0 (0)	12	0,602
Sedang	11 (21,15)	11 (21,15)	0 (0)	22	
Tinggi	11 (21,15)	7 (13,46)	0 (0)	18	

Berdasarkan Tabel 4, hasil uji statistik yang didapatkan untuk mengetahui hubungan antara kepatuhan minum ARV terhadap *handgrip* yaitu nilai p 0,602 ($p >$

0,05). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kepatuhan terapi ARV terhadap *handgrip* tangan kanan pada pasien HIV/AIDS.

Tabel 5. Analisis Hubungan Antara Kepatuhan Terapi ARV Terhadap Skinfold Triceps

Kepatuhan Terapi	Skinfold Triceps Kanan		Total (n=52)	p-Value (Chi-Square)
	Kecil, N (%)	Normal, N (%)		
Rendah	1 (1,92)	11 (21,15)	12	0,737
Sedang	1 (1,92)	21 (40,39)	22	
Tinggi	2 (3,85)	16 (30,77)	18	

Berdasarkan tabel 5, hasil uji *chi-square* yang didapatkan untuk mengetahui hubungan antara kepatuhan minum ARV terhadap lingkaran skinfold triceps kanan yaitu nilai p 0,737 ($p > 0,05$). Hasil tersebut

menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kepatuhan terapi ARV terhadap skinfold triceps kanan pada pasien HIV/AIDS.

Tabel 6. Analisis Hubungan Antara Kepatuhan Terapi ARV Terhadap Lingkaran Betis

Kepatuhan Terapi	Lingkaran Betis Kanan		Total (n)	p-Value (Chi-Square)
	Kecil, N (%)	Normal, N (%)		
Rendah	1 (1,92)	11 (21,15)	12	0,561
Sedang	3 (5,77)	19 (36,54)	22	
Tinggi	4 (7,7)	14 (26,92)	18	
Total	8 (15,39)	44 (84,61)	52	

Berdasarkan tabel 2.1, hasil uji statistik yang didapatkan untuk mengetahui hubungan antara kepatuhan minum ARV

terhadap lingkaran betis kanan yaitu nilai p 0,561 ($p > 0,05$). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan

antara kepatuhan terapi ARV terhadap lingkar betis kanan pada pasien HIV/AIDS.

PEMBAHASAN

Profil Pasien HIV/AIDS di RSSA Malang

Karakteristik pasien HIV/AIDS di RSSA Malang sebagian besar didominasi jenis kelamin perempuan sebanyak 30 orang (57,7%) dan laki-laki sebanyak 22 orang (42,3%). Berdasarkan data Kemenkes RI pada Triwulan 1 tahun 2022, pasien HIV didominasi jenis kelamin laki-laki (71%) sedangkan perempuan (31%) dengan rasio laki-laki dan perempuan yaitu 2:1.¹⁰

Sebagian besar pasien berusia antara 31-50 tahun sebanyak 38 orang (73,08%). Hasil ini sejalan dengan data dari Kemenkes RI pada Triwulan 1 tahun 2022 yang menunjukkan bahwa prevalensi ODHA terbanyak pada usia 25-49 tahun sebanyak (67,9%).¹⁰

Sebagian besar pasien memiliki tingkat kepatuhan sedang yaitu sebanyak 22 orang (42,31%). kepatuhan rendah sebanyak 12 orang (23,08%) dan pasien dengan kepatuhan tinggi sebanyak 18 orang (34,61%). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Puspasari *et al.*, (2018) dimana lebih banyak pasien yang patuh dengan hasil persentase pasien patuh sebanyak 58,2% sedangkan pasien tidak patuh sebanyak 41,8%.¹¹

Saat data diambil, terdapat 6 responden (11,54%) yang termasuk dalam kondisi *underweight*, sebanyak 27 responden (51,92%) dalam kondisi normal, 7 responden (13,46%) *overweight*, 11 responden (21,15%) obesitas 1, dan 1 responden (1,92%) dalam kondisi obesitas 2. Data-data tersebut tidak berbeda jauh dengan penelitian-penelitian lainnya. Penelitian yang dilakukan oleh Seid *et al.*, (2023) menunjukkan bahwa dari 22,316 responden, prevalensi ODHA dengan *underweight* sebanyak (23,72%).¹²

Sebagian besar responden berada dalam rentang tinggi badan 161-170 cm

sebanyak 19 orang (36,54%). handgrip tangan kanan dalam rentang 21-30 Kg sebanyak 22 orang (42,31%). Sebagian besar lingkar betis kanan responden dalam rentang 31-40 cm yaitu sebanyak 40 orang (76,92%) dan skinfold triceps kanan \leq 10 mm sebanyak 32 orang (61,54%).

Hubungan Antara Kepatuhan Terapi ARV Terhadap Kondisi Underweight

Terdapat hubungan yang signifikan antara kepatuhan terapi ARV terhadap terjadinya kondisi *underweight*. penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Olowookere *et al.*, (2016) yang menyatakan bahwa ODHA dengan kepatuhan terapi tinggi memberikan respon optimal terhadap peningkatan indeks massa tubuh dan mengalami kenaikan berat badan yang lebih tinggi daripada ODHA dengan kepatuhan terapi rendah sehingga memiliki kemungkinan lebih kecil untuk menjadi *underweight* daripada ODHA dengan kepatuhan terapi rendah. Hal tersebut dikarenakan terjadinya peningkatan imunitas yang ditandai dengan peningkatan sel CD4 yang lebih signifikan pada ODHA dengan tingkat kepatuhan tinggi dibandingkan dengan ODHA dengan tingkat kepatuhan rendah.⁹

Hubungan antara Kepatuhan Terapi ARV terhadap Handgrip pada Pasien HIV/AIDS

Berdasarkan hasil uji statistik, tidak ada hubungan yang signifikan antara tingkat kepatuhan terapi ARV terhadap handgrip pada pasien HIV/AIDS. Penelitian mengenai tingkat kepatuhan terapi ARV terhadap handgrip masih jarang dilakukan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Onayemi *et al.*, (2017) menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kekuatan handgrip terhadap aktivitas sehari-hari serta jumlah CD4 pasien HIV.¹³

beberapa studi mengungkapkan bahwa obat antiretroviral (ARV) itu sendiri

menyebabkan efek toksik dan merusak pada sistem otot. Kerusakan tersebut dapat terjadi pada DNA mitokondria sel otot. Analog nukleosida yang digunakan sebagai pengobatan HIV dapat merusak DNA pada mitokondria dan menyebabkan kelemahan otot.¹³ Pada penelitian yang dilakukan oleh Chiappini *et al.*, (2004) menunjukkan bahwa rasio DNA mitokondria menurun pada pasien dengan pengobatan ARV lebih dari 5 tahun ($p < 0,05$). Penurunan ini dapat menyebabkan kelemahan otot pada pasien HIV. Kemudian, tidak ditemukan adanya perbedaan signifikan pada rasio DNA Mitokondria antara pasien HIV dengan pengobatan dan tanpa pengobatan ARV. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pasien dengan pengobatan atau tanpa pengobatan ARV akan mengalami kelemahan otot. Hasil ini sejalan dengan tidak ada hubungan yang signifikan antara kepatuhan terapi ARV terhadap handgrip pada pasien HIV. Kelompok derajat keparahan 4 didominasi oleh pasien dengan usia lebih dari 65 tahun. Didukung dengan penelitian sebelumnya, hubungan antara peningkatan usia sebanding dengan peningkatan risiko.¹⁴

Hubungan antara Kepatuhan Terapi ARV terhadap Skinfold Triceps

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kepatuhan terapi ARV terhadap skinfold tricep pada pasien HIV/AIDS. Peneliti belum menemukan penelitian lain yang sama tetapi menemukan penelitian yang mirip. Pada penelitian yang dilakukan oleh Nduka *et al.*, (2016) didapatkan hasil signifikan antara pemberian ARV terhadap peningkatan lemak tubuh. Namun, peningkatan lemak tersebut terutama terjadi pada abdomen (CI:0,005–0,02) sehingga tidak terjadi banyak perbedaan pada perifer tubuh seperti tricep.¹⁵ Penelitian lain yang dilakukan oleh Plankey *et al.*, (2019) menyebutkan bahwa hubungan kehilangan lemak perifer dengan ketidakpatuhan ARV

tidak signifikan. Maka dari itu, pasien dengan kepatuhan yang lebih rendah belum tentu memiliki skinfold tricep yang lebih kecil dan sebaliknya. Hal ini dapat menjelaskan mengapa tidak terdapat korelasi antara tingkat kepatuhan terapi ARV terhadap skinfold tricep pada pasien dengan kepatuhan tinggi, sedang maupun rendah.¹⁶

Selain itu, beberapa terapi ARV dikaitkan terjadinya kondisi lipodistrofi. Lipodistrofi merupakan kondisi dimana terjadi perubahan komposisi lemak tubuh baik penambahan lemak, pengurangan lemak, ataupun kombinasi antara kehilangan dan penambahan lemak dimana penambahan dan pengurangan lemak tersebut berbeda-beda pada setiap individu.¹⁷

Hubungan Antara Kepatuhan Terapi ARV Terhadap Lingkar Betis

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kepatuhan terapi ARV terhadap lingkar betis pada pasien HIV/AIDS. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Plankey *et al.*, (2019) yang menunjukkan hubungan kehilangan lemak perifer dengan ketidakpatuhan ARV tidak signifikan secara statistik dengan odds rasio di bawah 1. Selain itu, pasien dengan kepatuhan terapi rendah cenderung mengalami kenaikan komposisi pada lemak sentral terutama pada abdomen. Hasil ini menunjukkan bahwa kepatuhan ARV rendah belum tentu kehilangan komposisi lemak tubuh perifer lebih banyak daripada kepatuhan tinggi. Sehingga, hasil lingkar betis pasien dengan kepatuhan terapi rendah belum tentu lebih kecil daripada pasien dengan kepatuhan terapi tinggi.¹⁶ Faktor lain yang menyebabkan hasil lingkar betis tidak signifikan yaitu pasien dengan kepatuhan terapi rendah belum tentu memiliki indeks massa tubuh yang lebih rendah daripada pasien dengan kepatuhan tinggi dan sebaliknya. Selain itu faktor *confounding* lainnya yang dapat mengenga-

ruhi hasil lingkar betis seperti usia dan jenis kelamin.¹⁸

Keterbatasan

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah terkait dengan pengukuran. Tidak semua pasien mau mengangkat lengan baju atau celana untuk dilakukan pengukuran sehingga ada hasil yang tidak begitu akurat. Selain itu, pengukuran dilakukan oleh beberapa peneliti sehingga hasil ukur tidak begitu akurat. Kemudian, penilaian kepatuhan minum ARV dilakukan dengan pengisian kuisioner yang meminta pasien untuk mengingat kepatuhannya minum ARV selama 2 minggu terakhir sehingga dapat menyebabkan bias informasi. Selain itu, karena HIV merupakan penyakit dengan stigma yang buruk di masyarakat, banyak pasien yang enggan menjadi responden sehingga mengumpulkan sampel membutuhkan waktu yang cukup lama.

KESIMPULAN

Penelitian di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Kota Malang menunjukkan bahwa sebelum terapi, mayoritas pasien HIV/AIDS berada dalam kategori *underweight*, namun setelah menjalani terapi ARV selama minimal satu tahun, mayoritas pasien mencapai indeks massa tubuh normal, dengan lingkar betis sebagian besar dalam rentang 31-40 cm, handgrip strength dalam rentang 21-30 kg, dan skinfold triceps ≤ 10 mm. Terdapat hubungan signifikan antara kepatuhan terapi ARV dan kondisi *underweight*, di mana pasien dengan kepatuhan tinggi memiliki risiko lebih rendah untuk *underweight* dibandingkan pasien dengan kepatuhan sedang dan rendah. Namun, tidak ditemukan hubungan signifikan antara kepatuhan terapi ARV dengan lingkar betis, handgrip strength, dan skinfold triceps pada pasien HIV/AIDS.

Saran

Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor lain yang dapat memengaruhi penurunan berat badan pasien HIV/AIDS, seperti adanya penyakit kronis dan pemenuhan kebutuhan gizi. Selain itu, penelitian juga perlu menggali faktor-faktor yang mempengaruhi lingkar betis, skinfold, dan handgrip pasien, serta faktor-faktor yang memengaruhi kepatuhan pasien dalam menjalani terapi ARV. Untuk meningkatkan kualitas data, pengisian kuesioner sebaiknya dilakukan setelah pasien menyelesaikan konsultasi dan administrasi agar tidak terburu-buru. Penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar juga penting untuk memperkuat temuan terkait hubungan kepatuhan terapi ARV dan kondisi *underweight*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pusdatin Kemkes. Infodatin Situasi Umum HIV/AIDS [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 18]. Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-2020-HIV.pdf>
2. WHO. Summary of the global HIV Epidemic [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 18]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids#:~:text=Globally%2C%2038.4%20million%20%5B33.9%E2%80%93,considerably%20between%20countries%20and%20regions>
3. Li X, Ding H, Geng W, Liu J, Jiang Y, Xu J, et al. Predictive effects of body mass index on immune reconstitution among HIV-infected HAART users in China. BMC Infect Dis [Internet]. 2019 May 2 [cited 2022 Nov 12];19(1):1-9. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-3991-6>
4. Hilman, Cliff C, Suzana N. Profil Penderita HIV / AIDS di RSUD Koja. Jurnal Kedokteran Meditek [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 12];25(2):81-7. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/1730/1800>
5. Thai TT, Jones MK, Harris LM, Heard RC. Prevalence and Correlates of Probable HIV-

- Associated Dementia in HIV Outpatients in Ho Chi Minh City, Vietnam. <http://dx.doi.org/10.1177/2325957417701195> [Internet]. 2017 Apr 3 [cited 2023 Nov 26];16(4):366–75. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2325957417701195>
6. Karyadi TH. Keberhasilan Pengobatan Antiretroviral (ARV). *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2017;4(1).
 7. Chen Y, Chen K, Kalichman SC. Barriers to HIV Medication Adherence as a Function of Regimen Simplification. 2016 [cited 2022 Oct 26]; Available from: <https://academic.oup.com/abm/article/51/1/67/4562721>
 8. Silavanichd X, Xsurakit Nathisuwand X, Xarintaya X, Xunchalee X. Relationship of medication adherence and quality of life among heart failure patients. *Heart & Lung* [Internet]. 2019 [cited 2022 Nov 2];48:105–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2018.09.009>
 9. Olowookere SA, Fatiregun AA, Ladipo MMA, Abioye-Kuteyi EA, Adewole IF. Effects of adherence to antiretroviral therapy on body mass index, immunological and virological status of Nigerians living with HIV/AIDS. *Alexandria Journal of Medicine*. 2016 Mar 1;52(1):51–4.
 10. Kemenkes RI. LAPORAN EKSEKUTIF PERKEMBANGAN HIV AIDS DAN PENYAKIT INFEKSI MENULAR SEKSUAL (PIMS) TRIWULAN I TAHUN 2022. 2022;
 11. Puspasari D, Wisaksana R, Ruslami R. Gambaran Efek Samping dan Kepatuhan Terapi Antiretroviral pada Pasien HIV di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2015. *Jurnal Sistem Kesehatan* [Internet]. 2018 Jun 29 [cited 2023 Nov 25];3(4). Available from: https://journal.unpad.ac.id/jsk_ikm/article/view/18495
 12. Seid A, Seid O, Workineh Y, Dessie G, Bitew ZW. Prevalence of undernutrition and associated factors among adults taking antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Nov 26];18(3). Available from: [/pmc/articles/PMC10038308/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/328450744/)
 13. Onayemi O, Maduagwu SM, Johnson O. Hand grip strength and functional status of persons living with HIV/AIDS. 2017 [cited 2023 Aug 12]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/328450744>
 14. Chiappini F, Teicher E, Saffroy R, Pham P, Falissard B, Barrier A, *et al*. Prospective evaluation of blood concentration of mitochondrial DNA as a marker of toxicity in 157 consecutively recruited untreated or HAART-treated HIV-positive patients. *Laboratory Investigation* 2004 84:7 [Internet]. 2004 May 3 [cited 2023 Aug 12];84(7):908–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/3700113>
 15. Nduka CU, Uthman OA, Kimani PK, Stranges S. Body Fat Changes in People Living with HIV on Antiretroviral Therapy. *AIDS Rev*. 2016;18(4).
 16. Plankey M, Bacchetti P, Jin C, Grimes B, Hyman C, Cohen M, *et al*. Self-Perception of Body Fat Changes and HAART Adherence in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS Behav* [Internet]. 2009 Feb [cited 2023 Aug 11];13(1):53. Available from: [/pmc/articles/PMC2902995/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1902995/)
 17. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: Implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2015 Jan 15 [cited 2023 Aug 11];18(1). Available from: [/pmc/articles/PMC297925/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2597925/)
 18. Wang PC, Yeh WC, Tsai YW, Chen JY. Calf circumference has a positive correlation with physical performance among community-dwelling middle-aged, older women. *Front Public Health*. 2022 Dec 9;10:1038491.

Hemangioma pada Anak *Hemangioma in Children*

Arviansyah¹, Herman Yosef Limpat Wihastyoko¹, Wilma Agustina¹, Yudi Siswanto¹, Elisabeth Prajanti Sintaningrum¹

¹Departemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik, RSUD. Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Diterima 11 Mei 2024; Direvisi 19 Juni 2024; Publikasi 25 Oktober 2024

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Arviansyah. Departemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik, RSUD. Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia
Email: arvianbedahplas@ub.ac.id

ABSTRAK

Hemangioma merupakan salah satu anomali vaskular yang bersifat jinak dan umumnya terjadi pada anak-anak. ISVVA 2018 mengklasifikasikan anomali vaskular menjadi dua kategori, yaitu malformasi vaskular dan tumor vaskular (hemangioma). Prevalensi hemangioma lebih tinggi pada bayi dengan berat badan rendah, bayi prematur, dan berjenis kelamin perempuan. Beberapa teori mengemukakan hemangioma disebabkan oleh vasculogenesis dan angiogenesis atau ketidakseimbangan antara faktor angiogenik dan antiangiogenik. Hemangioma mengalami pertumbuhan melalui fase proliferasi, fase involusi, dan fase akhir involusi. Klasifikasi hemangioma didasarkan pada kedalaman lesi, waktu kemunculan lesi, distribusi lesi, serta hubungannya dengan komplikasi sindrom. Diagnosa hemangioma didasarkan pada anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang meliputi USG, MRI, dan CT-Scan. Hemangioma yang mengarah pada komplikasi harus segera mungkin dilakukan tindakan pengobatan. Pengobatan pada hemangioma dapat dilakukan dengan terapi topikal, terapi sistemik (propranolol, kortikosteroid, β -blockers, vinkristin, rapamisin), terapi laser (PDL, dioda, Nd:YAG, argon, KTP, CO₂, IPL), dan pengobatan lain yang terdiri dari tindakan bedah dan non-bedah (injeksi bleomisin).

Kata Kunci: Anak; anomali vaskular; hemangioma.

ABSTRACT

Hemangioma is a benign vascular anomaly that generally occurs in children. ISVVA 2018 classifies vascular anomalies into two categories, namely vascular malformations and vascular tumors (hemangioma). The prevalence of hemangioma is higher in low birth weight babies, premature babies, and girls. Several theories suggest that hemangiomas are caused by vasculogenesis and angiogenesis or an imbalance between angiogenic and antiangiogenic factors. Hemangiomas grow through a proliferation phase, involution phase, and post-involution phase. Hemangioma classification is based on the depth of the lesion, time of appearance of the lesion, distribution of the lesion, and its relationship to syndrome complication. Diagnosis of hemangioma is based on anamnesis, physical examination, and supporting examinations which include USG, MRI, and CT-Scan. Hemangiomas that lead to complications should require immediate treatment. Hemangioma treatment can be done with topical therapy, systemic therapy (propranolol, corticosteroids, β -blockers, vincristine, rapamycin), laser therapy (PDL, diode, Nd: YAG, argon, KTP, CO₂, IPL), and other treatments consisting of from surgical and non-surgical procedures (bleomycin injection).

Keywords: Children; hemangioma; vascular anomaly

PENDAHULUAN

Hemangioma adalah tumor vaskular yang merupakan 7% dari semua tumor jinak pada jaringan lunak. Hemangioma disebabkan oleh adanya proliferasi abnormal pada sel endotel pembuluh darah.¹⁻³ Insiden dan prevalensi hemangioma sebenarnya sulit untuk diketahui, karena sebagian besar lesi berukuran kecil dan tanpa gejala. Lesi ini sebagian besar bersifat kongenital, tetapi sekitar 20% dapat dikaitkan dengan trauma.³ Hemangioma merupakan salah satu jenis anomali vaskular yang umumnya terjadi pada anak berusia kurang dari satu tahun (5-10%) maupun sejak bayi dilahirkan (30%), serta jarang sekali terjadi pada orang dewasa.^{3,4} Hemangioma pada bayi ditandai dengan fase proliferasi yang berlangsung cepat selama 8 hingga 18 bulan. Kemudian fase involusi spontan selama 5 sampai 8 tahun.^{5,6}

Penelitian di Amerika melaporkan bahwa hemangioma terjadi pada 10-20% bayi berkulit putih, 1,4% bayi berkulit hitam, dan 0,8% bayi di Asia. Angka kejadian hemangioma juga tercatat lebih banyak terjadi pada bayi perempuan dibandingkan bayi laki-laki, dengan rasio 3-5:1, lebih banyak pada ras kaukasia, dan bayi dengan berat lahir rendah, serta prematur.^{7,8} Sebuah penelitian menemukan bahwa kejadian hemangioma mengalami peningkatan selama tiga dekade terakhir. Angka kejadian hemangioma pada tahun 1976-1980 tercatat hanya sebesar 0,97% dan kemudian terus meningkat hingga pada tahun 2006-2010 sebesar 1,97%, dan puncak kejadian pada tahun 2001-2005 sebesar 2,25%. Hal ini dapat mengindikasikan bahwa seiring berjalannya waktu, paparan faktor risiko hemangioma semakin meningkat dan mengalami perubahan.^{7,9}

Menurut Wierzbicki *et al.*, 2013, sebelum usia 30 tahun, 90% penderita hemangioma dapat mengalami gangguan pertumbuhan, penggantian fibroadiposa,

pembekuan intravaskular, atrofi, dan involusi.³ Sebuah studi prospektif menemukan bahwa 2% pasien dengan hemangioma mengalami konsekuensi yang mengancam jiwa seperti obstruksi pernafasan atau gangguan jantung. 31% pasien lainnya mengalami konsekuensi kecacatan, termasuk ulserasi, perdarahan saat proliferasi, jaringan parut/cacat, serta gangguan fungsional struktur penglihatan dan pendengaran.^{7,10}

Pendekatan yang dapat dilakukan untuk manajemen hemangioma dapat didasarkan pada stadium lesi, jenis lesi, dan perawatan deformitas residual. Modalitas terapi yang saat ini tersedia adalah pembedahan atau dikombinasikan dengan embolisasi endovaskular, injeksi intralesi agen sklerosis, dan laser steroid sistemik.¹¹ Berdasarkan latar belakang di atas maka artikel ini akan membahas mengenai hemangioma mulai dari insidensi hingga terapi atau pengobatan, dengan tujuan sebagai landasan teori yang dapat mendukung pemecahan masalah bagi para pembaca maupun peneliti.

MANIFESTASI KLINIS

Gambar klinis hemangioma sangat beragam tergantung pada ukuran, lokasi, kedalaman, dan stadium klinis lesi. Tanda awal hemangioma adalah munculnya warna lila pada kulit yang terkena. Hemangioma jarang menyebabkan rasa sakit, kecuali apabila terjadi ulserasi. Mayoritas lesi berukuran besar terasa hangat jika diraba, dan daerah dengan banyak aliran darah kadang-kadang mengeluarkan suara yang disebut bruit. Situasi seperti ini menunjukkan bahwa sedang terjadi fase involusi.⁵

Hemangioma dapat muncul pada bagian organ luar maupun dalam (hati dan sistem saraf pusat). Hemangioma paling sering terjadi pada jaringan adiposa subkutan, tetapi juga dapat ditemukan pada

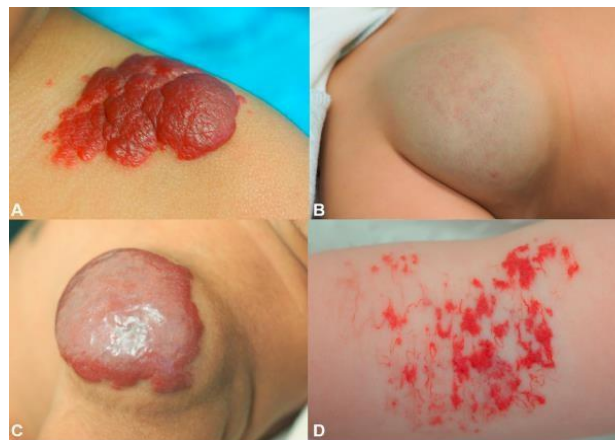
otot. Hemangioma intramuskular mencakup sekitar 0,8% dari seluruh tumor jinak pada jaringan lunak.^{3,12}

Daerah lesi hemangioma sebagian besar pada area kraniofasial (60%) diikuti area batang tubuh (25%) dan ekstremitas (15%). Sejumlah 80% hemangioma terjadi hanya pada satu area lesi, 20% sisanya lesi multipel. Hemangioma multipel biasanya disertai dengan hemangioma di dalam organ tubuh terutama hepar.⁵ Hemangioma memiliki beragam morfologi, mulai dari pertumbuhan kecil yang jinak hingga massa yang melemahkan fungsi tubuh.¹³

Pada ekstremitas hemangioma sering tampak dalam gambaran makula dan telangiectasis. Hemangioma pada area kepala dan alis sering merusak folikel rambut mengakibatkan kebotakan. Terkadang hemangioma sulit dibedakan dengan kelainan bawaan lain yang juga

memberi gambaran lesi berwarna merah, tetapi ciri khas hemangioma adalah proliferasi yang sangat cepat.⁵

Berdasarkan kedalamannya hemangioma dikelompokkan menjadi tiga, yaitu superfisial (50-60%), dalam (15%), dan campuran (25-35%). Hemangioma superfisial terletak pada dermis superfisial, ditandai dengan plak atau nodul pembuluh darah berwarna merah dan belobus halus, sehingga seringkali disebut dengan istilah "tanda strawberry" (Gambar 1A).¹⁴ Hemangioma dalam terletak pada dermis retikuler dan atau jaringan subkutan. Hemangioma dalam bermanifestasi sebagai pembengkakan pembuluh darah yang berwarna kebiruan dan tanpa ada bagian yang menonjol ke permukaan (Gambar 1B). Adapun hemangioma campuran memiliki ciri-ciri pada kedua lokasi tersebut (Gambar 1C).^{15,16}



Gambar 1. Jenis Hemangioma. A) Hemangioma superfisial, B) Hemangioma dalam, C) Hemangioma Campuran, D) Hemangioma dengan pertumbuhan minimal atau terhenti.¹⁵

Berdasarkan distribusinya, hemangioma juga dapat diklasifikasikan menjadi terlokalisasi, segmental, tak tentu, dan multifokal.¹⁷⁻¹⁹ Hemangioma terlokalisasi terbatas secara spasial sedangkan pada segmental, terdapat kelompok lesi yang terbatas pada segmen perkembangan atau wilayah anatomi yang luas. Pada hemangioma multifokal, terdapat 5 atau lebih lesi yang tidak bersebelahan. Penyakit ini sering dikaitkan dengan keterlibatan sistemik, khususnya hati. Bagian lain yang terlibat termasuk sistem saraf pusat, paru-

paru, ginjal, dan mata.¹⁶

Berdasarkan hubungannya dengan lesi lain, hemangioma dikelompokkan menjadi dua, yaitu hemangioma berhubungan dengan sindrom PHACE, dan sindrom LUMBAR. Sindrom PHACE adalah kelainan langka yang mempengaruhi banyak sistem tubuh.²⁰ Malformasi struktural otak mempengaruhi 41-52% pasien PHACE dan dapat dikaitkan dengan defisit neurologis fokal, keterlambatan perkembangan, dan/atau disabilitas intelektual.¹⁹ Perkiraan kejadiannya adalah

antara 4% dan 5%. Korelasi kelainan ini dijelaskan dalam akronim PHACES (PS), malformasi fossa posterior, hemangioma daerah cervicofacial, anomali arteri, anomali jantung, anomali mata, dan celah sternum atau perut atau ectopia cordis.¹⁴

Sindrom LUMBAR merupakan kelainan bawaan yang muncul akibat hemangioma segmental yang terletak di daerah lumbosakral dan berhubungan dengan kelainan bawaan di daerah yang sama.²¹ Pasien dengan hemangioma segmental berisiko tinggi mengalami komplikasi, terutama ulserasi.²² Korelasi kelainan ini dijelaskan dalam akronim LUMBAR: Hemangioma infantil tubuh bagian bawah, lipoma, anomali urogenital, maag, mielopati, kelainan bentuk tulang, malformasi anorektal, anomali arteri, dan anomali ginjal^(23,24).

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS HEMANGIOMA

Etiologi dan patogenesis hemangioma masih belum diketahui secara pasti. Akan tetapi, teori terkemuka menyatakan bahwa hipoksia lokal dapat memicu angiogenesis dan vaskulogenesis yang dimediasi oleh sel endotel, sehingga menyebabkan terjadinya proliferasi elemen vaskuler yang tidak terkontrol.^{11,25} Vaskulogenesis adalah proses terjadinya prekursor sel endotelial menjadi pembuluh darah. Sedangkan angiogenesis ialah perkembangan pembuluh darah baru dari sistem pembuluh darah yang sudah ada. Progenitorsel endotelial mempunyai kontribusi terhadap penyebaran awal hemangioma.²⁶

Teori lain mengemukakan bahwa hemangioma diduga dipengaruhi oleh ketidakseimbangan antara faktor angiogenik dengan faktor antiangiogenik. Dibuktikan dengan banyaknya molekul angiogenik terutama *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) atau *Vascular Endothelial Growth Factor* atau *Vascular*

Permeability Factor (VEGF/VPF) pada fase proliferasi hemangioma. VEGF meningkatkan permeabilitas pembuluh darah pada jaringan yang terkena penyakit dan diperkirakan berkontribusi terhadap metastasis tumor dengan mendorong ekstrasvasasi dan angiogenesis. Peningkatan kadar faktor angiogenesis tersebut dan atau berkurangnya kadar inhibitor angiogenesis (antiangiogenesis) seperti *interferon gamma* (γ -IF), *Tumor Necrosis Factor Beta* (TNF- β) dan *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β) diduga menjadi penyebab terjadinya hemangioma.^{27,28}

Patofisiologis hemangioma terjadi melalui dua fase, yaitu fase proliferasi dan fase involusi. Beberapa teori menyebutkan ada tiga fase, yaitu fase proliferasi, fase involusi, dan fase akhir involusi.^{26,29}

1. Fase proliferasi

Fase proliferasi berlangsung pada usia 6 – 8 bulan atau kurang dari satu tahun. Pada fase ini ditemukan sel mast dalam jumlah besar pada dinding endothelial dan aliran darah ke lesi sangat tinggi (*high flow lesion*) yang menyebabkan hemangioma tumbuh dengan cepat. Area kulit akan terlihat pucat, macula eritema, telangiectasis atau bintik ekimoasis. Jika sudah menembus dermis superfisial, kulit menonjol dengan warna merah cerah (gambar 2A). Jika berproliferasi pada subkutan atau area lebih dalam, kulit hanya sedikit mengalami peninggian dan berwarna kebiruan.^{2,30}

2. Fase involusi

Fase involusi dimulai sekitar usia 12 bulan atau 1-5 tahun. Pada fase ini proliferasi mulai menurun, warna lesi mulai memudar dan terbentuk lapisan warna abu-abu (Gambar 2B). Lesi mulai mengecil dan ketegangan massa mulai menurun. Laporan sejarah menunjukkan bahwa involusi 50%, 70%, dan 90% hemangioma

terjadi pada usia 5, 7, dan 9 tahun dengan beberapa variabilitas.³¹

3. Fase akhir involusi

Fase ini terjadi pada usia 5 hingga 10 – 12 tahun. Pada fase ini regresi sudah sempurna.⁵ 50% kasus

biasanya akan sembuh dengan tidak ada bekas hemangioma, sisanya akan memiliki bekas seperti *cutaneous blemish*, *telangiectasis*, *crepe-like laxity*, *yellowish hypoelastic patches*, bekas luka jika ada ulkus.²



Gambar 2. Patofisiologis hemangioma, A) Fase proliferasi lesi menonjol dan berwarna merah, B) Fase involusi warna memudar dan terbentuk lapisan berwarna abu-abu.³¹

KLASIFIKASI HEMANGIOMA

Secara historis tumor jinak pembuluh darah diklasifikasikan menjadi dua, yaitu:³²

1. Berdasarkan jenis cairan yang dikandungnya, terdiri dari hemangioma (lesi yang mengandung darah) dan limfangioma (lesi yang mengandung getah bening)
2. Berdasarkan saluran pembuluh darah, terdiri dari pembuluh kapiler (saluran pembuluh darah berdiameter kecil) dan kavernosa (saluran pembuluh darah berdiameter besar).

Klasifikasi biologis dari anomali vaskular pertama kali diterbitkan pada tahun 1982 oleh Mulliken dan Glowacki. Klasifikasi ini kemudian diadopsi oleh *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) dalam lokakarya pertama mereka yang diadakan di Roma selama bulan Juni 1996. ISSVA merupakan organisasi yang terdiri dari perkumpulan dokter spesialis dari berbagai disiplin ilmu yang tertarik untuk mempelajari anomali vaskular.³²

ISSVA menerbitkan klasifikasi

anomali vaskular pada tahun 2014 dan versi revisi pada tahun 2018. ISSVA mengklasifikasikannya ke dalam 2 kategori besar yaitu tumor vaskular dan malformasi vaskular⁽³³⁾. Tumor vaskular atau neoplasma vaskular merupakan kelainan yang disebabkan oleh proliferasi dan hiperplasia sel endotel dan sel vaskular lainnya yang abnormal. Tumor vaskular memiliki peningkatan pergantian endotel (mitosis).³⁴

Adapun malformasi vaskular didefinisikan sebagai kelainan bawaan yang terjadi akibat kesalahan proses morfogenesis vaskular waktu embriogenesis, seperti saat maturasi, proses apoptosis, atau saat pertumbuhan sel-sel vaskuler⁽³⁵⁾. Kelainan malformasi vaskuler ini mempengaruhi pembentukan pembuluh darah kapiler, limfatik, vena, dan arteri.³⁴

Berdasarkan waktu berkembangnya lesi, hemangioma diklasifikasikan menjadi dua, yaitu hemangioma kongenital dan hemangioma infantil. Pada hemangioma kongenital, lesi sudah muncul sempurna sejak bayi dilahirkan. Terdapat 2 jenis hemangioma kongenital, yaitu hemangioma kongenital dengan involusi cepat dan tanpa

involusi.³² Adapun hemangioma infantil secara klinis lesi dapat terlihat pada usia beberapa minggu setelah bayi dilahirkan dan mengalami pertumbuhan yang cepat, diikuti oleh periode involusi yang bertahap.¹⁰ Hemangioma infantil merupakan hemangioma yang umum terjadi pada anak-anak.³⁶ Berdasarkan klasifikasi ISSVA 2018, hemangioma infantil dibagi menjadi beberapa jenis, seperti yang dijelaskan pada Tabel 1.³⁵

Tabel 1. Klasifikasi Hemangioma

- 1. Tipe 1 : Neonatal staining**
- 2. Tipe 2: Intradermal capillary hemangiomas**
 - *Salmon patch*
 - *Port wine stain*
 - *Spinder angiomas*
- 3. Tipe 3 : Juvenile hemangiomas**
 - *Strawberry mark*
 - *Strawberry capillary hemangioma*
 - *Capillary cavernosus hemangioma*
- 4. Tipe 4 : Arteriovenous fistulae**
 - *Arterial hemangiomas*
 - *Hemangiomas giastism*
- 5. Tipe 5 : Cirroid angioma (racemose aneurysm)**

Jenis hemangioma pada penelitian yang dilakukan oleh Perangin-Angin, E.K. dan Muzakkie, M., 2021, menunjukkan bahwa hemangioma infantil (63,9%) lebih banyak terjadi dibandingkan hemangioma kongenital (36,1%). Prevalensi kejadian hemangioma di Indonesia belum diketahui secara pasti, namun berdasarkan studi prospektif terhadap 549 bayi baru lahir di Rumah Sakit Sharp Mary Birch, San Diego, California, terdapat 32 hemangioma infantil dan 2 hemangioma kongenital diidentifikasi dari 29 bayi, dengan 3 bayi memiliki lesi multipel. Penelitian ini menunjukkan prevalensi kejadian hemangioma infantil sebesar 4,5% lebih tinggi dibandingkan hemangioma kongenital yang hanya 0,3%. Hasil penelitian ini mendukung temuan dimana hemangioma infantil lebih banyak

dibandingkan hemangioma kongenital karena tingkat prevalensi hemangioma.⁷

DIAGNOSIS HEMANGIOMA

Penegakan diagnosis hemangioma dapat dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang untuk memastikan terjadinya komplikasi.⁸ Anamnesis merupakan langkah awal yang dilakukan dalam mendiagnosa suatu penyakit. Anamnesis dilakukan dengan tujuan untuk mencari informasi mengenai riwayat dan keluhan pasien, sehingga dapat mempermudah tenaga medis dalam memberikan diagnosa.³⁷

Aspek kunci dari anamnesis meliputi permulaan atau waktu timbulnya lesi, perkembangan serta pertumbuhan lesi, ulserasi, perdarahan, gangguan penglihatan, dan dampak lain terhadap fungsi tubuh. Pemeriksaan fisik dilakukan dengan menilai secara fisik lesi pada hemangioma yang meliputi warna, ukuran, bentuk, dan lokasi.³⁸

Pemeriksaan penunjang dapat dilakukan jika hasil dari pemeriksaan fisik mengarah pada keganasan atau komplikasi. Sebagian besar pemeriksaan penunjang merupakan pemeriksaan radiologi seperti USG, CT Scan dan MRI. Pemeriksaan tersebut menjadi sebuah indikasi untuk mengonfirmasi diagnosis dan kedalaman dari hemangioma tanpa menyebabkan perubahan superfisial. Hal ini dilakukan untuk membedakan diagnosis hemangioma dengan kelainan anomali lainnya.^{14,39}

1. Ultrasonografi (USG)

USG adalah metode non-invasif dan sederhana yang dapat memberikan ukuran, ketebalan, dan volume tumor secara tepat. Metode ini melibatkan evaluasi lapisan kulit, struktur anatomi, dan vaskularisasi dengan teknik Doppler.⁴⁰ Selain itu, pemeriksaan menggunakan ultrasonografi (USG)

Color Doppler translingual juga bertujuan untuk melihat keterlibatan massa dengan vaskuler serta mengidentifikasi karakteristik aliran lesi. Akan tetapi pemeriksaan hemangioma menggunakan metode ini memiliki kelemahan yaitu tidak dapat mengidentifikasi feeding vessel.^{30,41}

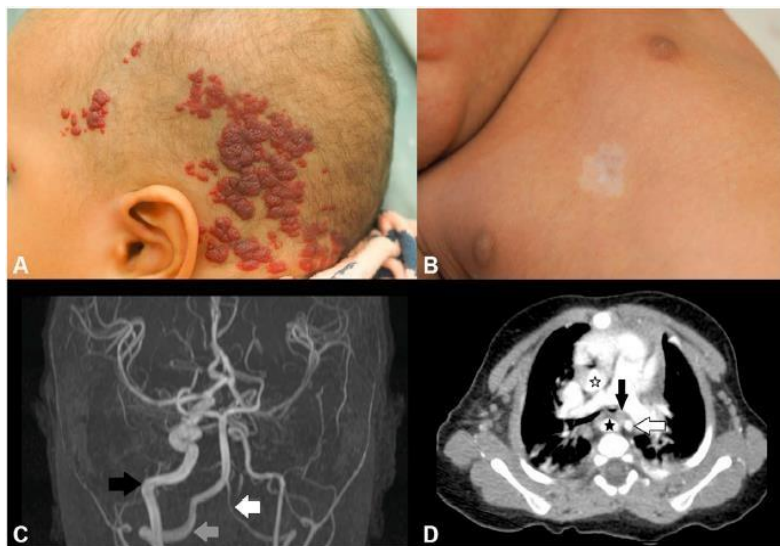
2. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

MRI adalah metode standart yang digunakan untuk pemeriksaan pada jaringan lunak. MRI mampu mendeteksi lokasi, ukuran, morfologi, penyebaran, dan hubungan antara bagian yang normal dengan tidak normal. MRI juga dapat membantu membedakan hemangioma yang

sedang berproliferasi dan involusi, serta bagian yang mengalami kistis, nekrosis, dan pendarahan dapat terlihat dengan jelas. MRI dapat digunakan untuk memberikan informasi lebih lanjut mengenai sejauh mana keterlibatan jaringan lokal pada penyakit yang dalam.^{26,38,41,42}

3. *Computerized Tomography Scan (CT-Scan)*

Pemeriksaan CT-scan dengan kontras dapat menunjukkan anatomi dan perluasan tumor.⁴² Penggunaan kontras dapat membantu membedakan hemangioma dari penyakit keganasan atau massa lain yang menyerupai hemangioma.⁵



Gambar 3. Hemangioma dengan sindrom PHACE. A) Hemangioma segmental mempengaruhi kulit kepala parietal. B) *Sternal pit*. C) MRI menunjukkan ektasia pada arteri karotis komunis kanan (panah hitam) dan arteri vertebralis kanan (panah abu-abu) dengan hipoplasia arteri vertebralis kiri (panah putih). D) CT-scan menunjukkan aorta ascendens (bintang putih) dan aorta descendens kanan retroesofagus (bintang hitam), esofagus terkompresi (panah hitam), dan arteri subklavia kiri menyimpang (panah putih)⁽¹⁵⁾.

TATALAKSANA DAN PENGOBATAN HEMANGIOMA

Ada dua pendekatan yang digunakan dalam penatalaksanaan hemangioma, yaitu intervensi non-aktif dan intervensi aktif. Perawatan yang dilakukan tergantung pada lokasi, morfologi dan fase hemangioma, dampak pada fungsi, risiko cacat dan penyakit penyerta.⁴³

Intervensi non-aktif

Intervensi non-aktif disarankan jika lesi berukuran kecil, tidak terjadi ulserasi, tidak ada gangguan fungsi, serta kemungkinan besar dapat terjadi regresi spontan.^{39,43} 15% hingga 80% kasus hemangioma berhasil mengalami regresi spontan pada usia 9 tahun⁽⁵⁾. Akan tetapi, pada intervensi non-aktif tetap diperlukan observasi. Selama fase proliferasi, observasi

dilakukan setiap bulan atau dua kali dalam sebulan. Sedangkan pada fase involusi, observasi dilakukan satu tahun sekali atau dua kali dalam satu tahun.⁴³

Intervensi aktif

Intervensi aktif direkomendasikan untuk hemangioma yang memiliki resiko berkembang secara lokal dan mengarah pada komplikasi sistemik. Tujuan dari intervensi aktif ini untuk mencegah atau dan mengobati dampak buruk dari hemangioma, seperti mengobati ulserasi, mencegah cacat permanen, meminimalkan tekanan psikososial pada pasien dan keluarga, serta menghindari prosedur yang berpotensi meninggalkan jaringan parut. Pengobatan dengan pendekatan intervensi aktif ini meliputi terapi sistemik, terapi topikal, laser, serta pembedahan.^{38,39,43}

1. Terapi Topikal

Timolol topikal digunakan untuk menangani hemangioma yang kecil dan dangkal. Terapi ini digunakan untuk lesi dengan kedalaman 10 mm dan terutama digunakan pada bayi yang intoleransi propranolol. Kombinasi terapi laser dengan pengobatan lain memberikan hasil yang jauh lebih baik dibandingkan pengobatan tunggal. Beberapa terapi laser yang dikombinasikan dengan terapi propranolol sistemik mungkin memiliki keunggulan dibandingkan monoterapi. Sebuah meta-analisis juga menunjukkan bahwa timolol topikal yang dikombinasikan dengan terapi laser lebih efektif dan menyebabkan lebih sedikit efek samping dibandingkan monoterapi.⁴⁴

Timolol maleat 0,5% mewakili pengobatan yang dapat ditoleransi dengan

baik, aman, dan mujarab. Pemberian timolol lebih efektif pada fase proliferasi jika diterapkan pada lesi yang kecil dan superfisial. Terapi topikal dianggap sebagai pengobatan tambahan selama periode observasi hemangioma risiko rendah.³⁹

2. Terapi sistemik

2.1 Propranolol

Propranolol diakui sebagai obat lini pertama untuk pengobatan hemangioma. Mekanisme propranolol dalam pengobatan hemangioma masih belum jelas. Diperkirakan AQP1 telah diidentifikasi sebagai pendorong utama respon antitumor terhadap propranolol dengan mengurangi pembentukan tabung seperti kapiler, menginduksi apoptosis, menghambat produksi oksida nitrat, dan mengatur sistem renin-angiotensin.³⁹

Secara umum, diyakini ada tiga tahap propranolol: (1) efek awalnya adalah mengurangi pelepasan oksida nitrat dan menyebabkan vasokonstriksi (dalam 1 hingga 3 hari setelah dimulainya pengobatan); (2) pada tahap tengah, menghambat angiogenesis dengan menghalangi sinyal pro-angiogenik; dan (3) pada tahap akhir, menginduksi apoptosis sel endotel untuk memperoleh efek terapeutik jangka panjang⁽⁴⁵⁾.

Dosis tipikal propranolol adalah 1–3 mg/kg/hari dibagi menjadi dua hingga tiga dosis. Akan tetapi penggunaan terapi propranolol ini mengakibatkan efek samping berupa gangguan tidur, diare, hiperreaktivitas bronkus, dan hipoglikemia. Terapi ini dikontraindikasikan pada pasien dengan bradikardia, blok jantung, hipotensi, dan asma.³⁸



Gambar 4. Gambaran klinis hemangioma. A) Fitur wajah sebelum terapi propranolol, B) Dua bulan pasca terapi, C) Empat bulan pasca terapi, D) Enam bulan pasca terapi.⁷

2.2 Kortikosteroid

Kortikosteroid telah menjadi komponen pengobatan medis untuk hemangioma selama lebih dari setengah abad. Sejak observasi awal, banyak laporan yang telah mengamati penggunaan kortikosteroid sebagai pengobatan medis utama pada bayi dan anak-anak. Hemangioma lokal maupun besar yang mengancam jiwa dapat diobati dengan kortikosteroid, karena lesi yang responsif terhadap pengobatan ini sering kali menunjukkan pertumbuhan yang terhambat atau regresi yang dipercepat dalam minggu pertama pengobatan.⁴⁶

Terapi kortikosteroid merupakan pilihan alternatif untuk pasien yang memiliki kontraindikasi atau respon yang tidak memadai terhadap propranolol. Dosis tipikal kortikosteroid adalah prednison dengan dosis 2-3 mg/kg setiap hari dan dianjurkan untuk dilakukan pemantauan efek samping termasuk penekanan sumbu adrenal, fasies cushingoid, iritabilitas, dan iritasi lambung.³⁸

Mekanisme yang jelas belum diketahui, tetapi beberapa bukti menunjukkan bahwa kortikosteroid meningkatkan sensitifitas hemangioma untuk mengalami vasokonstriksi yang pada akhirnya mampu menghambat angiogenesis. Kortikosteroid intralesi diberikan pada hemangioma kutaneus lokal. Kortikosteroid sistemik diberikan pada hemangioma yang besar, berbahaya atau mengancam nyawa. Tingkat respon yang timbul +85% berupa regresi cepat maupun

pertumbuhan yang stabil. Pemberian harus dihentikan jika tidak ada tanda perbaikan.²

2.3 β -blockers lainnya

Pada tahun 2014, propranolol (Hemangeol™) menjadi pengobatan pertama yang disetujui FDA untuk hemangioma yang memerlukan terapi sistemik. Moyakine dkk. melaporkan studi kasus-kontrol pada 82 pasien IH dengan riwayat pemberian propranolol ≥ 6 bulan pada masa kanak-kanak. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada gangguan pertumbuhan. Dosis awal 1 mg/kg/hari, kemudian dosis ditingkatkan menjadi 2-3 mg/kg/hari selama 6-12 bulan. Meskipun penggunaan propranolol tidak menyebabkan gangguan pertumbuhan, sebagian besar pengguna propranolol dapat mengalami efek samping ringan hingga berat.⁴³

Penelitian lain telah mengungkapkan bahwa nadolol dapat menjadi pilihan alternatif karena efisiensi dan keamanannya yang tinggi ketika terapi propranolol tidak efektif, menunjukkan efek buruk, atau memerlukan hasil yang lebih cepat. Akan tetapi nadolol memiliki kelemahan, nadolol tidak dimetabolisme oleh hati, dan sebagian besar diekskresikan melalui ginjal serta sebagian kecil melalui feses.⁴⁷

Sebuah uji klinis baru-baru ini mengungkapkan bahwa atenolol memiliki kemanjuran yang serupa dan efek samping yang lebih sedikit dalam pengobatan hemangioma jika dibandingkan dengan propranolol. Atenolol oral memiliki waktu

paruh yang lama. Atenolol sebagai penghambat β -2 selektif, dapat mengurangi risiko asma, hipoglikemia, gangguan tidur, dan efek kognitif. Khususnya, atenolol juga memiliki efek terapeutik yang lebih cepat pada hemangioma ulseratif.⁴³

2.4 Vinkristin

Vinkristin merupakan agen kemo-terapi yang telah banyak digunakan untuk pengobatan neoplasma pada masa kanak-kanak. Vinkristin dapat dipertimbangkan pemberiannya pada kasus yang gagal dengan terapi steroid sebanyak dua siklus pengobatan, yang mengalami kekambuhan dan yang tidak dapat mentoleransi pengobatan medikamentosa lain.^{5,43}

Vinkristin merupakan alkaloid vinca yang dapat mengganggu pembentukan mikrotubulus selama mitosis, menginduksi apoptosis sel tumor dan endotel. Vinkristin juga digunakan sebagai terapi sistemik pada penderita hemangioma yang tidak reponsif terhadap kortikosteroid. Akan tetapi vinkristin memiliki toksisitas seperti neuropati perifer, konstipasi, nyeri rahang, anemia, dan leukopenia.⁴³

2.5 Rapamycin

Rapamycin atau sirolimus adalah makrolida, yang memiliki efek imunosupresan dan antiangiogenik.

Rapamycin memblokir jalur sinyal mTOR, yang berperan penting dalam pertumbuhan dan proliferasi sel, sehingga mencegah pembentukan pembuluh darah baru dan menyebabkan regresi pembuluh darah. Potensi efek samping dari rapamycin termasuk mucositis, hiperlipidemia, sakit kepala, hepatotoksitas, dan neutropenia. Sebuah penelitian melaporkan pasien berusia empat bulan diobati dengan sirolimus dengan dosis $0,8 \text{ mg/m}^2$ dua kali sehari. Setelah tiga bulan terapi sirolimus, terjadi resolusi lesi hemangioma. Efek sampingnya termasuk stomatitis dan ditemukan sedikit peningkatan kadar trigliserida.⁴³

3. Terapi Laser

3.1 Pulse Dye Laser (PDL)

PDL dengan pendinginan epidermal adalah laser yang paling umum digunakan untuk lesi pembuluh darah. Laser jenis ini memiliki 2 panjang gelombang yaitu 585 dan 595 nm. Berdasarkan konsep fototermolisis selektif, laser ini dapat menginduksi trombosis di dalam pembuluh darah tanpa merusak dermis. Penggunaan laser 585 nm, kedalaman penetrasi diperkirakan berkisar 0,8–1,2 mm yang cukup untuk mengobati hemangioma superfisial, namun penggunaannya tidak memberikan manfaat untuk prosedur yang lebih dalam.⁴⁸

Bagian lesi yang terkena radiasi laser, warna area yang dirawat berubah menjadi warna purpura, dengan flare eritematosa di sekitarnya yang hilang dalam 7- 14 hari setelah terapi laser. Efek sampingnya berupa edema, terutama di daerah periorbital. Jika epidermis menjadi pucat atau abu-abu selama pengaplikasian, aliran energi harus dikurangi untuk menghindari lecet. Setelah terapi dengan PDL, area yang dirawat ditutup dengan salep panthenol untuk meningkatkan hidrasi, mengurangi rasa gatal dan peradangan pada kulit, serta mempercepat penyembuhan luka epidermis. Jika terjadi lepuh atau pengerasan kulit, dianjurkan menggunakan larutan povidone- iodine.⁴⁸

3.2 Laser Dioda

Laser dioda memiliki panjang gelombang 532 nm dapat digunakan sebagai terapi hemangioma dengan sisa telangiectasis. Laser dioda dapat ditoleransi dengan baik, dan tidak ada efek samping. Berdasarkan teori fototermolisis selektif, target kromofor pada lesi vaskular adalah oksihemoglobin. Setelah laser diserap oleh oksihemoglobin, energi cahaya akan diubah menjadi energi panas. Energi panas disalurkan melalui difusi ke dalam pembuluh darah yang menyebabkan

kerusakan mikrovaskuler selektif, kemudian trombosis pembuluh darah.⁴⁹

3.3 Nd: YAG Laser

Terapi laser oleh Nd:YAG pertama kali didemonstrasikan oleh J.E. Geusic dkk. pada tahun 1964.³² Sejak awal tahun 2000-an, laser Nd:YAG *long-pulsed* (LP), dalam rentang waktu milidetik, telah dianggap sebagai pengobatan yang sangat aman dan efektif untuk berbagai lesi pembuluh darah.⁴⁸

Laser Nd:YAG adalah laser inframerah dengan panjang gelombang 1.064 nm yang sulit diserap oleh hemoglobin teroksigenasi, namun dapat menembus jauh ke dalam kulit. Laser ini menunjukkan efek terapeutik yang baik pada lesi tebal. Terapi laser Nd:YAG dibagi menjadi dua kategori menurut mode keluaran energinya, yaitu *continuous Nd:YAG laser* dan *pulse Nd:YAG laser*.⁵⁰

Continuous Nd:YAG lebih cocok untuk hemangioma mukosa. Apabila digunakan untuk hemangioma pada kulit, kelebihan energi dapat merusak jaringan normal di sekitarnya dan meninggalkan bekas luka. Penelitian lain menyarankan bahwa terapi laser Nd:YAG harus digunakan secara hati-hati pada lesi yang tebal. *Pulse Nd:YAG* menunjukkan hasil terapi dan keamanan yang lebih baik dibandingkan dengan terapi *continuous Nd:YAG* dan memiliki penetrasi lebih dalam dibandingkan terapi PDL.⁵⁰

3.4 Laser Argon

Laser Argon diamati sebagai cahaya hijau dengan panjang gelombang 514 nm. Kedalaman penetrasi laser ini sekitar 0,5 mm; oleh karena itu, terapi ini digunakan untuk hemangioma superfisial dan telangiectasis superfisial, namun pada hemangioma yang lebih dalam dan lebih besar, terapi ini memiliki respons yang bervariasi dan baru-baru ini digantikan dengan *pulsed laser*.⁴⁸

3.5 Laser KTP

Laser KTP memiliki frekuensi dua

kali lipat dari laser Nd:YAG dan merupakan salah satu laser solid state. Laser KTP memiliki panjang gelombang 532 nm. Panjang gelombang ini berada di sekitar puncak penyerapan hemoglobin dan terjadi penyerapan foton yang tinggi oleh hemoglobin. Laser ini merupakan sarana yang cocok untuk pengobatan hemangioma superfisial.

Hal tersebut dikarenakan laser KTP memiliki rentang durasi denyut yang luas dari 1 hingga 100 ms yang menyebabkan durasi denyut lebih lama dan memperlambat konduksi panas ke pembuluh darah tanpa pecahnya dinding pembuluh darah. Karena penetrasi dan koagulasinya lebih dalam, aplikasi ini lebih baik dibandingkan dengan aplikasi laser CO₂, terutama pada area subglotis. Namun laser ini mempunyai banyak komplikasi seperti edema, purpura dan pengerasan kulit.⁵¹

3.6 Laser CO₂

Laser ini memiliki panjang gelombang 10600 nm dan merupakan penyerapan terbaik pada jaringan yang mengandung banyak air. Jenis laser ini memiliki dua mode; gelombang kontinu dan sistem ultra-berdenyut. Dalam mode kontinu, produksi berkas cahaya yang sama menyebabkan penguapan jaringan dan kerusakan sel terjadi melalui efek fototermal. Jenis laser ini berhasil digunakan dalam pengobatan hemangioma intraoral, terutama lidah dan bibir. Meskipun laser CO₂ lebih banyak digunakan dalam pengobatan hemangioma superfisial, masa penyembuhannya lebih lama dibandingkan metode lainnya.⁵¹

3.7 Intense Pulsed Light (IPL)

Laser IPL memiliki sumber cahaya berintensitas tinggi yang dapat memancarkan cahaya polikromatik. Tidak seperti sistem laser lainnya, lampu flash ini mengeluarkan cahaya non-koheren dalam spektrum panjang gelombang dari 500 nm

hingga lebih dari 1100 nm dan energi kerja hingga 80 J/cm². Ada banyak filter yang meminimalkan pancaran cahaya pada rentang 515 dan 590 nm. Cahaya yang dipancarkan mungkin berupa pulsa tunggal, ganda, atau tiga kali lipat dalam rentang milidetik. Durasi denyut ini melindungi epidermis luar.⁵¹

Panjang gelombang dan durasi denyut yang dapat disesuaikan ini memberikan keragaman yang baik dalam pengobatan berbagai lesi seperti lesi vaskular dan berpigmen untuk berbagai jenis kulit. Sistem ini memiliki alat pendingin, namun umumnya eritema sementara adalah satu-satunya efek samping akut. Berdasarkan sifat laser ini, pengobatan hemangioma kavernosa jinak, malformasi vena jinak, telangiectasia wajah esensial, dan noda anggur port dapat dilakukan.⁴⁸

4. Perawatan lainnya

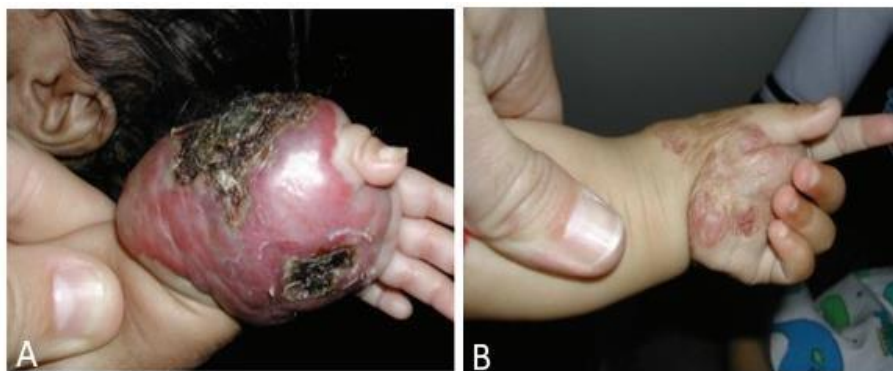
Secara berurutan, tatalaksana hemangioma meliputi terapi topikal, terapi sistemik, dan terapi laser. Akan tetapi, tindakan lebih lanjut diperlukan apabila hemangioma mengindikasikan terjadinya komplikasi. Diantara tindakan tersebut yaitu tindakan bedah dan tindakan non bedah.

Bleomycin dikembangkan sebagai agen antitumor sitotoksik pada tahun 1966

oleh Umezawa. Injeksi bleomisin intralesi baru-baru ini terbukti menjadi pengobatan yang efektif untuk lesi vaskular dan digunakan secara luas sebagai pengobatan non-bedah. Penggunaan bleomisin memiliki beberapa keuntungan, diantaranya biayanya yang rendah, ketersediaannya yang mudah, toksisitas yang rendah dan efek sklerosis yang tinggi pada endotel vaskular.⁵²

Mekanisme kerja utama Bleomycin adalah memutus untai DNA. Secara khusus, dengan adanya oksigen molekuler, ia dapat mengoksidasi ion logam seperti Fe²⁺ menjadi Fe³⁺, sehingga menimbulkan radikal bebas. Bleomisin berikatan dengan DNA melalui tarikan elektrostatis dan memutus DNA backbone, yang pada akhirnya berakhir dengan terhentinya siklus sel.⁵³

Bleomisin memiliki efek sklerosis lokal pada sel endotel dengan reaksi inflamasi non-spesifik. Beberapa penelitian telah mengkonfirmasi kemanjuran bleomycin untuk mengobati hemangioma. Efek samping dari bleomycin termasuk pembengkakan, eritema, demam, sakit kepala, hiperpigmentasi, ulserasi, reaksi alergi, dan fibrosis paru. Komplikasi serius dari bleomycin bergantung pada dosis⁽⁵⁴⁾. Standart dosis injeksi bleomisin pada anak-anak berkisar antara 0,3-0,6 mg/kg per injeksi.⁵⁵



Gambar 5. Injeksi bleomisin pada anak. A) sebelum dilakukan injeksi bleomisin. B) Setelah dilakukan injeksi bleomisin tiga suntikan dan dosis total 1,4 mg (*follow up* satu tahun).⁵⁶

Tindakan pembedahan pada penderita hemangioma didasarkan pada indikasi fase proliferasi maupun involusi. Pada fase proliferasi indikasi bedah dilakukan apabila terjadi, obstruksi jalan napas dan penglihatan, deformasi kraniofasial, perdarahan berulang, dan ulserasi yang tidak responsif terhadap terapi lain. Adapun indikasi bedah untuk fase involusi biasanya untuk memulihkan deformitas kontur atau revisi bekas luka pasca ulserasi.⁵⁷

Waktu optimal pembedahan bergantung pada beberapa faktor, termasuk lokasi, ukuran, dan morfologi lesi. Biasanya, pembedahan dilakukan pada pasien hemangioma selama ≤ 4 tahun. Dalam penelitian yang dilakukan oleh seorang ahli bedah, 87% lesi yang berlokasi di kepala atau leher, sebagian besar dilakukan eksisi pada usia 2-3 tahun.^{43,57}

RINGKASAN

Hemangioma adalah tumor vaskular yang merupakan 7% dari semua tumor jinak pada jaringan lunak. Prevalensi hemangioma lebih tinggi pada bayi dengan berat badan rendah, bayi prematur, dan pada anak perempuan. Etiologi dan patogenesis hemangioma belum diketahui secara pasti. Akan tetapi beberapa teori mengemukakan bahwa hemangioma disebabkan oleh vaskulogenesis dan angiogenesis. Teori lain juga menjelaskan bahwa hemangioma disebabkan oleh ketidakseimbangan faktor angiogenik dan antiangiogenik.

Gambaran klinis hemangioma sangat bervariasi tergantung ukuran lesi, lokasi, kedalaman dan stadium klinis. Oleh karena itu, berdasarkan kedalamannya hemangioma dibagi menjadi tiga, yaitu superfasial, dalam, dan campuran. Selain itu, berdasarkan distribusinya, Hemangioma juga dapat diklasifikasikan menjadi terlokalisasi, segmental, tak tentu, dan multifokal. ISSVA 2018 mengklasifikasikan

anomali vaskular menjadi 2 kategori besar, yaitu malformasi vaskular dan tumor vaskular, dalam hal ini khususnya hemangioma. Diagnosa hemangioma didasarkan pada anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang dilakukan apabila hemangioma mengarah pada komplikasi. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan yaitu dengan metode USG, MRI, dan CT-Scan. Umumnya hemangioma dapat sembuh dengan sendirinya tanpa memerlukan pengobatan yang intens, akan tetapi tidak menutup kemungkinan kasus hemangioma dapat bersifat destruktif sehingga diperlukan suatu terapi atau pengobatan.

Pengobatan pada hemangioma dapat dilakukan dengan terapi topikal, terapi sistemik (propranolol, kortikosteroid, β -blockers, vinkristin, rapamisin), terapi laser (PDL, dioda, Nd:YAG, argon, KTP, CO₂, IPL), dan pengobatan lain yang terdiri dari tindakan bedah dan non-bedah (injeksi bleomisin).

DAFTAR PUSTAKA

1. Shavira PH, Listiawan MY, Sawitri, *et al.* Hemangioma Activity Score Evaluation In Infantile Hemangioma Patients: A Retrospective Study. *Bali Medical Journal*. 2024;13(1):913-7.
2. Suparna K, and Elra Veda LPK. Hemangioma Infantil Pada Satu Sisi Payudara. *Ganesha Medicine*. 2022;2(2):115-9.
3. Wierzbicki JM, Henderson JH, Scarborough MT, *et al.* Intramuscular Hemangiomas. *Sports Health*. 2013;5(5):448-54.
4. Ikhsan M, Budi A, and Handriani I. Faktor Resiko Dan Karakteristik Infantil Hemangioma Di RSUD Dr. Soetomo Tahun 2015 - 2019. *Jurnal Rekonstruksi dan Estetik*. 2021;6(1):25.
5. Nafianti S. Hemangioma Pada Anak. *Sari Pediatri*. 2016;12(3):204.
6. Yenila F, Wahyuni S, Rianti E, *Marfalino H, and Gusmita D.* Sistem Pakar Deteksi Hemangioma Pada Batita Menggunakan Metode Hybrid. *Jurnal Informasi dan Teknologi*. 2022;4(4):265-70.
7. Kurniawan Perangin-Angin E, and Muzakkie M. Characteristics Of Hemangioma Patient In Palembang. *Sriwijaya Journal of Surgery* [Internet].

- 2021;4(1):171–84. Available from: www.sriwijayasurgery.com
8. Suryanugraha IMS. Diagnosis Dan Tatalaksana Hemangioma Infantil. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. 2017;1–20.
 9. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, *et al.* Increasing Incidence Of Infantile Hemangiomas (IH) Over The Past 35 Years: Correlation With Decreasing Gestational Age At Birth And Birth Weight. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2016;74(1):120–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.024>
 10. Olsen GM, Nackers A, and Drolet BA. Infantile And Congenital Hemangiomas. *Seminars in Pediatric Surgery* [Internet]. 2020;29(5):150969. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150969>
 11. Ahuja T, Jaggi N, Kalra A, *et al.* Hemangioma : Review Of Literature. :1000–7.
 12. Sandru F, Turenschi A, Constantin AT, Dinulescu A, Radu AM, and Rosca I. Infantile Hemangioma: A Cross-Sectional Observational Study. *Life*. 2023;13(9):1–12.
 13. Hidayati A, Earlia N, Sari N, *et al.* The Profiles Of Infantile Hemangiomas Patients. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2023;35(2):130–5.
 14. Chamli, A., Aggarwal, P., Jamil, R.T *et al.* StatPearls Publishing; 2023:
 15. Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, and Wong LCF. Infantile Hemangioma. Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation And Assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;85(6):1379–92.
 16. Sethuraman G, Yenamandra V, and Gupta V. Management Of Infantile Hemangiomas: Current Trends. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2014;7(2):75.
 17. Ruggiero A, Maurizi P, Triarico S, *et al.* Multifocal Infantile Haemangiomatosis With Hepatic Involvement: Two Cases And Treatment Management. *Drugs in Context*. 2020;9:1–5.
 18. Uda K, Okubo Y, Matsushima T, *et al.* Multifocal Infantile Hemangioma. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2019;210:238–238.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.048>
 19. Torres E, Rosa J, Leaute-Labreze C, *et al.* Multifocal Infantile Haemangioma: A Diagnostic Challenge. *BMJ Case Reports*. 2016;2016:1–4.
 20. Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, *et al.* PHACE Syndrome: Clinical Manifestations, Diagnostic Criteria, And Management. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018;93(3):405–11.
 21. Iparraguirre H, and Pose G. Síndrome Lumbar . A Propósito De Un Caso. 2019;90(5):289–94.
 22. Shah A, Tollefson M, Ahn ES, *et al.* Successful Treatment Of Ulcerated Hemangioma With Diversion Colostomy In A Neonate With LUMBAR Syndrome. *Journal of Surgical Case Reports*. 2024;2024(3):4–6.
 23. Yu X, Zhang J, Wu Z, *et al.* LUMBAR Syndrome: A Case Manifesting As Cutaneous Infantile Hemangiomas Of The Lower Extremity, Perineum And Gluteal Region, And A Review Of Published Work. *Journal of Dermatology*. 2017;44(7):808–12.
 24. Johnson EF, and Smidt AC. Not Just A Diaper Rash: LUMBAR Syndrome. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2014;164(1):208–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.045>
 25. Chen J, Wu D, Dong Z, *et al.* The Expression And Role Of Glycolysis-Associated Molecules In Infantile Hemangioma. *Life Sciences* [Internet]. 2020;259(107):118215. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118215>
 26. Kurniawan H. Tata Laksana Hemangioma Pleura. *Zahra: Journal of Health and Medical Research*. 2022;2(2):129–41.
 27. Rešić A, Benco Kordić N, Obuljen J, *et al.* Importance Of Determining Vascular Endothelial Growth Factor Serum Levels In Children With Infantile Hemangioma. *Medicina (Lithuania)*. 2023;59(11).
 28. Hirawati GK, Pramuningtyas R MN. Hubungan Antara Berat Badan Lahir Rendah Dan Kejadian Hemangioma Infantil Di Poliklinik Kulit Dan Kelamin RSUD. *Jurnal Teknologi* [Internet]. 2013;1(1):69–73. Available from: https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/MT_Globalization_Report_2018.pdfhttp://eprints.lse.ac.uk/43447/1/India_globalisation%2C_society_and_inequalities%28%29.pdf<https://www.quora.com/What-is-the>
 29. Sun Y, Qiu F, Hu C, *et al.* Hemangioma Endothelial Cells And Hemangioma Stem Cells In Infantile Hemangioma. *Annals of Plastic Surgery*. 2022;88(2):244–9.
 30. Silitonga RD, Rahardjo, Sudarmanta, and Rahmat MM. Angiografi Dan Embolisasi Pre-Operasi Pada Hemangioma Lidah Tipe Kavernosum. *MKGK (Majalah Kedokteran Gigi Klinik)*. 2017;3(3):85–92.
 31. Richter GT, and Friedman AB. Hemangiomas And Vascular Malformations: Current Theory And Management. *International Journal of Pediatrics*. 2012;2012:1–10.
 32. George A, Mani V, and Noufal A. Update On The Classification Of Hemangioma. *Journal of Oral*

- and Maxillofacial Pathology. 2014;18(5):117-20.
33. Barrón-Peña A, Martínez-Borras MA, Benítez-Cárdenas O, *et al.* Management Of The Oral Hemangiomas In Infants And Children: Scoping Review. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal.* 2020;25(2):e252-61.
 34. Jung HL. Update On Infantile Hemangioma. *Clinical and Experimental Pediatrics.* 2021;64(11):559-72.
 35. Trixie J, and Indonesia UK. Risk Factors Associated With Congenital Hypothyroidism : A Systematic Review And Meta-Analysis Of Large Studies. 2021:
 36. Lydiawati E, and Zulkarnain I. Infantile Hemangioma: A Retrospective Study. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.* 2020;32(1):21.
 37. Husain AH Al. Komunikasi Kesehatan Dokter Dan Pasien Berbasis Kearifan Lokal Sipakatau Di Masa Pandemi. *Jurnal Ilmu Komunikasi.* 2020;18(2):126.
 38. Dehart A, and Richter G. Hemangioma: Recent Advances [Version 1; Peer Review: 2 Approved]. *F1000Research.* 2019;8:6-11.
 39. Xu W, and Zhao H. Management Of Infantile Hemangiomas: Recent Advances. *Frontiers in Oncology.* 2022;12(November):1-6.
 40. Rotter A, Samorano LP, de Oliveira Labinas GH, *et al.* Ultrasonography As An Objective Tool For Assessment Of Infantile Hemangioma Treatment With Propranolol. *International Journal of Dermatology.* 2017;56(2):190-4.
 41. Report C. Atipikal Intraosseus Hemangioma : Laporan Kasus. 2021;12(1):467-71.
 42. Musadir N. Tumor Sudut Serebelopontin. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala.* 2015;15(1):56-9.
 43. Sari IW, Fitriani KS. Treatment Of Infantile Hemangioma. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine & Translational Research [Internet].* 2021;6(7):2006-13. Available from: <https://doi.org/10.37275/bsm.v6i7.547>
 44. Huang H, Chen X, Cai B, *et al.* Comparison Of The Efficacy And Safety Of Lasers, Topical Timolol, And Combination Therapy For The Treatment Of Infantile Hemangioma: A Meta- Analysis Of 10 Studies. *Dermatol Ther.* 2022;
 45. Zheng JW, Wang XK, Qin ZP, *et al.* Chinese Expert Consensus On The Use Of Oral Propranolol For Treatment Of Infantile Hemangiomas (Version 2022). *Frontiers of Oral and Maxillofacial Medicine.* 2022;4(version):3-5.
 46. Najatullah AT. Facial Hemangioma Treated With Serial Intralesional. *Jurnal Plastik Rekonstruksi.* 2012;286-90.
 47. Pope E, Lara-Corrales I, Sibbald C, *et al.* Noninferiority And Safety Of Nadolol Vs Propranolol In Infants With Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics.* 2022;176(1):34-41.
 48. Ziad K, Badi J, Roaa Z, *et al.* Laser Treatment Of Infantile Hemangioma. *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2023;22(S2):1-7.
 49. Cerrati EW, MArch TMO, Chung H, *et al.* Diode Laser For The Treatment Of Telangiectasias Following Hemangioma Involution. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States).* 2015;152(2):239-43.
 50. Oh EH, Kim JE, Ro YS, *et al.* A 1064 Nm Long-Pulsed Nd:YAG Laser For Treatment Of Diverse Vascular Disorders. *Medical Lasers.* 2015;4(1):20-4.
 51. Azma E, and Razaghi M. Laser Treatment Of Oral And Maxillofacial Hemangioma. *Journal of Lasers in Medical Sciences.* 2018;9(4):228-32.
 52. Jan I, Shah A BS. Therapeutic Effects Of Intralesional Bleomycin Sclerotherapy For Non-Invasive Management Of Low Flow Vascular Malformations - A Prospective Clinical Study. *Annals of Maxillofacial Surgery.* 2018;8(1):121-3.
 53. Bik L, Sangers T, Greveling K, *et al.* Efficacy And Tolerability Of Intralesional Bleomycin In Dermatology: A Systematic Review. *Journal of the American Academy of Dermatology [Internet].* 2020;83(3):888-903. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.018>
 54. Guo L, Wang M, Song D, *et al.* Additive Value Of Single Intralesional Bleomycin Injection To Propranolol In The Management Of Proliferative Infantile Hemangioma. *Asian Journal of Surgery [Internet].* 2024;47(1):154-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2023.05.170>
 55. Luo QF, and Zhao FY. The Effects Of Bleomycin A5 On Infantile Maxillofacial Haemangioma. *Head and Face Medicine.* 2011;7(1):5-9.
 56. Pienaar C, Graham R, Geldenhuys S, *et al.* Intralesional Bleomycin For The Treatment Of Hemangiomas. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2006;117(1):221-6.
 57. Lee AHY, Hardy KL, Goltsman D, *et al.* A Retrospective Study To Classify Surgical Indications For Infantile Hemangiomas. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery [Internet].* 2014;67(9):1215-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2014.05.007>

Tinjauan Pustaka

Tinjauan Mendalam Pengaruh Insufisiensi Renal terhadap Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) dan Mortalitas pada Pasien Infark Miokard Akut Elevasi Segmen St (IMA-EST)

In-Depth Review of the Influence of Renal Insufficiency on Major Adverse Cardiovascular Event (MACE) and Mortality in Patients with Acute St-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI)

Akhmad Isna Nurudinulloh¹, Setyasih Anjarwani²

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

Diterima 30 Maret 2024; direvisi 10 April 2024; publikasi 25 Oktober 2024

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Akhmad Isna Nurudinulloh. Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia – RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia. Jl Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang 65111.
Email: akhmadisna@gmail.com

ABSTRAK

Penerapan prosedur invasif yang luas seperti angiografi koroner dan intervensi koroner perkutan (IKP) primer ke dalam manajemen rutin pasien dengan infark miokard akut elevasi segmen ST (IMA-EST) dalam 10 tahun terakhir telah menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam prognosis pasien. Pada saat yang sama, hal ini juga menimbulkan masalah dan pertanyaan baru, sebagian besar terkait dengan fakta bahwa terdapat banyak pasien usia lanjut dan/atau pasien dengan komorbid yang perlu menjalani prosedur invasif ini. Salah satu komorbid yang paling penting adalah insufisiensi renal. Pasien IMA-EST dengan insufisiensi renal biasanya datang dengan lesi aterosklerosis yang lebih luas, termasuk kalsifikasi koroner yang difus, yang merupakan tantangan bagi ahli jantung intervensi terhadap risiko komplikasi periprocedural yang lebih tinggi, risiko restenosis lebih tinggi, kejadian *major adverse cardiovascular event* (MACE), dan mortalitas pasien. Tinjauan ini membahas secara mendalam pengaruh insufisiensi renal terhadap MACE dan mortalitas pada pasien IMA-EST.

Kata Kunci: insufisiensi renal, IMA-EST, MACE, mortalitas.

ABSTRACT

The widespread implementation of invasive procedures such as coronary angiography and primary percutaneous coronary intervention (PCI) into the routine management of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in the last 10 years has led to a significant improvement in patient prognosis. At the same time, this also raises new problems and questions, mostly related to the fact that there are many elderly patients and/or patients with comorbidities who need to undergo this invasive procedure. One of the most important comorbidities is renal insufficiency. STEMI patients with renal insufficiency typically present with more extensive atherosclerotic lesions, including diffuse coronary calcification, which poses a challenge to the interventional cardiologist due to a higher risk of periprocedural complications, higher risk of restenosis, major adverse cardiovascular event (MACE), and patient mortality. This review discusses in depth the influence of renal insufficiency on MACE and mortality in STEMI patients.

Keywords: renal insufficiency, STEMI, MACE, mortality.



PENDAHULUAN

Infark miokard akut elevasi segmen ST (IMA-EST) adalah keadaan dimana terjadi iskemik miokard transmural yang menyebabkan cedera miokard atau nekrosis.¹ IMA-EST terjadi akibat oklusi satu atau lebih arteri koroner yang memasok darah ke jantung yang terjadi menjadi mendadak ini biasanya disebabkan oleh ruptur plak aterosklerosis, erosi, fisura atau diseksi yang menyebabkan obstruksi trombus. Faktor risiko utama terjadinya IMA-EST adalah dislipidemia, diabetes melitus, hipertensi, merokok dan riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner.²

Berdasarkan *European STEMI registry*, angka kejadian STEMI sebesar 58 per 100.000 per tahun pada tahun 2015. Mortalitas selama perawatan pada pasien STEMI sebesar 4-12% dan mortalitas dalam 1 tahun sebesar 10%.³ Di Indonesia, prevalensi penyakit jantung sebesar 7,2 % dari seluruh populasi, tahun 2018 menunjukkan prevalensi adalah sebesar 1,5%.⁴

Insufisiensi renal telah terbukti cukup banyak terjadi pada populasi umum, dengan prevalensi sekitar 12% pada orang dewasa. Semakin diketahui bahwa insufisiensi renal merupakan faktor risiko independen dalam perkembangan penyakit jantung koroner (PJK).⁵ Selain itu, insufisiensi renal dikaitkan dengan risiko kardiovaskular dan semua penyebab kematian yang lebih tinggi, termasuk peningkatan angka kematian setelah IMA-EST dan setelah PCI dengan atau tanpa pemasangan stent.⁶⁷ Semua kondisi ini meningkat secara eksponensial seiring dengan penurunan progresif laju filtrasi glomerulus (GFR) (gambar 2). Dari beberapa studi dikatakan bahwa titik potong kritis adalah ketika perkiraan GFR (eGFR) turun di bawah 60 ml/menit/1,73 m².

Pasien dengan insufisiensi renal beresiko lebih tinggi untuk menderita aterosklerosis dan gagal jantung, yang mengakibatkan kematian kardiovaskular dibandingkan pasien dengan kondisi ginjal baik.⁸ Hal ini kemungkinan besar disebabkan

oleh percepatan perkembangan penyakit kardiovaskular pada individu dengan insufisiensi renal. Selain itu, pasien dengan insufisiensi renal lebih cenderung mengalami gejala angina yang atipikal, yang dapat menunda diagnosis dan berdampak buruk pada *outcome* pasien.⁹ Efek buruk insufisiensi ginjal sedang hingga berat terhadap prognosis kardiovaskular telah dilaporkan pada pasien yang juga menderita IMA-EST. Dalam studi terhadap lebih dari 130.000 pasien lanjut usia yang dirawat di rumah sakit karena infark miokard akut (MI), angka kematian dalam 1 tahun adalah 24%, 46%, dan 66% pada pasien dengan serum kreatinin masing-masing 1,5 mg/dl, 1,5-2,4 mg/dl, dan 2,5-3,9 mg/dl.¹⁰ Peningkatan risiko serupa juga dicatat dalam analisis terhadap >18.000 pasien dengan IMA-EST dalam dua uji coba besar (GUSTO IIB dan III).⁶ Kehadiran insufisiensi renal yang ringan pun tampaknya meningkatkan *outcome* yang buruk pada pasien yang dilakukan PCI dengan atau tanpa pemasangan stent, namun tidak meningkatkan risiko restenosis setelah *coronary angiography* atau dengan pemasangan stent dalam beberapa penelitian. Hubungan antara kematian dan level fungsi ginjal telah diilustrasikan dalam beberapa penelitian yang juga melibatkan pasien yang menjalani operasi *coronary artery bypass graft surgery* (CABG).

PATOFISIOLOGI

Sindroma koroner akut merupakan hasil dari disrupsi plak aterosklerosis yang diikuti agregasi platelet dan pembentukan thrombus intrakoroner. Oklusi thrombus total berhubungan dengan iskemik yang berat dan terjadinya nekrosis luas yang bermanifestasi sebagai ST-elevasi miokard infark. Proses pembentukan aterosklerosis diawali dengan akumulasi dari kolesterol LDL dan lemak jenuh di tunika intima endotel yang diikuti dengan adhesi leukosit ke endotel kemudian terjadi diapedesis dan

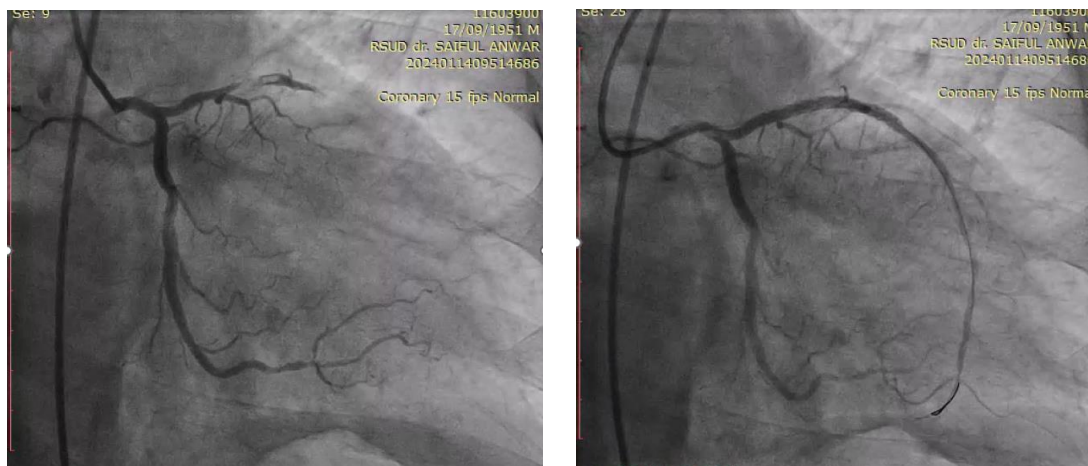
masuk ke tunika intima. Lipid akan berakumulasi membentuk foam cell. Foam cell kaya akan mediator inflamasi akan mengaktivasi berbagai tipe sel dan agen chemoattractant seperti sitokin proinflamasi, makrofag, limfosit T, sel mast, neutrophil dan sel dendritik. Hal yang akan terjadi kemudian terjadinya migrasi dari sel otot-otot polos dari tunika media, proliferasi dan deposisi matrik ekstraseluler termasuk proteoglikan, kolagen interstitial, dan serat elastin membentuk plak. Plak kemudian mengalami kalsifikasi, *remodeling* endotel ke bagian lumen, kemudian terjadi sumbatan di bagian arteri. Terjadinya ruptur plak, fisura atau ulserasi memicu pembentukan trombus sehingga menyebabkan oklusi arteri baik total ataupun subtotal. Trombosit memegang peranan penting dalam pembentukan trombus melalui proses adhesi, aktivasi, dan agregasi. Disrupsi plak mengekspresikan substansi trombogenik. Fibrinogen dan trombospondin yang disekresikan dari granul menyebabkan agregasi trombosit melalui ikatan kompleks glikoprotein (GP) IIb/IIIa. Glikoprotein tersebut menyebabkan trombosit tetap menempel pada subendotel. Setelah terjadi adhesi, trombosit akan diaktivasi untuk menghasilkan molekul agonis proagregasi seperti thrombin, serotonin, adenosin difosfat (ADP) dan tromboksan A2 (TXA2). Agonis-agonis ini akan memperkuat aktivasi trombosit, menempel pada reseptor spesifik pada trombosit untuk mengaktivasi kompleks GPIIb/IIIa. Setelah teraktivasi, reseptor GP IIb/IIIa akan mengalami perubahan konformasi yang memungkinkan untuk berikatan dengan fibrinogen. Sistem kaskade koagulasi juga memiliki peranan penting pembentukan thrombin. Trombin akan mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang merupakan komponen penting dari trombus arteri dan salah satu aktivator trombosit paling poten dengan berikatan pada reseptor di membran trombosit.¹¹

Kalsifikasi vaskular, yang mungkin bersifat intimal atau medial, merupakan

manifestasi yang sering terjadi pada pasien dengan komorbid insufisiensi renal. Kalsifikasi intimal dikaitkan dengan usia yang lebih tua, dan memiliki riwayat atau risiko aterosklerosis yang tinggi. Sedangkan kalsifikasi medial dikaitkan dengan usia yang lebih muda, risiko aterosklerosis yang lebih rendah, durasi hemodialisis yang lebih lama, dan kelainan serum kalsium fosfat.¹² Kalsifikasi arteri koroner yang diukur dengan *electron beam computerized tomography* (CT) dikaitkan dengan beban plak koroner pada populasi umum dan meningkat secara signifikan pada pasien dengan insufisiensi renal.

Uremia dan RRT mengakibatkan peningkatan stres oksidatif, produksi fragmen komplemen dan sitokin, peningkatan molekul adhesi dalam sel endotel, dan faktor proinflamasi lainnya. Faktor-faktor ini mungkin memberikan lingkungan yang tepat untuk perkembangan percepatan aterosklerosis. Penghambatan sintesis oksida nitrat (NO), yang merupakan temuan umum pada pasien dialisis, dapat menyebabkan vasokonstriksi dan hipertensi, sehingga mengakibatkan dampak buruk pada kardiovaskular.

Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) adalah senyawa endogen paling spesifik dengan efek penghambatan pada sintesis NO. Di antara pasien dialisis, ADMA mungkin merupakan prediktor signifikan terhadap *outcome* kardiovaskular dan mortalitas. Beberapa penelitian telah meneliti hubungan antara nilai homosistein plasma dan risiko kejadian *major adverse cardiovascular event* (MACE) pada pasien dengan penyakit renal insufisiensi; nilai yang tinggi dikaitkan dengan prevalensi kejadian aterosklerotik atau trombotik vaskular yang lebih tinggi dan konsentrasi serum folat, vitamin B12, dan vitamin B6 yang lebih rendah (kofaktor dalam metabolisme homosistein).



Gambar 1. Intervensi koroner perkutan (IKP) primer pada pasien dengan insufisiensi renal dan infark miokard akut elevasi segmen ST (IMA-EST). (A) *Acute total occlusion* 100% di proximal arteri *Left Anterior Descending* (LAD). Tampak juga di pembuluh darah *Left Circumflex* (LCx) terdapat *non-significant stenosis* di distal LCx. (B) Pasca implantasi stent di proximal-mid LAD dengan residual stenosis 0%.

PENDEKATAN DIAGNOSTIK PADA PASIEN INSUFISIENSI RENAL DAN IMA-EST

Diagnosis IMA-EST pada pasien dengan insufisiensi renal didasarkan pada gambaran klinis, EKG, dan pemeriksaan laboratorium Troponin atau Hs Troponin. Ada spekulasi bahwa prognosis yang sangat buruk pada pasien dialisis dengan infark miokard akut (IMA) mungkin disebabkan oleh meningkatnya jumlah "presentasi klinis atipikal", yang mengakibatkan kegagalan diagnosis dan kecepatan dalam revaskularisasi yang kurang.¹³ Sebagai contoh, adanya dyspnoea saja akibat IMA-EST pada individu yang menjalani perawatan dialisis mungkin secara keliru dikaitkan dengan kelebihan volume. Selain itu, kelainan awal pada EKG, seperti hipertrofi ventrikel kiri, dapat menutupi perubahan karakteristik iskemia. Gambaran kejadian IMA yang tidak khas pada pasien dialisis dibandingkan dengan pasien non-dialisis ditunjukkan dalam kohort retrospektif.¹⁴ ketika pasien dialisis secara signifikan lebih kecil kemungkinannya untuk terdiagnosis IMA-EST saat masuk rumah sakit (55% vs

79%), disertai nyeri dada (44% vs 68%), atau memiliki elevasi ST (19% vs 36%).

Perkiraan *glomerular filtration rate* (eGFR) harus dihitung untuk setiap pasien yang dirawat karena IMA-EST, terutama sebelum pemberian media kontras. Atensi lebih diberikan pada pasien usia lanjut, penderita diabetes, dan pasien dengan berat badan rendah, di mana ketiga karakteristik ini meningkatkan risiko *outcome* yang jelek pada pasien-pasien dengan IMA-EST.

Hanya ada dua perbedaan pendekatan diagnostik pada pasien IMA-EST dan renal insufisiensi dibandingkan pasien dengan fungsi ginjal normal: (1) Interpretasi nilai troponin harus selalu dilakukan hati-hati untuk menghindari diagnosis positif palsu dari IMA (pengukuran serial disarankan); dan (2) prosedur diagnostik apa pun yang memerlukan penggunaan zat kontras (yaitu, angiografi koroner, *coronary computed tomography angiography* (CCTA), dll), termasuk waktunya, harus dipertimbangkan dengan cermat sebelum dilakukan.

Tabel 1. Rekomendasi penggunaan obat tertentu pada pasien IMA-EST dan insufisiensi renal

Obat	Rekomendasi
LMWH	Pada pasien dengan CrCl <30 ml/menit obat ini dikontraindikasikan atau diperlukan penyesuaian dosis
Heparin	Hanya perpanjangan waktu paruh yang minimal pada insufisiensi renal, tidak ada rekomendasi spesifik
Fondaparinux Bivalirudin	Pada pasien dengan CrCl <30 ml/menit, obat ini dikontraindikasikan Kecepatan infus harus dikurangi menjadi 1 mg/kg/jam pada pasien dengan CrCl <30 ml/menit, menjadi 0,25 mg/kg/jam pada pasien yang menjalani hemodialisis
Aspirin	Sebagian besar dimetabolisme di liver, tidak ada <i>precaution</i> khusus pada pasien insufisiensi renal
Clopidogrel Eptifibatide	Tidak cukup informasi, mungkin aman pada pasien insufisiensi renal Pada pasien dengan CrCl <30 ml/menit merupakan kontraindikasi. Pada pasien dengan CrCl 30–50 ml/menit dosis infus harus dikurangi menjadi 1 mg/kg/menit
Beta Blocker	Pengurangan dosis dianjurkan untuk beberapa β -blocker (misalnya, atenolol) pada pasien dengan CrCl <35 ml/menit
Antagonis Kalsium	Variabilitas bioavailabilitas antar individu yang tinggi (terutama berlaku untuk verapamil), eliminasi urin hanya 25%, sebagian besar eliminasi melalui liver. Verapamil memiliki interaksi risiko obat yang tinggi
Statin	Statin dosis tinggi tidak boleh digunakan pada pasien gagal ginjal (CrCl <30 ml/menit)
ACE-inhibitor	Pengurangan dosis pada pasien dengan CrCl <30 ml/menit. Pemantauan elektrolit plasma (risiko tinggi hiperkalemia) dan kreatinin sangat penting
Angiotensin receptor blocker Digitalis	Pemantauan keseimbangan elektrolit dan kreatinin Eliminasi melalui ginjal, waktu paruh pada CKD dapat diperpanjang hingga 4-5 kali lipat

*. IMA-EST: infark miokard akut elevasi segmen ST, LMWH: *low molecular weight heparin*, CrCl: *creatinine Clearance*, ACE: *angiotensin converting enzyme*

PEMILIHAN OBAT DAN DOSIS

Adanya gangguan insufisiensi renal membuat penatalaksanaan pasien yang menderita IMA-EST menjadi lebih kompleks. Dalam kasus insufisiensi ginjal berat (klirens kreatinin (CrCl) <30 ml/menit), sejumlah obat perlu diturunkan dosis titrasinya atau bahkan mungkin dikontraindikasikan.³ Secara umum, obat apa pun harus digunakan dengan sangat hati-hati pada pasien dengan insufisiensi renal. Banyak obat yang dieliminasi oleh ginjal dan gangguan fungsi ginjal dapat memperberat proses eliminasi obat tersebut dan berdampak buruk pada *outcome* pasien.

Jelasnya, risiko efek samping obat meningkat secara signifikan pada pasien dengan insufisiensi renal. Selain itu, risiko interaksi obat pada pasien yang menggunakan beberapa obat secara kombinasi sangat tinggi. Dokter ahli jantung

yang merawat pasien IMA-EST harus menyadari dampak penurunan eGFR pada konsentrasi plasma obat yang mereka berikan kepada pasiennya. Dalam praktiknya, *low molecular weight heparins* (LMWH) perlu diperhatikan karena risiko komplikasi pendarahan parah jika dosis LMWH tidak disesuaikan dengan eGFR sebenarnya. Rekomendasi praktis untuk obat yang paling sering digunakan pada pasien IMA-EST dan insufisiensi renal tercantum pada tabel 1.

STRATEGI REPERFUSI

Penelitian Keeley dkk. dari 23 studi sistematis yang mencakup terapi reperfusi pada STEMI. Dari 7.739 pasien yang datang dengan STEMI, 3.872 mendapatkan perawatan dengan IKPP dan 3.867 sisanya mendapatkan perawatan dengan terapi trombolitik. Luaran utama dari penelitian

ini adalah berupa kejadian syok kardiogenik. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan penurunan kematian secara keseluruhan (7% vs 9%; $P = .0002$), infark berulang nonfatal (3% vs 7%; $P < .0001$), stroke (1% vs 2%; $P = .0003$), dan kejadian MACE secara keseluruhan (8% vs 14%; $P < .0001$) yang menjalani IKPP. Data ini mengarah pada perubahan pedoman yang merekomendasikan IKPP sebagai terapi reperfusi pilihan untuk STEMI bila waktu <120 menit ke pusat intervensi koroner; mereka juga memacu perkembangan pesat terapi intervensi untuk mengobati lesi infark miokard akut.¹⁵

Revaskularisasi telah terbukti memperbaiki *outcome* pasien yang menderita IMA-EST dan insufisiensi renal. Hal ini berlaku untuk semua derajat insufisiensi renal.³ Sebuah penelitian terbaru¹⁶ bahkan menunjukkan bahwa angiografi koroner dan/atau PCI (dibandingkan dengan strategi konservatif) tidak menimbulkan efek jangka panjang perubahan eGFR pada pasien dengan IMA-EST. Keadaan insufisiensi renal seharusnya tidak menghalangi potensi manfaat intervensi PCI yang dapat menyelamatkan nyawa pasien. Keputusan mengenai apakah dan kapan harus dilakukan angiografi koroner dan/atau PCI pada pasien dengan IMA-EST dan insufisiensi renal harus selalu didasari evaluasi individu terhadap risiko kardiak versus risiko renal. Dalam keadaan mendesak dengan kondisi jantung yang mengancam (misalnya, terjadinya IMA-EST, baik dengan atau tanpa komplikasi gagal jantung akut atau syok), prosedur IKP primer harus dilakukan tanpa ditunda-tunda tanpa melihat kondisi atau derajat insufisiensi renal. Operasi bypass menunjukkan setidaknya hal yang sama (atau bahkan lebih merugikan) yang berdampak pada fungsi ginjal dalam prosedur IKP pada pasien dengan insufisiensi renal, dan dengan demikian keputusan apakah akan dilakukan IKP atau CABG harus dilakukan dengan prosedur standard seperti untuk pasien dengan

fungsi ginjal normal.

CONTRAST INDUCED NEPHROPATHY

Pemberian media kontras dapat menyebabkan bentuk cedera ginjal akut yang biasanya reversibel dan dapat dimulai segera setelah kontras diberikan. Hal ini dikenal dengan istilah *contrast induced nephropathy* (CIN).¹⁷ CIN biasanya didefinisikan sebagai peningkatan kreatinin serum (SCr) baik secara absolut (0,5 hingga 1,0 mg/dl) atau sebagai peningkatan proporsional SCr sebesar 25–50% di atas nilai *baseline*, yang terjadi dalam 24 jam pertama setelah paparan kontras dan mencapai puncaknya hingga 5 hari setelahnya.¹⁸ Dalam kebanyakan kasus, gejala sequele yang permanen pada pasien dengan CIN berat secara klinis yang kemudian memerlukan hemodialisis menetap setelah dilakukan IKP sangat jarang terjadi: pada pasien non-selektif yang menjalani angiografi koroner elektif, jumlahnya di bawah 1%¹⁹; dan pada pasien dengan IMA-EST kejadiannya dapat meningkat hingga 12%.²⁰ Pasien yang berisiko lebih tinggi terkena CIN adalah mereka yang memiliki *baseline* SCr $\geq 1,5$ mg/dl atau eGFR < 60 ml/mnt/1,73 m², terutama pada pasien dengan komorbid diabetes dan diobati dengan obat golongan biguanid.

Pengobatan optimal untuk mencegah CIN masih belum pasti. Pasien dengan fungsi ginjal mendekati normal memiliki risiko kecil dan umumnya pasien harus menghindari kondisi kekurangan cairan tubuh. Dengan mengikuti langkah-langkah pencegahan, pasien dengan peningkatan risiko serta pasien yang diindikasikan untuk dilakukan angiografi koroner dan/atau PCI harus menerima perawatan khusus untuk menghindari CIN:

- Gunakan, jika memungkinkan, pencitraan *cardiovascular magnetic resonance* (CMR) atau CT Scan Cardiac tanpa agen radiokontras
- Jangan gunakan agen dengan osmolaritas tinggi dan gunakan agen isoosmolar (lihat di bawah)

- Gunakan zat kontras dosis rendah dan hindari pemeriksaan yang berulang dan waktu dekat (<48 jam)
- Hindari kekurangan intake cairan dan obat antiinflamasi nonsteroid
- Jika tidak ada kontraindikasi terhadap peningkatan volume cairan tubuh, protokol saat ini merekomendasikan hidrasi dengan cairan intravena isotonik sebelum prosedur dan dilanjutkan selama beberapa jam setelahnya. Jenis cairan dan waktu yang optimal belum diketahui pasti. Saat ini ada dua regimen yang disarankan, antara lain:^{20,21}
 - Saline isotonik dengan kecepatan 1,0 ml/kgBB/jam, dimulai 6–12 jam sebelum prosedur dan dilanjutkan setidaknya selama 6–12 jam setelah pemberian kontras
 - Bolus 3,0 ml/kgBB bikarbonat isotonik (yaitu 150 mEq natrium bikarbonat diencerkan dengan 850 ml dekstrosa 5%) selama 1 jam sebelum prosedur, dan dilanjutkan dengan kecepatan 1,0 ml/kgBB/jam selama 6 jam setelah prosedur
- Meskipun terdapat data yang berten-tangan, pemberian asetilsistein dis-arankan dengan dosis 600-1200 mg per oral dua kali sehari, sehari sebelum dan pada hari prosedur. Pemberian secara intravena tidak disarankan rutin karena potensi risiko reaksi anafilaksis.
- Penggunaan profilaksis manitol atau diuretik lainnya tidak dianjurkan
- Metformin harus ditunda pemberiannya selama 48 jam sebelumnya prosedur tindakan
- Melakukan profilaksis dengan *hemodiafiltrasi* (HDF) atau hemodialisis pada pasien dengan insufisiensi renal stadium 3 dan 4 tidak dianjurkan, sedangkan pada penderita insufisiensi renal stadium 5, profilaksis HDF dianjurkan setelah paparan kontras jika sudah ada akses pembuluh darah yang berfungsi untuk HDF.

Tabel 2. Agen kontras yang digunakan untuk angiografi koroner dan/atau intervensi koroner perkutan

Nama generik	Osmolaritas	Ionisitas	Viskositas (mPa x s)	Kekurangan
Diatrizoate	Tinggi (1,94 Osm/kg)	Ionik	10	Terlalu banyak efek merugikan, yang belum terlihat secara klinis
Ioxaglate	Rendah (0,60 Osm/kg)	Ionik	15,7	Muntah 2–3%, ruam kulit 1–2%; Namun, tidak berpengaruh pada trombosit
Iohehexol	Rendah (0,84 Osm/kg)	Non-ionik	20,4	Aktivasi trombosit ringan, risiko kecil penutupan pembuluh darah tiba-tiba
Iopamidol	Rendah (0,80 Osm/kg)	Non-ionik	20,7	Aktivasi trombosit ringan, risiko kecil penutupan pembuluh darah tiba-tiba
Iopromide	Rendah (0,77 Osm/kg)	Non-ionik	10	Aktivasi trombosit ringan, risiko kecil penutupan pembuluh darah tiba-tiba
Ioversol	Rendah (0,70 Osm/kg)	Non-ionik	9,9	Aktivasi trombosit ringan, risiko kecil penutupan pembuluh darah tiba-tiba
Iodixanol	Iso- (0,29 Osm/kg)	Non-ionik	26	Aktivasi trombosit ringan, risiko kecil penutupan pembuluh darah tiba-tiba, dan insidensi <i>Contrast Induced Nephropathy</i> (CIN) sangat rendah

AGEN KONTRAS

Agen kontras diklasifikasikan menurut osmolaritasnya (tergantung pada rasio atom yodium terhadap partikel yang aktif secara osmotik). Agen kontras osmolal tinggi (2 Osm/kg) jauh lebih hiperosmolal dibandingkan dengan plasma. Agen kontras osmolal tinggi juga disebut "agen dengan rasio 1,5" karena terdapat fakta bahwa agen kontras tersebut berdisosiasi menjadi dua partikel yang aktif secara osmotik untuk setiap tiga atom yodium. Agen dengan osmolal rendah (0,6-0,9 Osm/kg) masih bersifat hiperosmolal terhadap plasma. Agen dengan osmolal rendah juga disebut "agen rasio 3" (tiga atom yodium per setiap partikel yang aktif secara osmotik). Mereka dibagi lagi menjadi monomer non-ionik (rasio 3:1) dan dimer ionik (rasio 6:2). Agen iso-osmolal adalah dimer non-ionik dengan rasio 6:1 (agen rasio 6) dan iso-osmolal terhadap plasma. Bandingkan berbagai zat kontras yang disajikan pada tabel 3. Secara umum, zat ionik tidak mengaktifkan agregasi trombosit, sedangkan zat non-ionik memiliki beberapa sifat pengaktif agregasi trombosit, sehingga menimbulkan risiko penutupan pembuluh darah secara tiba-tiba yang sedikit lebih tinggi.²² Di sisi lain, agen non-ionik memiliki efek samping non-jantung yang jauh lebih sedikit, termasuk risiko CIN yang lebih rendah.

Reaksi kontras yang merugikan secara klinis sangat jarang terjadi. Reaksi kontras yang merugikan sebagian besar terbatas pada ruam kulit dan/atau mual (muntah). Sebuah penelitian kecil²³ menggambarkan enam pasien dengan reaksi kontras yang merugikan sebelumnya (ruam, bronkospasme akut atau anafilaksis), yang menjalani IKP primer untuk IMA-EST setelah premedikasi dengan steroid intravena dan H1/ H2 blockers, dan tidak ada efek samping yang merugikan. Laporan kasus di studi lain memiliki hasil yang serupa, di mana angiografi koroner/IKP dilakukan pada pasien yang pernah mengalami reaksi kontras yang merugikan sebelumnya dengan menggunakan premedikasi serupa secara rutin, dan tidak

pernah ditemukan reaksi merugikan media kontras kedua pada pasien yang menjalani angiografi koroner/IKP.

Pemilihan zat kontras bukan merupakan masalah penting bagi pasien elektif dengan fungsi ginjal normal (yang memiliki risiko reaksi merugikan sangat rendah termasuk CIN pada semua zat kontras yang tersedia zaman ini). Perilaku selektif dalam pemilihan zat kontras lebih diperhatikan pada pasien IMA-EST dengan gangguan insufisiensi renal, terutama bagi mereka yang menderita komorbid diabetes mellitus. Dalam kelompok risiko tinggi ini, agen kontras non-ionik osmolal rendah atau iso-osmolal harus digunakan untuk menghindari *outcome* yang buruk.

Freeman dkk merekomendasikan formula sederhana untuk menghitung dosis kontras maksimum (*maximum contrast dose/ MCD*) = 5 x berat badan (kg)/ creatinine (mg/dL). Dosis kontras mewakili prediktor independen yang kuat mengenai perlunya tatalaksana dialisis pasca IKP. (kg)/kreatinin (mg/dL). Kontras dosis mewakili prediktor independen terkuat mengenai perlunya pengobatan dialisis pasca PCI. Kematian selama perawatan di rumah sakit ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang mendapatkan kontras melebihi MCD dibandingkan dengan pasien yang tidak.

Jumlah media kontras idealnya harus dibatasi maksimal 50 ml untuk *diagnostic coronary angiography* (DCA). Dalam beberapa studi di luar ini masih sulit untuk dicapai pada prosedur angiografi rutin sebagai dosis kontras rata-rata (SD) dalam sebuah studi acak pada 1308 pasien elektif (pasien dengan insufisiensi renal terdapat 2% di antaranya) adalah 106 ml.²² Di pusat pendidikan kami sendiri hal ini mampu dicapai di mana dalam prosedur DCA, penggunaan kontras umumnya <50 ml. Pemeriksaan ulang serum creatinine dilakukan hingga hari ke-3 pasca dilakukannya prosedur tindakan yang menggunakan kontras untuk mendeteksi adanya CIN.

KOMPLIKASI PERDARAHAN

Komplikasi pendarahan lebih sering terjadi pada pasien dengan insufisiensi renal dibandingkan pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Komplikasi ini sebagian besar terjadi terkait dengan risiko overdosis obat pada pasien dengan penurunan eGFR; Komplikasi di lokasi *puncture* terjadi disebabkan oleh kondisi vaskular perifer yang memiliki kalsifikasi dan aterosklerosis. Pencegahan komplikasi pendarahan lokal dapat dicapai dengan menggunakan pendekatan *puncture* akses radial dibandingkan pendekatan akses femoral. Hematuria merupakan komplikasi perdarahan yang jarang terjadi dan jarang mengakibatkan keparahan secara klinis. Hal ini terkait dengan penempatan kateter kandung kemih atau penyakit saluran kemih yang mendasarinya.

MAJOR ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENT (MACE)

Major adverse cardiovascular event (MACE) merupakan bagian terbesar dari hasil luaran klinis yang digunakan untuk mengevaluasi luaran klinis pada penelitian uji klinis di bidang kardiovaskular. Kejadian luaran klinis kardiovaskular digunakan sebagai ukuran pengganti dalam menilai keamanan dan efektivitas dari intervensi tertentu. Dalam hal intervensi koroner perkutan primer, kejadian luaran kardiovaskular utama meliputi kejadian aritmia maligna, syok kardiogenik, gagal jantung, dan stroke.

ARITMIA MALIGNA

Aritmia merupakan gangguan irama jantung yang dapat terjadi pada atrial, nodus atrioventrikular atau ventrikular. Beberapa pasien dengan SKA yang telah mengalami infark miokard atau yang telah menjalani operasi jantung mempunyai risiko untuk terjadinya aritmia ventrikular. Aritmia salah satu komplikasi tersering dan penyebab kematian pada pasien dengan infark miokard. Frekuensi aritmia terbesar

terjadi sebelum atau selama IKPP yang menunjukkan bahwa iskemia miokard dan cedera reperfusi yang sedang berlangsung merupakan penentu utama aritmia dan gangguan konduksi. Kejadian fibrilasi ventrikel (VF) sering terjadi dalam 48 jam pertama yang berkaitan dengan instabilitas konduksi listrik akibat adanya disfungsi ventrikel kiri yang berat dan hal ini berhubungan dengan tingkat mortalitas yang tinggi (Tabel 2.2).²⁴

SYOK KARDIOGENIK

Sindrom koroner akut dengan disfungsi ventrikel kiri merupakan penyebab paling umum syok kardiogenik. Waktu rata-rata setelah STEMI untuk terjadinya syok ada dalam kisaran 5-6 jam. Syok kardiogenik adalah keadaan yang menyebabkan terjadinya gangguan perfusi pada organ target, yang disebabkan oleh berkurangnya curah jantung. Syok kardiogenik ditandai dengan hipotensi, bendungan paru dan gangguan jaringan serta perfusi jaringan utama. Mekanisme terjadinya syok kardiogenik sebagian besar terjadi setelah infark miokard masif dan ekstensif atau iskemia miokardial yang menyebabkan gangguan fungsi ventrikel kiri, berkurangnya kontraktilitas sistolik dan menurunnya curah jantung serta tekanan darah arteri. Selain itu akan terjadi kompensasi neurohormonal yang akan mengaktifasi sistem simpatik dan renin angiotensin yang menyebabkan vasokonstriksi sistemik, takikardia dan retensi cairan. Di tingkat seluler akan terjadi gangguan pengiriman oksigen ke sel miosit yang mengganggu produksi adenosin trifosfat. Terjadi pergeseran metabolisme dari aerob ke glikolisis anaerob dengan memproduksi asam laktat yang menyebabkan terjadi peningkatan ion kalsium. Akibat iskemia tersebut akan mengganggu metabolik dan biokimia, yang menyebabkan disfungsi dari diastolik ventrikel kiri sehingga terjadi peningkatan tekanan isian ventrikel kiri. Hal tersebut menyebabkan kongesti pulmonal dan

edema, selain itu juga meningkatkan stres pada dinding jantung dan menyebabkan gangguan perfusi koroner.²⁵

GAGAL JANTUNG

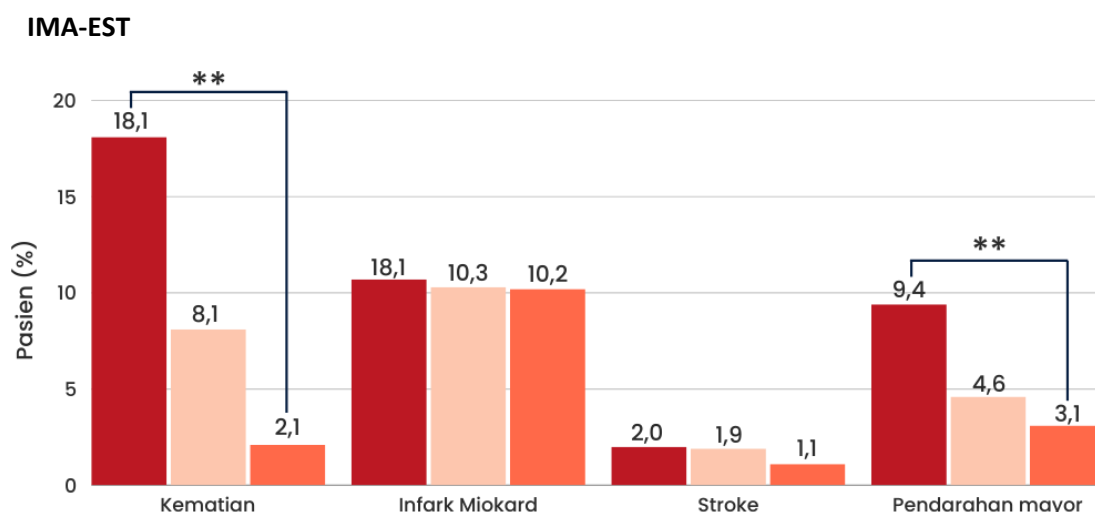
Gagal jantung merupakan penyebab utama morbiditas, mortalitas dan beban biaya kesehatan pada pasien setelah miokard infark. Berdasarkan data dari GRACE, Killip merupakan prediktor untuk kejadian gagal jantung. Angka mortalitas pasien yang dirawat dengan Killip kelas I sebesar 3%, meningkat menjadi 20% pada Killip kelas III.⁶ Studi DeGearce dkk menjelaskan klasifikasi Killip merupakan prediktor independen yang dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas selama perawatan dan 6 bulan pada pasien SKA yang menjalani IKPP.²⁶

Beberapa studi terbaru menunjukkan hasil menurunnya kejadian gagal jantung dengan menggunakan IKPP. Studi di GRACE, pada 13.707 pasien SKA yang dirawat pada tahun 1991-2001, 13% dengan gagal jantung dan 5,6% menderita gagal jantung saat perawatan. Studi Sulo dkk. berdasarkan data dari *Cardiovascular Disease* di Norway, pada 86.771 pasien dengan SKA tahun 2001- 2009 menunjukkan 18,7% pasien

menderita gagal jantung pada saat perawatan dan bervariasi sesuai dengan usia.²⁷

STROKE

Stroke didefinisikan sebagai defisit neurologis fokal baru dengan gejala sisa setelah >24 jam. Stroke menjadi salah satu komplikasi vaskular pertama yang sering ditemui. Kerusakan otak akibat stroke menyebabkan gangguan autonomik dan inflamasi, dan juga biasanya mengakibatkan komplikasi kardiovaskular. Klasifikasi stroke terdiri dari stroke iskemik yang didefinisikan sebagai episode akut dari serebral fokal, spinal atau disfungsi retinal yang disebabkan adanya infark jaringan sistem saraf pusat. Stroke hemoragik didefinisikan sebagai episode akut serebral fokal atau global atau disfungsi spinal yang disebabkan adanya perdarahan intraventrikular subaraknoid. Stroke undertermined didefinisikan sebagai stroke dengan informasi yang tidak mendukung sebagai stroke iskemik maupun hemoragik.²⁸ Pada Penelitian Guptill dkk. dari 5372 pasien STEMI yang menjalani IKPP, angka kejadian stroke sebesar 1,3% dengan hampir 43% stroke terjadi dalam 48 jam setelah IKP.²⁹



Gambar 2 . Outcome perawatan di RS pasien dengan diagnosis infark miokard akut elevasi segmen ST (IMA-EST) dengan kondisi ginjal yang normal, sedang, dan berat berdasarkan data the *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE).³⁰

REKOMENDASI UNTUK PRAKTIK KLINIS

Pasien dengan insufisiensi renal (eGFR < 60 ml/ menit/1,73 m²) mempunyai risiko tinggi mengalami MACE dan mortalitas pada pasien-pasien IMA-EST dan diindikasikan untuk dilakukan revaskularisasi IKP Primer bila memungkinkan. Hidrasi yang adekuat dan dosis kontras yang minimal adalah cara paling efektif untuk mencegah CIN. CrCl dan/atau eGFR harus dihitung untuk setiap pasien yang dirawat di rumah sakit karena IMA-EST. Pasien dengan lanjut usia, wanita, dan pasien dengan berat badan rendah memerlukan perhatian khusus karena terdapat bukti bahwa serum kreatinin yang mendekati normal mungkin berhubungan dengan CrCl/eGFR yang lebih rendah dari yang diharapkan. Pasien dengan insufisiensi renal harus menerima jenis pengobatan yang sama pada kasus IMA-EST (termasuk IKP primer) seperti pasien lainnya, mengingat IMA-EST membutuhkan revaskularisasi segera dan IMA-EST adalah kondisi yang mengancam nyawa. Heparin yang dosisnya disesuaikan dengan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) sebaiknya lebih digunakan dibandingkan antikoagulan lain (peran fondaparinux yang menjanjikan dalam keadaan ini memerlukan evaluasi lebih lanjut).

RINGKASAN

Infark miokard akut elevasi segmen ST (IMA-EST) adalah keadaan dimana terjadi iskemik miokard transmural yang menyebabkan cedera miokard atau nekrosis. Faktor risiko utama terjadinya IMA-EST adalah dislipidemia, diabetes melitus, hipertensi, merokok dan riwayat keluarga dengan penyakit jantung koroner. Penerapan prosedur intervensi koroner perkutan (IKP) primer ke dalam manajemen rutin pasien dengan IMA-EST telah menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam prognosis pasien. Tetapi, terdapat banyak pasien

usia lanjut dan/atau pasien dengan komorbid yang perlu menjalani prosedur invasif ini. Salah satu komorbid yang paling penting adalah insufisiensi renal. Pasien IMA-EST dengan insufisiensi renal biasanya datang dengan lesi aterosklerosis yang lebih luas, termasuk kalsifikasi koroner yang difus, yang merupakan tantangan bagi ahli jantung intervensi terhadap risiko komplikasi periprocedural yang lebih tinggi, risiko restenosis lebih tinggi, kejadian major adverse cardiovascular event (MACE), dan mortalitas pasien. Strategi reperfusi, pemilihan obat-obatan, dan pemilihan agen kontras berkontribusi pada *outcome* MACE dan mortalitas pasien-pasien IMA-EST yang ditatalaksana dengan IKP primer.

DAFTAR PUSTAKA

1. Antman E, Bassand JP, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L, et al. Myocardial infarction redefined - A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(3):959-69.
2. Canto JG, Kiefe CI, Rogers WJ, Peterson ED, Frederick PD, French WJ, et al. Number of Coronary Heart Disease Risk Factors and Mortality in Patients With First Myocardial Infarction [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
3. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 13, *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. Oxford University Press; 2024. p. 55-161.
4. Indrawati L, Tjandrarini DH. Peran Indikator Pelayanan Kesehatan untuk Meningkatkan Nilai Sub Indeks Kesehatan Reproduksi dalam Indeks Pembangunan Kesehatan Masyarakat (IPKM). *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2018 Oct 17;28(2):95-102.
5. Ix JH, Shlipak MG, Liu HH, Schiller NB, Whooley MA. Association between Renal Insufficiency and Inducible Ischemia in Patients with Coronary Artery Disease: The Heart and Soul Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003 Dec;14(12):3233-8.

6. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):974–80.
7. Best PJM, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, et al. The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Apr 3;39(7):1113–9.
8. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Betz Brown J, Smith DH. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
9. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: A community-wide perspective. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006 Mar;47(3):378–84.
10. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of Renal Insufficiency with Treatment and Outcomes after Myocardial Infarction in Elderly Patients Background: Patients with end-stage renal disease are known [Internet]. 2002. Available from: www.annals.org
11. Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou N, Androulakis E, Antoniadis C, Toutouzis K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis: The Role of Inflammation. Vol. 17, *Current Pharmaceutical Design*. 2011.
12. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003 Sep 1;18(9):1731–40.
13. Herzog CA. How to manage the renal patient with coronary heart disease: The agony and the ecstasy of opinion-based medicine. Vol. 14, *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003. p. 2556–72.
14. Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: A collaborative project of the United States renal data system and the national registry of myocardial infarction. *Circulation*. 2007 Oct;116(13):1465–72.
15. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *The Lancet*. 2003 Jan 4;361(9351):13–20.
16. Inrig JK, Patel UD, Briley LP, She L, Gillespie BS, Easton JD, et al. Mortality, kidney disease and cardiac procedures following acute coronary syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008 Mar;23(3):934–40.
17. Asif A, Epstein M. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy. Vol. 44, *American Journal of Kidney Diseases*. 2004. p. 12–24.
18. McCullough PA. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. Vol. 51, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2008. p. 1419–28.
19. Weisbord SD, Hartwig KC, Sonel AF, Fine MJ, Palevsky P. The incidence of clinically significant contrast-induced nephropathy following non-emergent coronary angiography. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2008 Jun 1;71(7):879–85.
20. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, et al. The Renoprotective Effect of Hydration With Sodium Bicarbonate Plus N-Acetylcysteine in Patients Undergoing Emergency Percutaneous Coronary Intervention. The RENO Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 27;49(12):1283–8.
21. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of Contrast Media-Associated Nephropathy Randomized Comparison of 2 Hydration Regimens in 1620 Patients Undergoing Coronary Angioplasty [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
22. Scheller B, Hennen B, Pohl A, Schieffer H, Markwirth T. Acute and subacute stent occlusion: Risk-reduction by ionic contrast media. *Eur Heart J*. 2001;22(5):385–91.
23. Hubbard CR, Blankenship JC, Scott TD, Skelding KA, Berger PB. Emergency Pretreatment for Contrast Allergy Before Direct Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology*. 2008 Dec 1;102(11):1469–72.
24. Gorenek B, Lundqvist CB, Terradellas JB, Camm AJ, Hindricks G, Huber K, et al. Cardiac arrhythmias in acute coronary syndromes: Position paper from the joint EHRA, ACCA, and EAPCI task force. *Europace*. 2014 Oct 1;16(11):1655–73.
25. Ginsberg F, Parrillo JE. Cardiogenic Shock: A Historical Perspective. Vol. 25, *Critical Care Clinics*. 2009. p. 103–14.
26. Degeare VS, Boura JA, Grines LL, O'Neill WW, Grines CL. Predictive Value of the Killip Classification in Patients Undergoing Primary

- Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction.
27. Sulo G, Igland J, Vollset SE, Nygård O, Ebbing M, Sulo E, et al. Heart failure complicating acute myocardial infarction; burden and timing of occurrence: A nation-wide analysis including 86 771 patients from the cardiovascular disease in norway (CVDNOR) project. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jan 1;5(1):1–8.
 28. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke.* 2013;44(7):2064–89.
 29. Guptill JT, Mehta RH, Armstrong PW, Horton J, Laskowitz D, James S, et al. Stroke after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction timing, characteristics, and clinical outcomes. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013 Apr;6(2):176–83.
 30. Widimsky P, Rychlik I. Renal disease and acute coronary syndrome. Vol. 96, *Heart.* 2010. p. 86–92.

Tinjauan Pustaka

Pengaruh Latihan Fisik terhadap Kadar Marker Inflamasi pada Pasien Hipertensi Pulmonal

The Effect of Exercise Training on Inflammatory Marker Levels in Pulmonary Hypertension Patients

Indra Jabbar Aziz¹, Heny Martini¹

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

Diterima 18 Juli 2024; direvisi 7 Agustus 2024; publikasi 25 Oktober 2024

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Indra Jabbar Aziz. Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia – RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia. Jl Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang 65111.

Email: akhmadisna@gmail.com

ABSTRAK

Hipertensi pulmonal (PH) ditandai dengan disfungsi pembuluh darah paru, yang menyebabkan gagal jantung kanan hingga kematian, serta akumulasi sel inflamasi di daerah perivaskular. Inflamasi kronis memainkan peran penting dalam patofisiologi hipertensi pulmonal, marker inflamasi seperti C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) sering kali meningkat pada pasien dengan hipertensi pulmonal. Kondisi akumulasi sel inflamasi memperburuk proses *remodelling* dari pembuluh darah paru dan hipertensi pulmonal. Meskipun pendekatan terapeutik yang ada saat ini untuk hipertensi pulmonal (PH) bertujuan untuk meningkatkan kapasitas fungsional dan hemodinamik, hipertensi pulmonal masih belum dapat disembuhkan namun masih dapat dikontrol. Proses inflamasi memiliki peranan penting dalam progresifitas hipertensi pulmonal. Latihan fisik dapat mengurangi risiko penyakit kronis, dan penelitian terbaru menunjukkan dampak latihan fisik terhadap perbaikan profil marker inflamasi. Tinjauan Pustaka ini bertujuan untuk menggabungkan bukti pengaruh latihan fisik terhadap kadar marker inflamasi pada pasien hipertensi pulmonal

Kata Kunci: Hipertensi Pulmonal; Latihan Fisik; Marker inflamasi; Kapasitas fungsional.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) is characterized by pulmonary vascular dysfunction, which can lead to right heart failure and death, as well as the accumulation of inflammatory cells in the perivascular area. Chronic inflammation plays an important role in the pathophysiology of pulmonary hypertension. Inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) are often elevated in patients with pulmonary hypertension. The accumulation of inflammatory cells accelerates the remodeling process of pulmonary blood vessels and pulmonary hypertension. Despite the current therapeutic approaches for pulmonary hypertension (PH), which aim to improve functional capacity and hemodynamics, pulmonary hypertension remains incurable but remains controllable. Inflammatory processes play a critical role in progressive pulmonary hypertension. Physical exercise can reduce the risk of chronic disease, and recent research has shown that it improves inflammatory marker profiles. This literature review aims to combine evidence on the influence of physical exercise on levels of inflammatory markers in patients with pulmonary hypertension.

Keywords: Pulmonary hypertension; Exercise training; Inflammation marker; Functional capacity.

PENDAHULUAN

Hipertensi pulmonal (HP) ditandai oleh tekanan arteri pulmoner rata-rata (mPAP) yang melebihi 20 mmHg saat istirahat. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengklasifikasikan hipertensi pulmonal menjadi lima kelompok berdasarkan penyebab dan faktor risiko, dengan *Pulmonary Artery Hypertension* (HAP) (Kelompok 1 WHO) memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 50% karena patofisiologinya yang kompleks. Inflamasi perivaskular pulmoner diakui sebagai patofisiologi dasar hipertensi pulmonal di berbagai kelompok hipertensi pulmonal, ditandai dengan akumulasi sel imun dan peningkatan mediator inflamasi di pembuluh darah pulmonal. Inflamasi ini terutama terlokalisasi pada adventisia pembuluh darah pulmonal, dimana fibro-blas menunjukkan fenotipe pro-inflamasi, meningkatkan perekrutan sel imun dan remodeling vaskular. Adventisia juga melepaskan faktor-faktor yang memengaruhi sel vaskular lainnya, hal ini menunjukkan bahwa inflamasi berkontribusi secara signifikan terhadap remodeling arteri pulmonal dan progresifitas hipertensi pulmonal.⁽¹⁾

Inflamasi adalah respons imun yang penting terhadap infeksi atau trauma, ditandai dengan peningkatan mediator inflamasi seperti protein C-reaktif (CRP). Meskipun inflamasi akut diperlukan, inflamasi yang berkepanjangan dapat menyebabkan penyakit kronis dan merupakan prediktor kuat dari kecacatan dan kematian. Pengobatan farmakologis saat ini, seperti statin dan inhibitor enzim pengubah angiotensin (ACE), dapat mengurangi proses inflamasi tetapi tidak dianjurkan untuk penggunaan jangka panjang terhadap inflamasi yang persisten. Intervensi gaya hidup, terutama perubahan dalam pola makan dan aktivitas fisik, menunjukkan potensi dalam mengendalikan inflamasi kronis.⁽²⁾

Latihan fisik merupakan strategi non-farmakologis yang efektif untuk mencegah dan mengobati penyakit kronis. Pedoman Aktivitas Fisik dari Amerika merekomendasikan setidaknya 150 menit latihan aerobik dengan intensitas sedang atau 75 menit dengan intensitas tinggi per minggu, disertai dengan *muscle-strengthening* dua kali seminggu, bagi individu dengan penyakit kronis. Olahraga meningkatkan fungsi imun, mengurangi stres oksidatif, dan meningkatkan efisiensi energi, sehingga menurunkan insiden penyakit inflamasi. Latihan fisik juga memperbaiki regulasi respons imun dengan mendistribusikan ulang sel-sel imun ke jaringan perifer, meningkatkan imuno-kompetensi. Inflamasi kronis, yang terkait dengan penyakit seperti obesitas, diabetes tipe 2, dan kondisi kardiovaskular, dapat dimitigasi melalui aktivitas fisik rutin, yang meningkatkan kesehatan secara keseluruhan dan mengurangi risiko mortalitas.⁽³⁾

Terdapat bukti yang semakin berkembang yang mendukung efek menguntungkan dari latihan fisik terhadap hemodinamik paru dan kapasitas fungsional. Mekanisme pasti bagaimana latihan fisik secara positif meningkatkan fungsi ventrikel kanan (RV), sistem vaskular paru, dan/atau sistem imun pada pasien dengan PH masih belum diketahui. Tujuan dari tinjauan ini adalah untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai pengaruh latihan fisik terhadap hipertensi pulmonal (PH). Pada tinjauan pustaka ini membahas pemahaman yang ada tentang hipertensi pulmonal, fungsi ventrikel kanan (RV), imunologi khususnya inflamasi, serta fisiologi latihan fisik.⁽⁴⁾

TINJAUAN PUSTAKA

Hipertensi Pulmonal

Hipertensi pulmonal ditandai dengan peningkatan tekanan arteri pulmonal rata-rata saat istirahat (mPAP) sebesar 20 mm Hg atau lebih. Simposium Dunia Kelima tentang Hipertensi Pulmonal mengusulkan sistem klasifikasi yang

bertujuan untuk manajemen klinis hipertensi pulmonal dengan mengkategorikan pasien ke dalam lima kelompok yang berbeda. Kelompok-kelompok tersebut adalah sebagai berikut:⁽⁵⁾

- Kelompok 1: Hipertensi pulmonal yang disebabkan oleh penyakit vaskular pulmonal
- Kelompok 2: Hipertensi pulmonal sekunder akibat penyakit jantung kiri
- Kelompok 3: Hipertensi pulmonal yang diakibatkan oleh penyakit paru atau hipoksia
- Kelompok 4: Hipertensi pulmonal yang timbul dari penyakit tromboemboli kronis
- Kelompok 5: Kumpulan heterogen sindrom hipertensi pulmonal yang terkait dengan berbagai gangguan, termasuk anemia hemolitik dan sarkoidosis

Secara teoritis, sistem klasifikasi ini mengindikasikan bahwa pasien dalam setiap kelompok memiliki kesamaan dalam mekanisme patofisiologis, indikator prognostik, dan respons terapeutik. Namun, perlu dicatat bahwa terdapat heterogenitas yang signifikan dalam setiap kelompok, yang berpotensi mempersulit penerapan sistem klasifikasi ini dalam praktik klinis.

Definisi hipertensi pulmonal (PH)

bergantung pada penilaian hemodinamik melalui *Right Heart Catheterization* (RHC), tetapi diagnosis akhir harus mempertimbangkan seluruh konteks klinis dan semua hasil investigasi. PH pre-kapiler dibedakan berdasarkan *Pulmonary Vascular Resistance* (PVR) dan *Pulmonary Artery Wedge Pressure* (PAWP) untuk membedakan peningkatan *Pulmonary Artery Pressure* (PAP) akibat *Pulmonary Vascular Disease* (PVD) dari *Left Heart Disease* (LHD). Batas atas normal PVR adalah 2 Wood units (WU), dan ambang PAWP masih diperdebatkan, dengan 15 mmHg sering digunakan untuk PH pre-kapiler. PH post-kapiler didefinisikan oleh PAP rata-rata (mPAP) >20 mmHg dan PAWP >15 mmHg,

Dengan PVR digunakan untuk membedakan PH post dan pre-kapiler gabungan (CpcPH) dengan PH post-kapiler terisolasi (IpcPH). Beberapa pasien menunjukkan mPAP yang meningkat tetapi PVR dan PAWP rendah, yang disebut 'PH tidak terklasifikasi,' sering dikaitkan dengan kondisi seperti penyakit jantung bawaan/penyakit hati. PH saat berolahraga, yang ditunjukkan oleh kemiringan kurva mPAP/output jantung (CO) >3mmHg/L/menit.⁽⁶⁾

Tabel 1. Definisi Hipertensi Pulmonal Berdasarkan Hemodinamik.⁽⁶⁾

Definisi	Karakteristik Hemodinamik
PH	mPAP >20mmHg
Pre-kapiler PH	mPAP >20mmHg PAWP ≤15mmHg PVR >2 WU
Post-kapiler PH terisolasi	mPAP >20mmHg PAWP>15mmHg PVR ≤ 2 WU
Kombinasi pre dan post kapiler PH	mPAP >20mmHg PAWP>15mmHg PVR > 2 WU
PH terinduksi olah raga	mPAP/CO slope antara istirahat dan olahraga >3mmHg/L/min

Patofisiologi Hipertensi Pulmonal

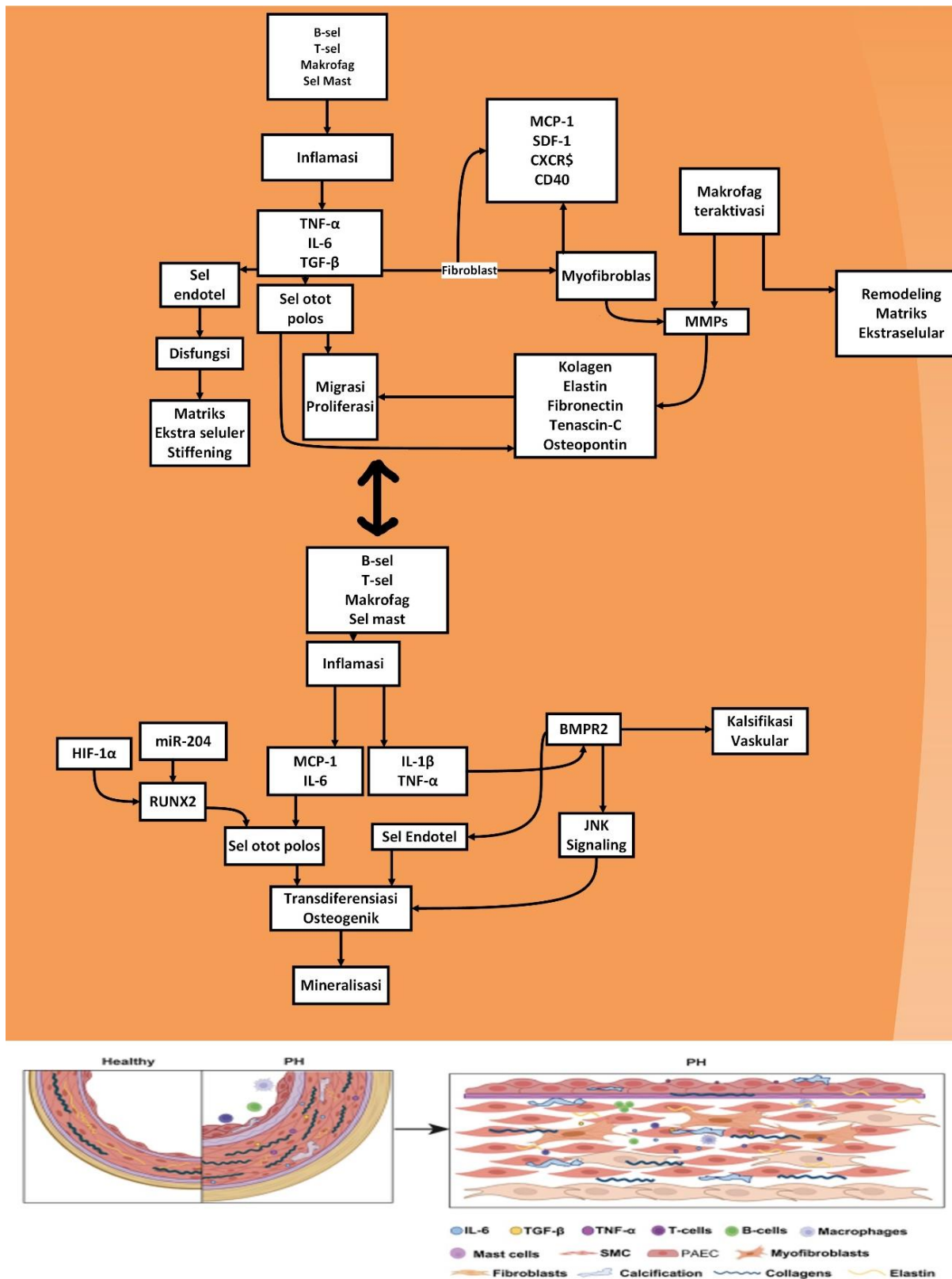
Vaskulatur pulmonal terdiri dari pembuluh darah yang mengangkut darah antara jantung dan paru-paru, memfasilitasi pertukaran gas dimana karbon dioksida dikeluarkan dan oksigen diserap ke dalam darah. Sistem ini memiliki ciri khas resistensi rendah dan komplians tinggi, memungkinkan aliran darah yang efisien dan regulasi tekanan melalui arteri dan arteriol pulmoner. Sirkulasi pulmoner beroperasi secara paralel dengan sirkulasi sistemik, memastikan bahwa darah beroksigen disuplai secara memadai ke jaringan tubuh.⁽⁷⁾

Pulmonary Artery Hypertension (PAH) dapat bersifat idiopatik atau sekunder terhadap berbagai kondisi, kondisi ini ditandai dengan perubahan patologis seperti peningkatan kontraktilitas arteriol pulmoner, disfungsi endotel, remodeling vaskular, dan trombus *in situ*, yang mengakibatkan peningkatan *Pulmonary Vascular Resistance* (PVR), gagal ventrikel kanan, dan kematian. Defek vaskular ini disebabkan oleh gangguan pada tiga jalur sinyal utama: nitrit oksida (NO), prostasiklin (PGI₂), dan endotelin-1 (ET-1), yang mengakibatkan gangguan vasodilatasi serta peningkatan vasokonstriksi dan proliferasi sel.⁽⁸⁾

Inflamasi adalah patofisiologi dasar dalam berbagai kelompok hipertensi pulmonal, termasuk idiopatik, herediter, dan yang terkait dengan penyakit jaringan ikat. Sel endotel arteri pulmonal dan sel inflamasi menghasilkan kemokin dan sitokin, yang menyebabkan terjadinya remodeling vaskular. Sitokin proinflamasi utama seperti

interleukin 6 dan interleukin 1 β mempengaruhi perilaku sel endotel dan sel otot polos. Mutasi BMPR2 dan jalur sinyal yang berkurang berkontribusi pada peningkatan sitokin proinflamasi dan *growth factor*, memperburuk kondisi remodeling pembuluh darah. Tingkat serum kemokin yang meningkat seperti CCL5 dan CCL2 pada pasien dengan Pulmonary Artery Hypertension idiopatik meningkatkan rekrutmen leukosit dan proliferasi sel vaskular. Pada kasus hipertensi pulmonal yang berat menunjukkan peningkatan infiltrasi sel imun di dinding pembuluh darah pulmonal, yang menyebabkan terjadinya vasokonstriksi dan remodeling vaskular.⁽⁹⁾

Studi terkini telah menunjukkan adanya korelasi antara inflamasi perivaskular dan remodeling vaskular pulmoner pada hipertensi pulmonal (PH), dengan patologi inflamasi yang lebih lanjut diketahui pada kasus-kasus mutasi reseptor protein morfogenetik tulang tipe 2 (BMPR2). Bukti dari model eksperimental PH menunjukkan bahwa perubahan imun mendahului remodeling vaskular, mengindikasikan bahwa inflamasi mungkin merupakan faktor penyebab dari penyakit vaskular. Selanjutnya, akumulasi sel-sel inflamasi di sekitar pembuluh darah dan kelebihan sitokin serta kemokin pada pasien PH menekankan pentingnya menjaga keseimbangan antara imunitas dan toleransi, dimana gangguan pada keseimbangan imunitas berpotensi menyebabkan terjadinya inflamasi kronis atau gangguan autoimun.⁽¹⁰⁾



Gambar 1. Diagram Mekanisme Hubungan Mediator Inflamasi dan Kalsifikasi Arteri Pulmonal.⁽¹⁾

Sel vaskular paru dan sel inflamasi merupakan sumber utama kemokin dan sitokin, yang berkontribusi pada remodel-

ing vaskular paru pada *Pulmonary Artery Hypertension* (PAH). Peningkatan ekspresi sitokin seperti IL-1, IL-6, dan faktor per-

tumbuhan seperti fibroblast growth factor-2 (FGF-2) menyebabkan peningkatan kontraktilitas dan proliferasi sel vaskular. Mutasi dan disfungsi dalam jalur sinyal BMP2, yang umum pada PAH, mengakibatkan ekspresi abnormal faktor pertumbuhan dan respons inflamasi, memperburuk kondisi hipertensi pulmonal. IL-6 telah terbukti menginduksi remodeling vaskular paru dan respons hipertensif dalam model eksperimental, sementara TNF-related apoptosis-inducing ligand dan osteoprotegerin terkait dengan apoptosis sel endotel dan proliferasi sel otot polos. Selain itu, faktor penghambat migrasi makrofag dan komponen sistem komplemen seperti C3 memainkan peran penting dalam patogenesis PAH.⁽¹¹⁾

Biomarker Inflamasi pada PH

Biomarker plasma pada *Pulmonary Artery Hypertension* (PAH) mencakup berbagai indikator yang mencerminkan berbagai aspek dari patofisiologi kompleks penyakit ini, termasuk disfungsi jantung, inflamasi, remodeling vaskular, dan kegagalan organ akhir. Biomarker ini menjelaskan tentang mekanisme etiopatogenetik multifaset yang mendasari PAH, seperti disfungsi endotel, stres oksidatif, dan ekspresi gen yang berubah. Inflamasi pada PAH telah terdokumentasi dengan baik, dengan studi yang mengungkapkan infiltrasi sel inflamasi pada lesi pleksiform dan keberadaan sel imun yang mengelilingi lesi pada vaskular paru pada pasien dengan PAH idiopatik. Peran patogenetik potensial dari sistem imun dan inflamasi pada PAH idiopatik juga didukung oleh hubungan antara penyakit autoimun dan PAH, serta seringnya terjadi profil sitokin yang berubah dan autoantibodi terhadap sel endotel pulmonal dalam serum pasien dengan PAH idiopatik.⁽¹²⁾

Salah satu pemeriksaan laboratorium inflamasi yang mudah untuk dilakukan adalah pemeriksaan kadar serum *C-reactive protein* (CRP). CRP adalah protein fase akut yang meningkat secara signifikan sebagai

respons terhadap inflamasi, cedera, dan infeksi, terutama di sintesis melalui biosintesis hepatic yang bergantung pada IL-6. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa CRP memainkan peran aktif dalam proses inflamasi, tidak hanya berfungsi sebagai penanda, namun CRP dapat mengaktifkan jalur komplemen dan berikatan dengan reseptor Fc dari IgG, yang mengarah pada pelepasan sitokin pro-inflamasi. CRP telah terbukti terlokalisasi di berbagai jaringan yang mengalami inflamasi dan berkontribusi pada respons inflamasi, terutama pada kondisi seperti aterosklerosis, infark miokard, dan artritis reumatoid, meskipun beberapa studi menunjukkan bahwa CRP tetap dominan dalam fase cair daripada mengalami deposit pada jaringan.⁽¹³⁾

Patobiologi hipertensi pulmonal (PH) diketahui memiliki komponen inflamasi yang signifikan, dibuktikan dengan akumulasi sel-sel inflamasi perivaskular dan keberadaan jaringan limfoid tersier di arteri pulmonal pasien dengan *Pulmonary Artery Hypertension* idiopatik (PAH). Peningkatan kadar sistemik penanda inflamasi, termasuk *C-reactive Protein* (CRP), telah diamati pada pasien PH, dengan beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara peningkatan tekanan arteri pulmonal dan kadar CRP, terutama pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik. Meskipun CRP telah terbukti memodulasi fungsi sel endotel dengan mengurangi ekspresi sintase oksida nitrat endotel dan meningkatkan pelepasan endotelin-1, hubungan kausal langsung antara CRP dan patogenesis PH belum terbukti secara konklusif. Peran inflamasi dalam PH, termasuk potensi keterlibatan CRP, memberikan perspektif baru untuk memahami dan berpotensi mengobati kondisi ini, meskipun studi lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap hubungan yang tepat antara penanda inflamasi dan patologi PH.⁽⁴⁾

CRP berperan dalam disfungsi endotel, aterosklerosis, dan penyakit kardio-

vaskular, dan telah diakui sebagai prediktor risiko untuk penyakit arteri pulmonal. Dalam patofisiologi hipertensi pulmonal (PH) didapatkan peningkatan kadar CRP dengan CRP menginduksi produksi penanda inflamasi IL-6 dan MCP-1 melalui jalur NF- κ B. Kadar CRP berkorelasi dengan berbagai parameter klinis pada pasien PAH, termasuk tekanan atrium kanan, kelas fungsional NYHA, *6-minute walking test* (6MWT) sehingga CRP berfungsi sebagai prediktor hasil dan respons pengobatan. Pengobatan efektif yang dapat menstabilkan kadar CRP plasma pada pasien PAH telah dikaitkan dengan tingkat kelangsungan hidup yang secara signifikan lebih baik, penurunan kelas fungsional NYHA, dan peningkatan indeks jantung. Sehingga CRP telah muncul sebagai biomarker yang menjanjikan untuk PAH.⁽¹⁴⁾

Chronic Thromboembolism Pulmonary Hypertension (CTEPH) memiliki kom-

ponen inflamasi, dibuktikan dengan peningkatan kadar berbagai penanda inflamasi, termasuk *C-Reactive Protein* (CRP), interleukin, dan matriks metaloproteinase, pada pasien CTEPH dibandingkan dengan kontrol sehat. Sampel bedah dari prosedur endarterektomi pulmonal (PEA) telah mengungkapkan keberadaan sel-sel inflamasi, dengan korelasi yang antara penanda inflamasi spesifik dan akumulasi sel. Analisis prospektif telah menunjukkan peningkatan signifikan pada beberapa protein inflamasi pada pasien CTEPH, dengan beberapa penanda berkorelasi dengan parameter klinis seperti kapasitas latihan, fungsi jantung, dan resistensi vaskular pulmonal. Sifat inflamasi CTEPH lebih lanjut didukung oleh penurunan penanda inflamasi, seperti CRP dan faktor nekrosis tumor- α , setelah PEA, menunjukkan potensi peran terapi anti-inflamasi dalam pengelolaan CTEPH.⁽¹⁵⁾

Tabel 2. Rekomendasi Intensitas Olah Raga Berdasarkan Klasifikasi Resiko PJB.⁽¹⁷⁾

Klasifikasi Resiko	Fungsi Ventrikel	Aorta	Obstruksi Outflow Tract	Hipertensi Pulmonal	Fungsi Katup	Aritmia	Rekomendasi Intensitas Olah raga
Resiko Rendah	Normal atau disfungsi ringan	Tidak ada koartasio atau dilatasi	Minimal atau tidak ada	Tidak ada	Regurgitasi atau Stenosis ringan	Tidak ada riwayat Aritmia	Intensitas sedang - berat latihan fisik aerobik dan resisten
Resiko Sedang	Disfungsi Sedang	Koarktasio atau dilatasi ringan	Ringan	Ringan	Regurgitasi atau Stenosis Sedang	Riwayat Aritmia Ringan	Intensitas Ringan - Sedang latihan fisik aerobik dan resisten
Resiko Tinggi	Disfungsi Berat	Koarktasio atau dilatasi sedang-berat	Sedang-Berat	Sedang Berat	Regurgitasi atau Stenosis Berat	Riwayat Aritmia maligna	Intensitas Ringan latihan fisik aerobik dan resisten

Latihan Fisik dan Biomarker Inflamasi pada Pasien PH

Perhimpunan Kardiovaskular Kanada dan organisasi jantung utama lainnya telah mengakui pentingnya resep latihan yang diindividualisasi bagi pasien dengan penyakit jantung bawaan (PJB), dengan menekankan kebutuhan akan pembaruan rutin dan konseling profesional. Perlu dilakukan stratifikasi resiko pasien PJB sebelum dilakukan peresapan latihan fisik

(Tabel 2). Meskipun berbagai perhimpunan ahli telah memberikan panduan untuk partisipasi olahraga pada pasien PJB, didapatkan keterbatasan yang disebabkan oleh sedikitnya data ilmiah, sehingga menyulitkan perumusan rekomendasi latihan yang tepat. Rekomendasi terkini untuk orang dewasa dengan PJB umumnya sejalan dengan rekomendasi untuk populasi umum, kombinasi aktivitas aerobik intensitas sedang hingga tinggi dan latihan penguatan

otot, dengan beberapa bukti mendukung potensi manfaat latihan interval pada subkelompok PJB tertentu. Yang penting, resep latihan untuk pasien PJB harus disesuaikan dengan faktor-faktor individual di luar jenis PJB dan reparasi bedah, termasuk keterbatasan fisik, fungsi jantung, risiko aritmia, dan preferensi pribadi.⁽¹⁶⁾

Bagian ini menjelaskan manfaat latihan fisik dan memberikan panduan tentang merancang program latihan yang sesuai untuk remaja dan dewasa dengan CHD, dengan mempertimbangkan jenis CHD tertentu dan karakteristik klinis yang dapat meningkatkan resiko latihan fisik pada pasien dengan penyakit jantung bawaan. Banyak studi secara konsisten menunjukkan bahwa latihan fisik meningkatkan kebugaran kardiorespirasi (CRF), dengan peningkatan rata-rata VO₂ puncak sebesar 8% setelah intervensi latihan fisik. Adaptasi perifer, seperti peningkatan fungsi ergoreseptor otot dan perbaikan fungsi endotel vaskular, memainkan peran signifikan dalam peningkatan CRF ini, menunjukkan bahwa latihan fisik berkala yang menargetkan adaptasi perifer mungkin sangat bermanfaat.⁽¹⁷⁾

Efek anti-inflamasi jangka panjang dari olahraga dan aktivitas fisik berkaitan dengan penurunan jumlah jaringan adiposa. Pada obesitas didapatkan kondisi *low grade inflammation*, kondisi ini disebabkan oleh jaringan adiposa yang menginduksi produksi mediator inflamasi seperti IL-6 dan TNF α . Pada beberapa studi diketahui bahwa mediator inflamasi diekspresikan secara berlebihan pada individu yang obesitas jika dibandingkan dengan mereka yang memiliki berat badan normal. Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis yang melibatkan 4815 individu dari 117 studi menunjukkan bahwa olahraga menyebabkan penurunan jaringan adiposa yang lebih besar dibandingkan dengan diet hipokalori, meskipun tidak ada perubahan signifikan dalam berat badan keseluruhan.⁽¹⁸⁾

Latihan Fisik memberikan efek menguntungkan secara sistemik melalui berbagai jalur sinyal memodulasi stres

oksidatif dan inflamasi pada fungsi otot rangka dan vaskular. Olahraga telah terbukti meningkatkan respons antioksidan, pada pasien lanjut usia yang terlatih seumur hidup menunjukkan peningkatan ekspresi katalase dalam biopsi otot dan peningkatan aktivitas SOD dan glutathion peroksidase darah dibandingkan dengan pasien. Selain itu, sebuah meta-analisis terbaru dari uji coba terkontrol acak didapatkan bahwa latihan fisik menghasilkan penurunan konsentrasi sistemik penanda inflamasi (IL-6, TNF- α , dan CRP) pada subjek paruh baya dan lanjut usia, sehingga hal ini menekankan efek anti-inflamasi dari aktivitas fisik.⁽¹⁹⁾

Efek olahraga terhadap *C-reactive protein* (CRP) telah menjadi perhatian ilmiah, dengan tinjauan sistematis dan meta-analisis tahun 2016 dari 83 uji coba terkontrol acak menunjukkan bahwa olahraga yang dilakukan selama lebih dari dua minggu dapat menurunkan kadar CRP, terutama ketika disertai dengan penurunan indeks massa tubuh dan massa lemak. Sebuah meta-analisis tahun 2019 mengonfirmasi temuan ini pada orang dewasa dan lanjut usia, dan hasil serupa diamati pada penderita penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus tipe 2. Mekanisme pasti bagaimana olahraga mempengaruhi kadar CRP masih belum jelas.⁽¹⁸⁾

Latihan Fisik Aerobik

Resep latihan fisik untuk pasien dengan penyakit jantung bawaan (PJB) mengikuti prinsip *Frequency, Intensity, Time, and Type of exercise* (FITT-VP), dengan intensitas menjadi mediator utama peningkatan VO₂ puncak. Meskipun ambang intensitas belum jelas pada pasien PJB, sebagian besar studi meresepkan intensitas ET aerobik antara 60-80% dari detak jantung maksimum (HRmax), dengan evaluasi nilai persepsi usaha (RPE) menjadi alat pemantauan yang lebih berguna karena potensi respons detak jantung yang abnormal pada beberapa pasien. *High-Intensity Interval Training* (HIIT) telah menunjukkan hasil yang menjanjikan pada

pasien PJB, dengan studi yang menunjukkan perbaikan dalam berbagai parameter kardiovaskular, tetapi harus diterapkan dengan hati-hati dan hanya setelah periode

latihan fisik intensitas rendah hingga sedang. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menetapkan keamanan dan efikasi HIIT di berbagai kelompok PJB, dengan rekomendasi saat ini menyarankan rasio aktif:istirahat 1:2 menjadi 2:1 sesuai toleransi.⁽¹⁷⁾

Latihan Fisik Resisten

Disfungsi otot rangka sering terjadi pada berbagai kelompok penyakit jantung bawaan (PJB), dengan latihan resistensi (LR) 1RM :muncul sebagai modalitas paling efektif untuk mengatasi masalah ini. Meskipun ada kekhawatiran mengenai peningkatan afterload, LR telah terbukti aman dan efektif pada pasien jantung, serta berpotensi menghasilkan respons hemodinamik yang lebih rendah

dibandingkan dengan latihan aerobik pada intensitas yang sama. LR telah menunjukkan efek positif pada kebugaran kardiorespirasi, kualitas hidup, fungsi jantung, dan sifat otot rangka pada pasien dengan gagal jantung, dengan sebuah studi yang mencatat peningkatan massa otot, output jantung, dan kapasitas latihan pada orang dewasa dengan sirkulasi Fontan setelah program LR intensitas tinggi. Untuk mengoptimalkan hasil, program LR harus mencakup kelompok otot fungsional utama, fokus pada anggota tubuh bagian bawah pada pasien dengan sirkulasi tipe Fontan, dimulai pada intensitas rendah dengan peningkatan progresif, dan menyertakan periode istirahat yang cukup antara set untuk memungkinkan pemulihan kardiovaskular.⁽¹⁷⁾ Peresepan latihan aerobik maupun resisten dapat disesuaikan dengan stratifikasi resiko pasien PJB (Tabel 3).

Tabel 3. Rekomendasi Peresepan Latihan Fisik Aerobik dan Resisten Berdasarkan Klasifikasi Resiko.⁽¹⁷⁾

Jenis Latihan	Klasifikasi Resiko	Intensitas/Beban Volum Relatif (Latihan Resisten)	Frekuensi	Durasi (Latihan Aerobik/ Jumlah Set Latihan) (Latihan Resisten)
Latihan Aerobik	Ringan	40-84% HRR or 55-89% HRmax 11-16 RPE	3-5 hari/minggu	Mulai selama 5-10 menit dan dinaikkan hingga 30-60 menit dalam batas toleransi
	Sedang	20-59% HRR or 40-69% HRmax 8-13 RPE		Atau Latihan dengan interval dapat dilakukan. Dilakukan saat dengan rasio aktivitas:istirahat 1:2 dengan ditingkatkan hingga 2:1
	Berat	20-39% HRR or 40-54% HRmax 8-10 RPE		Mulai dengan 1 set dengan ditingkatkan hingga 3 set. Olah raga pertama disarankan dengan pengawasan untuk mendapatkan instruksi cara mengangkat yang baik
Latihan Resisten	Ringan	50-79% 1RM 1-3 sets, 8-10 repetisi ≥1 menit istirahat antara setiap set	≥2 hari/minggu	
	Sedang	30-69% 1RM 1-3 sets, 10-12 repetisi ≥1 menit istirahat antara setiap set		
	Berat	30-49% 1RM 1-3 sets, 12-15 repetisi ≥2 menit istirahat antara setiap set		

Singkatan : HRR : *Haert Rate Recovery*; HRmax : *Heart Rate maximal*; RPE : *Rating of Perceived Exertion*; 1RM : *1-Repetition Maximum*

PEMBAHASAN

Inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan dan progresi hipertensi pulmonal. Proses inflamasi ini

ditandai dengan peningkatan kadar berbagai marker inflamasi, seperti:

- C-reactive protein (CRP)
- Interleukin-6 (IL-6)
- Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-α)

- Interleukin-1 beta (IL-1 β)
- Interleukin-8 (IL-8)

Marker-marker inflamasi ini tidak hanya berperan sebagai indikator proses penyakit, tetapi juga berkontribusi langsung terhadap patogenesis hipertensi pulmonal melalui berbagai mekanisme, termasuk induksi disfungsi endotel, proliferasi sel otot polos vaskular, dan fibrosis.⁽²⁰⁾

Latihan Fisik sebagai Intervensi pada Hipertensi pulmonal

Pedoman ESC/ERS untuk Diagnosis dan Pengobatan Hipertensi Pulmonal 2015 merekomendasikan latihan fisik yang diawasi untuk mengatasi deconditioning fisik pada pasien PAH, berdasarkan uji coba terkontrol secara acak (RCT) yang menunjukkan peningkatan kapasitas latihan, aktivitas fisik, dan kelelahan. Meskipun temuan ini menjanjikan, sebagian besar studi tentang efektivitas latihan fisik berskala kecil, dan efek samping yang dilaporkan termasuk sinkop, presinkop, dan takikardia supraventrikular. Studi pada hewan telah menunjukkan potensi efek negatif, seperti infiltrasi sel inflamasi dan remodeling arteri pulmonal, yang menunjukkan perlunya penelitian lebih lanjut tentang dampak jangka panjang. Pedoman ini menekankan pemantauan ketat tanda-tanda vital selama latihan fisik di fasilitas yang berpengalaman, terutama untuk pasien yang stabil secara hemodinamik.⁽²¹⁾

Latihan fisik telah lama diketahui memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk pada pasien dengan penyakit kardiopulmonal. Pada hipertensi pulmonal, latihan fisik dapat memberikan beberapa efek positif, antara lain:⁽²²⁾

- Peningkatan kapasitas fungsional
- Perbaikan kualitas hidup
- Peningkatan fungsi paru
- Penurunan tekanan arteri pulmonal

Beberapa jenis latihan fisik yang sering diteliti pada pasien hipertensi pulmonal meliputi:

- Latihan aerobik
- Latihan resistensi

- Latihan kombinasi (aerobik dan resistensi)
- Latihan pernapasan
- Latihan sirkuit

Aktivitas fisik secara teratur diakui secara luas sebagai faktor pelindung terhadap penyakit kronis, yang mendorong berbagai organisasi kesehatan internasional untuk menerbitkan rekomendasi latihan bagi orang dewasa dan lansia. Pada tahun 2009, Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of PH memasukkan aktivitas fisik dalam pedoman terapi dengan merekomendasikan gaya hidup aktif dengan batasan gejala pada saat aktivitas untuk menghindari aktivitas berlebihan. Penelitian selanjutnya, terutama studi oleh Mereles et al., menunjukkan bahwa latihan fisik adalah intervensi yang menjanjikan sebagai tambahan terapi medis bagi pasien dengan hipertensi pulmonal (PH). Pada studi tersebut menunjukkan peningkatan kapasitas latihan, kapasitas fungsional, dan kualitas hidup. Beberapa uji coba terkontrol secara acak dan tinjauan sistematis sejak itu telah menguatkan temuan ini, mengungkapkan peningkatan signifikan dalam jarak berjalan 6 menit (6MWD) dan puncak VO₂, dengan perbaikan paling substansial diamati dalam program pelatihan multimodal yang menggabungkan latihan aerobik, resistensi, dan pernapasan. Meskipun kekhawatiran tentang potensi efek negatif latihan pada fungsi ventrikel kanan pada pasien PH telah muncul, bukti saat ini menunjukkan bahwa perubahan yang disebabkan oleh latihan bersifat sementara, dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan dampak jangka panjang dari latihan fisik teratur pada fungsi ventrikel kanan dalam populasi ini.⁽⁴⁾

Pengaruh Latihan Fisik terhadap Marker Inflamasi

Berbagai studi telah menyelidiki efek latihan fisik terhadap marker inflamasi pada pasien dengan hipertensi pulmonal dan kondisi terkait. Berikut adalah ringkasan temuan utama dari beberapa penelitian:

CRP merupakan salah satu marker inflamasi yang paling banyak diteliti. Sebuah meta-analisis yang melibatkan pasien dengan penyakit ginjal kronis menunjukkan bahwa intervensi latihan fisik secara signifikan menurunkan kadar CRP (SMD: -0.23 ; 95% CI: -0.39 to -0.06). Meskipun studi ini tidak spesifik pada hipertensi pulmonal, temuan ini relevan mengingat adanya keterkaitan antara penyakit ginjal kronis dan hipertensi pulmonal.⁽²²⁾

Beberapa studi juga menyelidiki efek latihan fisik terhadap marker inflamasi lainnya, seperti IL-1 β dan IL-8. Pada pasien dengan hipertensi pulmonal idiopatik, terapi nitrit oksida inhalasi (iNO) yang dikombinasikan dengan terapi standar menunjukkan penurunan signifikan kadar IL-1 β dan IL-8. Meskipun studi ini tidak secara langsung meneliti efek latihan fisik, temuan ini menunjukkan potensi intervensi non-farmakologis dalam memodulasi respon inflamasi pada hipertensi pulmonal.

Latihan fisik akut maupun kronis mempengaruhi inflamasi sistemik dan lokal, dengan bukti terbaru menunjukkan bahwa bahkan satu sesi latihan dapat memicu respons imun pada pasien dengan *Pulmonary Artery Hypertension* idiopatik (PAH). Meskipun hubungan langsung antara efek anti-inflamasi dari latihan fisik dan manfaat terapeutiknya pada PAH belum terbukti secara konklusif, data eksperimental menunjukkan bahwa latihan fisik secara teratur menurunkan fosfodiesterase-5 di paru-paru tikus dengan hipertensi pulmonal yang diinduksi oleh hipoksia. Studi yang berfokus pada penyakit kardiovaskular, metabolik, dan pulmonal telah menunjukkan bahwa aktivitas fisik secara teratur mengurangi kadar berbagai sitokin proinflamasi, dengan penelitian longitudinal menunjukkan bahwa latihan fisik mengakibatkan penurunan kadar *C-reactive Protein* (CRP) sistemik dan faktor nekrosis tumor-alfa (TNF- α) pada pasien dengan inflamasi kronis tingkat rendah. Efek anti-inflamasi dari latihan fisik diperkirakan dimediasi oleh pelepasan myokine dari otot yang berkontraksi dan aktivasi sumbu hipotalamus-

hipofisis-adrenal, yang mengarah pada peningkatan sekresi kortisol dan katekolamin, yang secara kolektif berkontribusi pada penurunan regulasi sitokin proinflamasi.⁽⁴⁾

Mekanisme Potensial

Efek anti-inflamasi dari latihan fisik pada pasien hipertensi pulmonal dapat dimediasi oleh beberapa mekanisme:

- **Penurunan stres oksidatif:** Penelitian menunjukkan bahwa latihan fisik memicu pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS), yang meskipun berpotensi menyebabkan kerusakan oksidatif, juga meningkatkan pertahanan antioksidan, mendukung teori hormesis bahwa dosis rendah dari agen berbahaya dapat memiliki efek adaptif yang menguntungkan. Akibatnya, latihan fisik secara teratur tampaknya meningkatkan kapasitas antioksidan dan memperbaiki keseimbangan redoks, meskipun manfaat spesifik bagi pasien dengan *Pulmonary Artery Hypertension* (PAH) masih belum jelas.⁽⁴⁾
- **Modulasi sistem imun:** Latihan fisik dapat memodulasi fungsi sel-sel imun, termasuk peningkatan produksi sitokin anti-inflamasi dan penurunan produksi sitokin proinflamasi.
- **Perbaikan fungsi endotel:** Latihan fisik dapat meningkatkan produksi nitrit oksida dan memperbaiki fungsi endotel, yang berperan penting dalam regulasi tekanan arteri pulmonal.
- **Peningkatan sensitivitas insulin:** Latihan fisik dapat meningkatkan sensitivitas insulin, yang pada gilirannya dapat mengurangi inflamasi sistemik.
- **Penurunan massa lemak tubuh:** Latihan fisik dapat membantu mengurangi massa lemak tubuh, terutama

ma lemak visceral yang merupakan sumber sitokin pro-inflamasi.

Implikasi Klinis

Temuan-temuan ini memiliki beberapa implikasi klinis penting:

- **Latihan fisik sebagai terapi adjuvan:** Latihan fisik dapat dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan dalam manajemen hipertensi pulmonal, terutama untuk mengurangi inflamasi sistemik dan memperbaiki kapasitas fungsional.
- **Personalisasi program latihan:** Jenis, intensitas, dan durasi latihan fisik perlu disesuaikan dengan kondisi individual pasien untuk memaksimalkan manfaat dan meminimalkan risiko.
- **Monitoring marker inflamasi:** Pengukuran marker inflamasi secara berkala dapat membantu dalam menilai efektivitas program latihan fisik dan menyesuaikan intervensi sesuai kebutuhan.
- **Kombinasi dengan terapi farmakologis:** Efek anti-inflamasi latihan fisik dapat bersinergi dengan terapi farmakologis dalam mengelola hipertensi pulmonal.

RINGKASAN

Hipertensi pulmonal merupakan kondisi serius yang ditandai dengan peningkatan tekanan arteri pulmonal, dimana inflamasi memainkan peran kunci dalam patofisiologinya, yang ditunjukkan oleh peningkatan berbagai marker inflamasi seperti CRP, IL-6, dan TNF- α . Latihan fisik telah terbukti memiliki efek anti-inflamasi yang signifikan, berpotensi menurunkan kadar marker inflamasi dan memperbaiki kapasitas fungsional pada pasien dengan hipertensi pulmonal, meskipun

mekanisme pastinya masih perlu diteliti lebih lanjut. Penggunaan latihan fisik sebagai intervensi non-farmakologis dalam manajemen hipertensi pulmonal menunjukkan hasil yang menjanjikan, namun perlu disesuaikan secara individual dan dikombinasikan dengan terapi farmakologis untuk hasil yang optimal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Liu SF, Nambiar Veetil N, Li Q, Kucherenko MM, Knosalla C, Kuebler WM. Pulmonary hypertension: Linking inflammation and pulmonary arterial stiffening. *Front Immunol.* 2022;13(October):1-18.
2. Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta.* 2010;411(11-12):785-93.
3. Sche L, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Elsevier [Internet].* 2020;(January). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165823>
4. Richter MJ, Grimminger J, Krüger B, Ghofrani HA, Mooren FC, Gall H, et al. Effects of exercise training on pulmonary hemodynamics, functional capacity and inflammation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2017;7(1):20-37.
5. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. State of the Art Review: Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ [Internet].* 2018 [cited 2024 Jun 24];360. Available from: [/pmc/articles/PMC6889979/](https://pmc/articles/PMC6889979/)
6. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2022;00:1-114.
7. Oldroyd SH, Manek G, Bhardwaj A. Pulmonary Hypertension. *StatPearls [Internet].* 2024 May 1 [cited 2024 Jul 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482463/>
8. Lan N, Massam B, Kulkarni S, Lang C. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Diseases.* 2018;6(2):38.
9. Bousseau S, Sobrano Fais R, Gu S, Frump A, Lahm T. Pathophysiology and new advances

- in pulmonary hypertension. *BMJ Med.* 2023;2(1):e000137.
10. Zhao H, Song J, Li X, Xia Z, Wang Q, Fu J, et al. The role of immune cells and inflammation in pulmonary hypertension: mechanisms and implications. *Front Immunol.* 2024;15(March):1–9.
 11. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res [Internet].* 2014 Jun 20 [cited 2024 Jul 5];115(1):165–75. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.113.301141>
 12. Pezzuto B, Badagliacca R, Poscia R, Ghio S, D'Alto M, Vitulo P, et al. Circulating biomarkers in pulmonary arterial hypertension: Update and future direction. *J Hear Lung Transplant [Internet].* 2015;34(3):282–305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2014.12.005>
 13. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9(APR):1–11.
 14. Santos-Gomes J, Gandra I, Adão R, Perros F, Brás-Silva C. An Overview of Circulating Pulmonary Arterial Hypertension Biomarkers. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9(July):1–26.
 15. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev [Internet].* 2017;26(143):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0112-2016>
 16. Chaix MA, Marcotte F, Dore A, Mongeon FP, Mondésert B, Mercier LA, et al. Risks and Benefits of Exercise Training in Adults With Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol [Internet].* 2016;32(4):459–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.12.007>
 17. Tran D, Maiorana A, Ayer J, Lubans DR, Davis GM, Celermajer DS, et al. Recommendations for exercise in adolescents and adults with congenital heart disease. *Prog Cardiovasc Dis [Internet].* 2020;63(3):350–66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.002>
 18. Metsios GS, Moe RH, Kitas GD. Exercise and inflammation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(2).
 19. El Assar M, Álvarez-Bustos A, Sosa P, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15).
 20. Muttaqien F, Yulvina Y, Sari RN, Syarif F, Wahyudati S, Sofia SN, et al. Pengaruh Latihan Sirkuit Terhadap Biomarker Inflamasi, Kapasitas Fungsional, Fungsi Paru, dan Kualitas Hidup Pasien Gagal Jantung Kronik. *Medica Hosp J Clin Med.* 2019;6(1):48–53.
 21. Fukuda K, Date H, Doi S, Fukumoto Y, Fukushima N, Hatano M, et al. Guidelines for the treatment of pulmonary hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J.* 2019;83(4):842–945.
 22. Baião VM, Cunha VA, Duarte MP, Andrade FP, Ferreira AP, Nóbrega OT, et al. Effects of Exercise on Inflammatory Markers in Individuals with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolites.* 2023;13(7).

Laporan Kasus

Sindroma Lisis Tumor pada Leukemia Limfoblastik Akut L2

L2 Acute Lymphoblastic Leukemia With Tumor Lysis Syndrome

Hambiah Hari Oki¹, Dian Sukma Hanggara¹, Hani Susianti¹, A. Susanto Nugroho²¹ Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang² SMF Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar /Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang

Diterima 1 Agustus 2024; direvisi 1 September 2024; publikasi 25 Oktober 2024

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Hambiah Hari Oki. Departemen Patologi Klinik. RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia. Jl Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang 65111.

Email:

hambiah.hari@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Sindroma lisis tumor adalah sekumpulan gejala metabolik akibat terlepasnya substansi intraselular kedalam sirkulasi darah. Kriteria Cairo dan Bishop digunakan untuk menegakkan sindroma lisis tumor. Pasien dengan keganasan hematologis seperti leukemia akut sering mengalami sindroma lisis tumor, begitu juga dengan komplikasi infeksi. Evaluasi sindroma lisis tumor, khususnya mengetahui parameter laboratorium yang dapat digunakan serta komplikasi yang dapat muncul seperti infeksi merupakan hal yang penting untuk dipahami.

Laporan Kasus: Anak laki-laki berusia 2 tahun menjalani pengobatan kemoterapi rumatan untuk LLA L2 yang di diagnosa sejak kurang lebih 1 tahun lalu. Pasien datang tanpa keluhan, namun mengalami perburukan kondisi seiring berjalannya kemoterapi. Diapatkan imbalance elektrolit serta gejala klinis yang sesuai dengan gambaran sindroma lisis tumor. Pada saat perawatan pasien juga menderita pneumonia, infeksi saluran cerna serta sepsis (skor PELOD 15).

Kesimpulan dan Saran: Pasien mengalami sindroma lisis tumor saat sedang menjalani proses kemoterapi rumatan. Meskipun pasien datang tanpa keluhan, namun terdapat hiperurisemia dan peningkatan kreatinin yang mungkin dapat dipertimbangkan sebelum inisiasi kemoterapi. Sepsis pada pasien ini mungkin disebabkan oleh bakteri pada saluran cerna mengingat neutropenia berat yang dialami.

Kata Kunci: Sindroma lisis tumor; leukemia limfoblastik akut.

ABSTRACT

Background: Tumor lysis syndrome is metabolic abnormalities due to accumulation of intracellular contents in systemic circulation. Cairo and Bishop criteria is used to diagnosing it. Patient with hematological malignancies such as acute leukemia is more prone to this syndrome, and also infection that comes with it. Evaluating tumor lysis syndrome, especially knowing which laboratory parameters used and probable complication are crucial.

Case Report: Two years old boy undergone maintenance chemotherapy for his ALL L2 that has been diagnosed one year ago. Patient has no complaint at admission, but went to worsened condition as the chemotherapy was given. Electrolyte imbalances and clinical manifestations depicting tumor lysis syndrome was found. Patient also experiencing pneumonia, gastrointestinal tract infection and sepsis (PELOD score 15).

Conclusion and Suggestion: Patient experiencing tumor lysis syndrome when he was going through maintenance chemotherapy. Even though he was admitted without any major complaints, but hyperuricemia and elevated creatinine at the time of admission should be considered before initiating chemotherapy. Sepsis in this patient might be cause by bacterial infection of the gastrointestinal tract due to his severe neutropenia condition.

Keywords: Tumor lysis syndrome, acute lymphoblastic leukemia

PENDAHULUAN

Sindroma lisis tumor merupakan sekumpulan gejala metabolik yang muncul akibat terlepasnya substansi intraselular ke dalam sirkulasi sistemik. Akumulasi substansi seperti asam nukleat, protein, elektrolit (fosfor, kalium) menyebabkan gangguan multiorgan seperti gagal ginjal akut (GGA), aritmia, kejang hingga kematian.¹ Sindroma lisis tumor merupakan kegawatan yang sering terjadi pada anak-anak dengan keganasan hematologis seperti limfoma non-hodgkin dan leukemia akut. Sindroma ini umumnya muncul pada saat pemberian kemoterapi. Kriteria Cairo dan Bishop digunakan untuk menegakkan sindroma lisis tumor. Kriteria ini terbagi dua kriteria, laboratorium dan klinis. Dua atau lebih kelainan laboratorium: hiperuritemia, hiperfosfatemia, hipokalsemia, hiperkalemia dengan peningkatan kreatinin atau gejala seperti: kejang, aritmia hingga kematian dibutuhkan dalam penegakkan sindroma lisis tumor.^{2,3}

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) merupakan keganasan hematologis yang paling sering ditemukan pada anak-anak (75-80% kejadian leukemia pada anak). Usia 2-5 tahun merupakan puncak insidensi LLA. Seiring berkembangnya pengetahuan medis, LLA memiliki angka kesembuhan yang tinggi jika dibandingkan dengan keganasan hematologis anak yang lain bahkan hingga 89%.⁴ Infeksi sering menjadi komplikasi pada pasien dengan keganasan hematologis, khususnya yang sedang menjalani kemoterapi. *Chemo-therapy-induced neutropenia* sering dikaitkan dengan peningkatan mortalitas, sehingga respon terapi yang diberikan terhadap peningkatan neutrofil merupakan salah satu

parameter yang digunakan dalam evaluasi. Pada sebuah studi disebutkan insidensi terjadinya komplikasi infeksi pada LLA dapat mencapai 73%.⁵

Evaluasi terhadap sindroma lisis tumor merupakan hal yang penting untuk diketahui, khususnya pada keganasan hematologis akut seperti LLA L2. Kerentanan terhadap infeksi juga perlu diperhatikan sehingga tindakan preventif dapat diterapkan lebih optimal, misalnya dengan pemberian antibiotik profilaksis. Pemeriksaan laboratorium memiliki peran yang penting dalam evaluasi sindroma lisis tumor serta komplikasi yang dapat muncul, dari pemeriksaan elektrolit serum, fungsi ginjal, hingga menunjang diagnosis infeksi khususnya pada pasien dengan resiko yang lebih tinggi untuk mengalami sindroma lisis tumor.

KASUS

Seorang anak laki-laki berusia 2 tahun dirawat di bangsal ilmu kesehatan anak Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang sejak bulan 5 Februari 2021 untuk menjalani kemoterapi. Pasien terdiagnosa leukemia limfoblastik akut L2 sejak bulan Maret 2020 dan menjalani pengobatan kemoterapi sesuai Protokol Nasional LLA 2018. Pada episode perawatan kali ini, pasien tidak memiliki keluhan seperti demam, mual, muntah, perdarahan gusi, hidung maupun memar pada badan. Orangtua pasien hanya mengeluhkan adanya benjolan pada bagian bawah telinga kiri dan kanan yang muncul sejak 4 hari sebelum masuk Rumah Sakit. Pasien memiliki riwayat imunisasi dasar lengkap dan tidak memiliki riwayat gangguan tumbuh kembang.

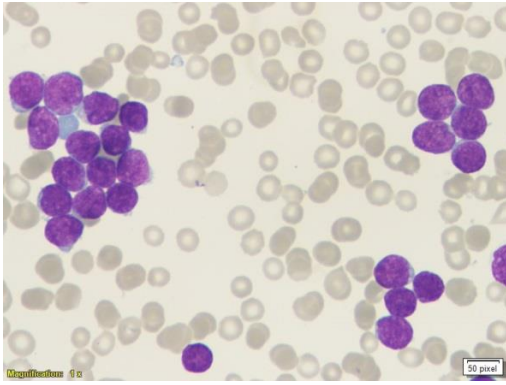
Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Aspirasi Sumsum Tulang

Aspirasi Sumsum Tulang	Hasil (2020)
Selularitas	Hiperseluler
Rasio M:E	1:1
Eritropoiesis	Aktivitas turun
Granulopoiesis	Aktivitas turun
Megakariopoiesis	Aktivitas turun
Cadangan Fe	-
Lain-lain	Proliferasi limfosit 20% dan limfoblas 75% dengan morfologi: ukuran heterogen, oval-bulat, inti cleft (+), anak inti tampak, sitoplasma vakuolisasi +/-

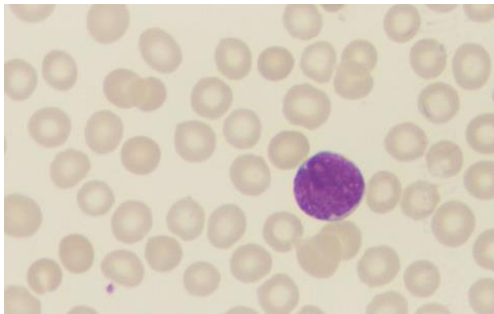
Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Darah

Parameter	Hasil (05/02)	Hasil (08/02)	Hasil (11/02)	Nilai Normal
Hematologi				
Hemoglobin	6.9	11.7	11.4	10.8 -12.8 g/dL
Eritrosit	2.67	4.21	3.96	3.6 – 5.2 x 10 ⁶ /μL
Ht	21.4	34.1	33.7	35 – 43 %
MCV	80.1	81	85.1	73 – 101 fL
MCH	25.8	27.8	28.8	23- 31 pg
MCHC	32.2	34.3	33.8	26- 34 g/dL
RDW	23.1	22.4	21.7	11.5 – 14.5 %
Leukosit	345.83	100.86	0.58	6 – 17 x10 ³ /μL
Diff.	0/0/5/78/17	0/0/7/77/16	0/057/35/8	1-5/0-1/25-60/25-50/1-6
Trombosit	55	49	12	217 – 497 x 10 ³ /μL
Kimia Klinik				
Ureum	15.4	-	171.7	11- 36 mg/dL
Kreatinin	1.19	-	1.05	<0.41 mg/dL
eGFR (schwartz)	32	-	37.7	>90 mL/min per 1.73 m ²
Albumin	3.6	-	2.28	3.8 – 5.4 g/dl
Asam Laktat	-	-	3.2	0.5 -2.2 mmol/L
Asam Urat	22	-	17.3	2.1 – 5.6 mg/dl
Glukosa Sewaktu	100	-	-	50 – 180 mg/dl
SGOT	-	-	59	<56 U/L
SGPT	-	-	48	<39 U/L
Elektrolit Serum				
Natrium	136	-	136	132- 141 mmol/L
Kalium	3.06	-	7.16	3.5 – 5 mmol/L
Klorida	109	-	117	97 – 108 mmol/L
Kalsium	13.8	-	5.3	9 – 11 mmol/L
Phosphor	0.8	-	15.3	2.7 – 4. 5 mmol/L
Imunoserologi				
Total Ab SARS-CoV-2	-	-	2.4	COI <1
Procalcitonin	-	0.7	>100	<0.5 ng/ml

*Keterangan: Ht: Hematokrit;MCV: *mean corpuscular volume*; MCH: *Mean Corpuscular Haemoglobin*; MCHC: *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*; RDW: *Red Cell Distribution Width*; SGOT: *Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase*; SGPT: *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*.

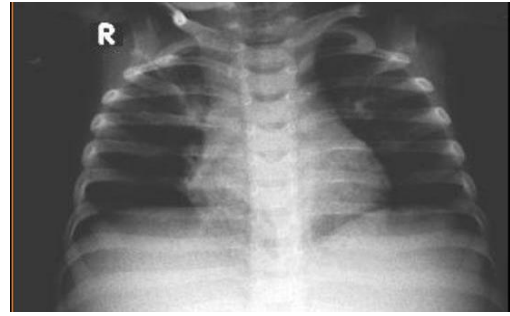


Gambar 1. Limfoblas Pada Sediaan Sumsum Tulang



Gambar 2. Limfoblas Pada Sediaan Hapusan Darah Tepi

Pada **Tabel 1** terlampir data pemeriksaan sumsum tulang saat diagnosa leukemia limfoblastik akut pasien ditegakkan. Ditemukan limfoblas sebanyak 75% dengan morfologi yang sesuai dengan jenis L2 (**Gambar 1**). Pasien masuk dengan hiperleukositosis hingga lebih dari 300 ribu/ μL , dengan hitung jenis dominan limfoblas seperti yang ada pada **Gambar 2**. Hiperurisemia, hiperkalsemia dan hipofosfatemia juga ditemukan pada saat awal pasien masuk. Pasien mulai mendapatkan kemoterapi secara bertahap sejak 1 hari setelah masuk rumah sakit (06/02) setelah sebelumnya mendapatkan transfusi PRC. Dua hari kemudian pasien didapatkan mengalami diare, lalu dilakukan observasi dan juga foto polos thoraks (**Gambar 3(a)**) dan didapatkan gambaran sugestif pneumonia.



Gambar 3. Foto polos thoraks tanggal (a) 08/02; terdapat infiltrat suprahilar kanan dan kiri, sugestif pneumonia dan (b) 11/02; infiltrat sudah tidak terlihat, kesan perbaikan jika dibandingkan hasil sebelumnya

Pada tanggal 11/02 pasien mengalami perburukan (sesak nafas, demam tinggi) serta ditemukan hiperfosfatemia, hiperkalsemia, dan hipokalsemia. Pemeriksaan analisa gas darah (**Tabel 3**) mengesankan suatu asidosis metabolik berat. Namun pada pemeriksaan foto polos thoraks lanjutan (**Gambar 3(b)**) mengesankan suatu perbaikan. Pada pemeriksaan feses lengkap (**Tabel 4**) ditemukan konsistensi cair dengan lendir, serta peningkatan leukosit dan eritrosit yang mengesankan suatu proses invasif dari bakteri. Pada perhitungan PELOD didapatkan skor 15 yang mengesankan suatu sepsis.

Tabel 3. Hasil Analisa Gas Darah

Analisa Gas Darah	Hasil (11/02)	Referensi
pH	7.08	7.35 – 7.45
pCO ₂	22.3	35 - 45
pO ₂	38.7	80-100
HCO ₃	6.7	21-28
BE	-23.5	(-3) - (+3)
SatO ₂	55.30	>95 %
Hb	8.0	
Suhu	37	

Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Feses Lengkap

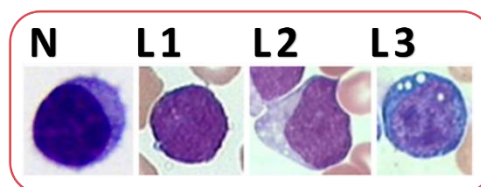
Feses Lengkap	Hasil (11/02)	Nilai Normal
Makroskopik		
Warna	Kecoklatan	
Bentuk	Cair	
Elemen	Lendir (+)	
Epitel	+	(-) - +1/ LPB
Mikroskopik		
Leukosit	35-40	≤5/ LPB
Eritrosit	16-18	Negatif
Parasit		
Telur Cacing	-	Negatif
Larva	-	Negatif
Tropozoit	-	Negatif
Kista	-	Negatif
Lain-Lain		
Sisa makanan	+	
Serat otot	-	<10 LPB
Serat tumbuhan	+	-/+ LPB
Pati	-	-/+ LPB
Butir lemak	-	Steatorrhea >60
Bakteri	++++	

PEMBAHASAN

Pasien pada laporan kasus ini datang tanpa keluhan seperti demam, mual muntah, gusi berdarah, hidung mimisan maupun memar pada badan. Gejala pada pasien mulai seiring dengan pemberian kemoterapi. Sindroma lisis tumor merupakan sekumpulan kelainan metabolik akibat terlepasnya substansi intraselular kedalam sirkulasi sistemik. Akumulasi substansi – substansi tersebut memiliki efek sitotoksik langsung yang menyebabkan disfungsi organ seperti ginjal dan dapat menyebabkan gagal ginjal akut.² Diagnosa leukemia pasien

ditegakkan dengan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang belakang. Kriteria menurut FAB mengklasifikasikan LLA berdasarkan morfologi dan karakteristik sitokimia. Salah satu pemeriksaan yang dilakukan adalah *periodic acid-schiff* (PAS) mengidentifikasi glikogen yang ditemukan pada sitoplasma sel ALL. Pemeriksaan sudan black B (SBB), *myeloperoxidase* (MPO) dan *non-specific esterase* (NSE) juga digunakan untuk membedakan galur limfoid dengan myeloid.⁶ LLA ditegakkan dengan ditemukannya sel limfoblas >20% pada pemeriksaan aspirasi sumsum tulang. Limfosit matur umumnya berbentuk bulat dengan nukleus yang padat. Limfoblas memiliki morfologi berbeda dan sehubungan dengan diagnosis LLA, karakteristiknya dibedakan menjadi tiga klasifikasi:^{6,7}

- L1 – Sel blas kecil, homogen dengan inti bulat, regular dan nukleoli yang tidak prominen. Sitoplasma scanty tanpa vakuol.
- L2 – Sel blas besar, heterogen. Nukleus ireguler, seringkali terdapat cleft dengan nukleoli besar. Volume sitoplasma bervariasi, seringkali banyak dan dapat ditemukan vakuol.
- L3 – Sel blas berukuran moderat – besar, homogen. Nukleus regular, berbentuk bulat-oval dengan 1 atau lebih nukleoli prominen. Volume sitoplasma moderat dan vakuol yang prominen.



Gambar 4. Morfologi limfoblas menurut kriteria FAB⁷

Berdasarkan kriteria FAB maka diagnosis LLA L2 pada pasien ditegakkan. Dengan berkembangnya teknologi seiring perkembangan jaman, teknik diagnostik

seperti immunophenotyping makin banyak digunakan. Namun kriteria FAB masih digunakan sebagai penapisan awal serta jika terdapat keterbatasan fasilitas.⁶ Kriteria menurut WHO mengklasifikasikan LLA dengan karakteristik *immuno-phenotyping* dan sitogenetik. Pemeriksaan sitogenetik pada LLA B memiliki makna dalam penentuan tatalaksana serta prognosis, sedangkan pada LLA T umumnya tidak spesifik sehingga tidak banyak berpengaruh pada tatalaksana dan prognosis.^{8,9}

Pasien rutin menjalani kemoterapi, dan pada saat ini sedang menjalani fase rumatan. Pada hasil pemeriksaan elektrolit pasien pasca menjalani kemoterapi didapatkan hiperfosfatemia, hiperkalemia, hipokalsemia dan hiperurisemia yang sesuai dengan gambaran sindroma lisis tumor menurut kriteria Cairo dan Bishop.³ Deposit kristal asam urat umumnya merupakan penyebab gagal ginjal akut pada sindroma lisis tumor. Kristal ini lebih mudah terbentuk pada pH yang asam. Pemeriksaan rasio asam urat/kreatinin urin dapat digunakan untuk menentukan suatu nefropati karena asam urat, dimana didapatkan rasio >1.¹

Tabel 5. Kriteria Cairo dan Bishop(2)

Kriteria Laboratorium

- Asam urat >8 mg/dL
- Dewasa: Fosfat >4.5 mg/dL; Anak: >6.5 mg/dL
- Kalium >6 mg/dL
- Kalsium <7 mg/dL

Kriteria Klinis

- Gangguan irama jantung, kejang, gagal jantung atau kematian mendadak
- Peningkatan serum kreatinin \geq 0.3 mg/dL atau >1.5 kali nilai batas atas atau adanya oligouria

Penegakkan sindrom lisis tumor dengan kriteria Cairo dan Bishop (**Tabel 5**) memerlukan dua atau lebih nilai abnormal pada waktu yang bersamaan dalam rentang waktu 3 hari sebelum atau 7 hari setelah inisiasi kemoterapi. Pada beberapa studi

disebutkan perubahan parameter lebih dari 25% juga dapat digunakan, namun seringkali tidak selalu memiliki makna klinis kecuali sudah berada di luar nilai acuan normal.^{1,2}

Kadar fosfat pasien pada saat masuk sangat rendah. Hipofosfatemia dapat disebabkan oleh beberapa kondisi seperti hiperparatiroid, hiperkalsemia, serta proses fosforilisasi saat metabolisme glukosa.¹⁰ Hiperkalsemia yang berhubungan dengan keganasan seringkali ditemukan, khususnya pada individu dewasa. Namun memang pada keganasan hematologis, khususnya anak-anak jarang ditemukan.¹¹ Pernah dilaporkan pada sebuah studi, hiperkalsemia persisten pada anak-anak dengan LLA. Pada studi ini disebutkan hiperkalsemia mungkin disebabkan oleh *peptide related parathyroid hormone*.¹² Hiperurisemia juga ditemukan pada pasien saat awal perawatan. Kondisi ini umum ditemukan pada keganasan hematologis seperti limfoma dan LLA, dengan prevalensi hingga 30% pada sebuah studi. Hiperurisemia sebelum pemberian kemoterapi juga memiliki hubungan bermakna dengan nilai kreatinin dan leukosit yang lebih tinggi.¹³

Pada pasien keganasan hematologis seperti LLA, komplikasi infeksi seringkali ditemukan. Disebutkan pada sebuah studi, insidensi komplikasi infeksi pada LLA dapat mencapai 73%. Umumnya komplikasi muncul pasca kemoterapi (*chemotherapy-induced neutropenia*) dan sering berkaitan dengan peningkatan mortalitas.¹⁴ Respon terapi terhadap neutropenia merupakan salah satu parameter yang dapat di evaluasi setelah 1 minggu. Respon dianggap tidak adekuat jika peningkatan neutrophil kurang dari dua kali lipat.⁵ Febrile neutropenia adalah kondisi hitung neutrofil absolut / *absolute neutrophil count* (ANC) < 1500/ μ L yang disertai dengan demam >38 °C dan merupakan komplikasi berat yang sering

ditemukan pada pasien yang sedang menjalani kemoterapi. Kerusakan mukosa yang terjadi merupakan salah satu penyebab mudahnya bakteri untuk masuk kedalam sirkulasi darah, misalnya pada saluran cerna.¹⁵ Sepsis pada pasien ini kemungkinan disebabkan oleh adanya infeksi bakteri pada saluran cerna.

KESIMPULAN

Pada laporan kasus ini telah dibahas seorang anak laki-laki berusia 2 tahun dengan sindroma lisis tumor saat menjalani kemoterapi rumatan untuk LLA L2. Pasien datang tanpa keluhan seperti demam, gusi berdarah, mimisan. Namun hiperurisemia dan peningkatan kreatinin yang ada saat awal perawatan mungkin sebaiknya dipertimbangkan sebelum inisiasi kemoterapi. Pemantauan lebih ketat, khususnya elektrolit serum dan fungsi ginjal dapat digunakan untuk mendiagnosa sindroma lisis tumor lebih dini. Pasien ini menderita sepsis yang mungkin disebabkan oleh infeksi bakteri pada saluran cerna yang lebih mudah terjadi karena adanya neutropenia yang berat pada pasien ini. ANC merupakan salah satu parameter yang relatif mudah untuk diperiksa dan dapat digunakan dalam mengevaluasi kondisi infeksi pada pasien ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Edeani, A. & Shirali, A. Chapter 4: Tumor Lysis Syndrome. *Am. Soc. Nephrol.* 8 (2016).
2. Howard, S. C., Jones, D. P. & Pui, C.-H. The Tumor Lysis Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 364, 1844–1854 (2011).
3. Cairo, M. S. & Bishop, M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification: New Therapeutic Strategies and Classification of TLS. *Br. J. Haematol.* 127, 3–11 (2004).
4. Brown, P. et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 18, 81–112 (2020).
5. Inaba, H. et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann. Oncol.* 28, 386–392 (2017).
6. Bain, B. J. & Estcourt, L. FAB Classification of Leukemia. in *Brenner's Encyclopedia of Genetics* 5–7 (Elsevier, 2013). doi:10.1016/B978-0-12-374984-0.00515-5.
7. Labati, R. D., Piuri, V. & Scotti, F. All-IDB: The acute lymphoblastic leukemia image database for image processing. in 2011 18th IEEE International Conference on Image Processing 2045–2048 (IEEE, 2011). doi:10.1109/ICIP.2011.6115881.
8. Arber, D. A. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 127, 2391–2405 (2016).
9. Keohane, E. M., Smith, L. J. & Walenga, J. M. *Rodak's Hematology: Clinical Principles and Applications.* (Elsevier Inc., 2016).
10. Kaplan, L. A., Pesce, A. J. & Steven C. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation.* Clin. Chem. (2010) doi:10.1373/clinchem.2003.017731.
11. Mirrakhimov, A. E. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. *North Am. J. Med. Sci.* 7, 483–493 (2015).
12. Martins, A. L. et al. Severe hypercalcemia as a form of acute lymphoblastic leukemia presentation in children. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* 27, 402–405 (2015).
13. Marinella, M. A. Refeeding Syndrome and Hypophosphatemia. *J. Intensive Care Med.* 20, 155–159 (2005).
14. Nagai, A. et al. Hyperuricemia in Pediatric Malignancies Before Treatment. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 30, 1060–1065 (2011).
15. Rusu, R.-A. et al. Chemotherapy-related infectious complications in patients with Hematologic malignancies. *J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci.* 23, 68 (2018).
16. Punnapuzha, S., Edemobi, P. K. & Elmoheen, A. *Febrile Neutropenia.* in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2021).

Laporan Kasus

Kasus Iskemia Tungkai Akut yang Tidak Terduga pada Pasien Sindrom Nefrotik

Acute Limb Ischemia in a Nephrotic Syndrome Patient: A Rare and Unpredictable Complication

Gallusena Erickatulistiwa¹, Cholid Tri Tjahjono¹, Novi Kurnianingsih¹

¹Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - Rumah Sakit Saiful Anwar Malang

Diterima 1 Agustus 2024; direvisi 1 September 2024; publikasi 25 Oktober 2024

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Gallusena Erickatulistiwa. Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia. Jl Jaksa Agung Suprpto No. 2 Malang 65111.

Email:

volverhank@student.ub.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Iskemia tungkai akut ALI merupakan kondisi medis darurat yang memerlukan respons cepat untuk mencegah kerusakan jaringan permanen. Penanganan ALI menjadi lebih rumit pada pasien dengan kondisi penyerta seperti sindrom nefrotik.

Ilustrasi kasus: Wanita 23 tahun dengan sindrom nefrotik mengalami nyeri kaki kanan akut. Pemeriksaan menunjukkan eritema dan sensasi dingin di kaki kanan. Ultrasonografi duplex mengungkapkan tidak adanya aliran darah di arteri dorsalis pedis. Upaya trombektomi dan pemberian heparin hanya memberikan sedikit perbaikan. Kondisi memburuk, memerlukan amputasi dan Trombolisis Kateter Langsung CDT. Setelah CDT, pasien mengalami pendarahan hebat, syok hemoragik, dan komplikasi multi-organ, yang akhirnya berujung pada kematiannya.

Diskusi : Studi kasus ini menyoroti kompleksitas penanganan ALI pada pasien dengan sindrom nefrotik, yang cenderung hiperkoagulabilitas dan risiko komplikasi vaskular. Kasus ini menggarisbawahi pentingnya pendekatan terpadu antara nefrologi dan vaskular, serta strategi pengobatan komprehensif dan multidisiplin, termasuk pemantauan ketat terhadap komplikasi serius.

Ringkasan: Kasus ini menekankan perlunya pendekatan komprehensif dalam mengelola ALI pada pasien dengan sindrom nefrotik, memperhatikan kompleksitas dan risiko tinggi komplikasi hemoragik dan trombotik.

Kata Kunci: Iskemia Tungkai Akut, Sindrom Nefrotik, Trombektomi

ABSTRACT

Background: Acute Limb Ischemia ALI requires urgent intervention to avert irreversible tissue damage, with treatment complexity increasing in patients with nephrotic syndrome.

Case Presentation: A 23-year-old female with nephrotic syndrome presented acute right leg pain. Examination showed erythema and a cold sensation in the affected leg. Ultrasound revealed no blood flow in certain leg arteries. Despite multiple thrombectomies and heparin treatment, only minimal improvement was observed. The patient underwent a below-knee amputation after unsuccessful attempts to restore blood flow. Her condition worsened with new vascular occlusions, requiring Catheter Direct Thrombolysis CDT. Post-CDT, she suffered severe bleeding, hemorrhagic shock, cardiac arrest, and multi-organ complications, leading to her death on treatment day 35.

Discussion: This case illustrates the complexities of managing ALI in patients with nephrotic syndrome, which increases hypercoagulability and vascular complication risks. It highlights the need for an integrated nephrology and vascular approach,

considering the high risks of hemorrhagic and thrombotic complications. A comprehensive and multidisciplinary treatment strategy is crucial, especially with vigilant monitoring for severe complications like infection and sepsis, to enhance treatment outcomes in similar cases.

Conclusion: *This case of a 23-year-old woman with ALI and nephrotic syndrome presented significant treatment challenges. Despite numerous interventions, including thrombectomies and CDT, severe complications ensued, emphasizing the need for comprehensive management and further research in similar complex conditions.*

Keywords: Acute arterial thrombosis, nephrotic syndrome, Thrombectomy

PENDAHULUAN

Iskemia Tungkai Akut ALI merupakan penurunan aliran darah yang mendadak dan kritis ke suatu anggota tubuh, terutama karena obstruksi seperti trombosis atau emboli.¹ ALI muncul dengan gejala nyeri segera, pucat, dan sensasi dingin pada anggota tubuh yang terkena, memerlukan intervensi klinis mendesak untuk mencegah kerusakan jaringan permanen.² Pengobatan yang terlambat atau tidak memadai dapat mengakibatkan konsekuensi serius, dari kematian otot hingga tindakan ekstrem amputasi anggota tubuh.³ Thrombectomy memainkan peran penting dalam manajemen ALI karena seringkali muncul akibat obstruksi seperti trombosis, thrombectomy berfungsi sebagai intervensi langsung untuk segera menghilangkan oklusi tersebut, mengembalikan aliran darah kritis ke anggota tubuh yang iskemik.⁴ Prosedur ini bisa menyelamatkan nyawa dan anggota tubuh, bertujuan mencegah perkembangan iskemia menjadi nekrosis jaringan yang tidak dapat dipulihkan dan amputasi potensial.⁵ Pada pasien dengan sindrom nefrotik, thrombektomi yang merupakan intervensi untuk ALI namun memiliki risiko yang lebih tinggi.⁶ Sindrom nefrotik, yang ditandai dengan proteinuria, hipoalbuminemia, dan edema, dapat secara inheren membuat pasien untuk kondisi hiperkoagulasi,

meningkatkan kecenderungan untuk kejadian trombotik.⁷ Ketika thrombectomy dilakukan pada sindrom nefrotik, ada kejadian secara tidak sengaja memicu episode trombogenik lebih lanjut.⁸ Selain itu, fungsi ginjal yang berubah dan ketidakseimbangan protein dapat mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik antikoagulan dan agen trombolitik yang diberikan, mempersulit manajemen pasca-prosedur.⁹

ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita berusia 23 tahun datang ke rumah sakit dengan nyeri kaki kanan akut yang telah berlangsung selama 24 jam. Nyeri tersebut muncul secara tiba-tiba dan semakin lama semakin nyeri. Riwayat medisnya mencatat diagnosis sindrom nefrotik tiga tahun sebelumnya namun putus obat dalam dua tahun terakhir. Pada evaluasi awal, tanda-tanda vital pasien adalah tekanan darah 110/70 mmHg, denyut jantung 89 denyutan per menit, laju pernapasan 20 kali per menit, dan saturasi oksigen 99% di udara ruangan. Pemeriksaan ekstremitas bawah menunjukkan area kemerahan di kaki kanan distal dari pergelangan kaki. Saat dipalpasi, daerah di bawah pergelangan kaki kanan terasa dingin. Pasien juga melaporkan nyeri maksimal pada Skala Analog Visual VAS, dengan skor 10 dari 10.



Gambar 1. Tampak pewarnaan eritematosa kemerahan dan perabaan yang dingin

Pemeriksaan Doppler ultrasound menunjukkan tidak ada aliran darah di arteri Dorsalis pedis hingga arcuata kanan. Pasien lalu menjalani beberapa prosedur trombektomi dan disertai pemberian heparin, namun tetapi tidak menunjukkan perbaikan signifikan. Pemeriksaan CT-angiografi lanjutan menunjukkan menemukan oklusi di mid-distal segment arteri tibial kanan hingga plantar pedis kanan.



Gambar 2. CT Angiografi setelah dilakukan trombektomi yang pertama



Gambar 3. Foto klinis pasien sebelum dilakukan tindakan amputasi

Pasien lalu dilakukan amputasi disertai trombektomi yang kedua dengan akses melalui femoral. Tindakan trombektomi dilakukan untuk mengurangi level amputasi kaki pada pasien.

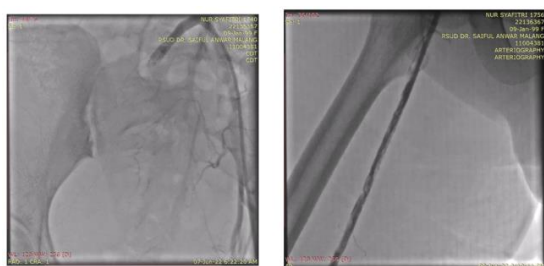
Namun setelah dilakukan tindakan amputasi, kondisi klinis pasien memburu dengan adanya tanda klinis yang dingin setinggi paha pasien hingga batas level amputasinya. Pasien lalu dilakukan pemeriksaan CT-Angiography selanjutnya.



Gambar 5. Gambar CT-Angiografi setelah dilakukan tindakan amputasi. Tampak sumbatan hingga setinggi arteri iliaca kanan.

Atas kesepakatan bersama dengan pasien dan keluarga pasien lalu dilakukan tindakan *Catheter Direct Thrombolysis* CDT.

Hasil Tindakan CDT didapatkan aliran menuju arteri femoral. Namun 12 jam setelah dilakukan tindakan CDT, terdapat pendarahan yang mengakibatkan pasien hingga *Cardiac Arrest*. Pasien dilakukan tindakan resusitasi dan kembali sirkulasi spontan ROSC.



Gambar 3. Sebelum dan Setelah dilakukan tindakan CDT. Tampak ada aliran hingga arteri femoralis

Pasien lalu dilakukan perawatan secara konservatif mengingat tingginya oklusi hingga ke arteri iliaca kanan dan ketidakmungkinan untuk dilakukan amputasi.

Pada perawatan H-17, pada kaki kiri pasien didapatkan dengan kondisi yang sama dengan kaki kanan yaitu tampak kemerahan dengan dingin. Dengan perawatan konservatif kondisi kaki kiri pasien tampak membaik pada perawatan H-25 dengan kaki yang merah tampak membaik dan hangat.

Pasien lalu mulai timbul masalah sepsis dengan hasil kultur bakteri berupa *Acinetobacter baumannii* MDR. Pasien mendapatkan antibiotik sesuai hasil kultur. Namun pada perawatan H-35 pasien meninggal dunia karena kondisi sepsis.

PEMBAHASAN

Pasien dalam Studi kasus ini menyoroti korelasi yang rumit antara sindrom nefrotik NS dan komplikasi vaskular, khususnya berfokus pada pasien yang menjalani beberapa prosedur trombektomi untuk mengatasi penyumbatan arteri yang parah.⁹ Kondisi NS yang mendasari pasien, ditandai dengan proteinuria dan hipalbuminemia, berkontribusi terhadap keadaan

hiperkoagulabilitas, meningkatkan risiko trombosis dan mempersulit penanganan masalah pembuluh darahnya.¹⁰

Meskipun menjalani beberapa sesi trombektomi, kondisi peredaran darah pasien tidak membaik secara signifikan. Hal ini memerlukan peningkatan intervensi bedah, termasuk dua amputasi di atas dan di bawah lutut, yang memperparah kerusakan pembuluh darahnya.¹¹ Upaya *Catheter-Directed Thrombolysis* CDT untuk mengatasi oklusi arteri femoralis kanan semakin memperumit kasus ini karena perdarahan pasca-prosedur yang parah, menunjukkan sifat terapi trombolitik yang berisiko tinggi pada individu dengan NS.¹²

Perkembangan syok hemoragik dan serangan jantung setelah CDT merubah fokus klinis untuk menstabilkan keadaan hemodinamik pasien. Selain itu, kaki kiri pasien menunjukkan perubahan warna, yang menunjukkan kerusakan pembuluh darah lebih lanjut, dan infeksi jaringan lunak nekrotikans terjadi pasca operasi, hal ini menambah tingkat kerumitan lainnya. Pada akhirnya, komplikasi ini memerlukan pengangkatan anggota tubuh lagi, diikuti dengan infeksi lokasi pembedahan yang berkembang menjadi sepsis, hal ini yang menggarisbawahi hubungan yang berbahaya antara kesehatan pembuluh darah, intervensi, dan potensi infeksi.¹³

Tantangan yang terdapat pada studi kasus ini dan saling terkait satu sama lain ialah: Trombektomi, hiperkoagulabilitas, dan perubahan respon obat. Teknik intervensi seperti trombektomi menimbulkan risiko mengganggu koagulasi pada pasien yang rentan terhadap trombosis, seperti pasien dengan NS.⁶ Manipulasi pembuluh darah selama prosedur dapat berkontribusi terhadap risiko ini.¹⁴ Selain itu, NS mengubah farmakokinetik obat, sehingga sulit mencapai tingkat terapi antikoagulan dan agen trombolitik yang optimal. Hal ini dapat menyebabkan perdarahan atau antikoagulasi yang tidak memadai, sehingga mening-

katkan risiko trombosis yang berulang.¹⁰

Dalam kasus ini, pendekatan terapeutik utama melibatkan upaya trombektomi berulang. Namun, hal ini mungkin memperburuk risiko trombotik pasien yang sudah tinggi, dan mungkin berkontribusi terhadap hasil yang kurang baik.⁹ Pilihan alternatif, seperti memulai rejimen antikoagulan secara dini atau beralih ke CDT, bisa saja dieksplorasi, namun masing-masing memiliki tantangan tersendiri, termasuk potensi komplikasi hemoragik.¹²

Pendekatan terpadu yang melibatkan keahlian nefrologi dan vaskular memungkinkan hasil yang lebih efektif dalam menangani kasus kompleks ini.¹⁵ Strategi kolaboratif ini bertujuan untuk memulihkan perfusi ekstremitas dengan segera sambil secara berhati-hati mengelola kecenderungan pasien untuk mengalami pembekuan darah.¹⁶ Selain itu, terjadinya infeksi jaringan lunak nekrotikans dan sepsis yang terjadi kemudian menyoroiti potensi komplikasi yang parah, terutama dalam konteks gangguan kesehatan pembuluh darah.¹³

Dengan memahami interaksi kompleks antara NS dan masalah vaskular, profesional kesehatan dapat mengembangkan rencana pengobatan yang lebih komprehensif dan efektif untuk pasien dengan kondisi serupa.¹⁷ Hal ini termasuk mengeksplorasi pilihan terapi alternatif, menerapkan pendekatan multidisiplin, dan tetap waspada terhadap potensi komplikasi, yang pada akhirnya bertujuan untuk meningkatkan hasil pasien dan mengurangi risiko konsekuensi yang parah.¹⁸

KESIMPULAN

Kasus ini menggarisbawahi kerumitan dan tantangan besar yang dihadapi ketika menangani iskemia ekstremitas akut, terutama pada pasien dengan kondisi yang sama seperti sindrom nefrotik yang dapat memperbesar risiko. Skenario yang diberikan merupakan contoh nyata dari potensi

besar adanya konsekuensi fatal yang berasal dari benturan patologi vaskular dan ginjal. Kompleksitas manajemen yang dibahas di sini menegaskan kembali pentingnya pendekatan multidisiplin yang komprehensif dalam intervensi medis. Hal ini menjadi pengingat bagi para dokter untuk selalu waspada, memastikan bahwa strategi pengobatan tiap individu didasarkan pada pemahaman holistik tentang kondisi medis pasien secara keseluruhan. Kasus ini tidak hanya mencakup ringkasan pengetahuan medis yang berkembang tetapi juga menekankan perlunya evaluasi ulang dan adaptasi secara terus-menerus dalam praktik klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, Bastos Gonçalves F, Cochenec F, Debus ES, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery ESVS 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg*. 2020 Feb;592:173–218.
2. Ferrer C, Cannizzaro GA, Borlizzi A, Caruso C, Giudice R. Acute ischemia of the upper and lower limbs: Tailoring the treatment to the underlying etiology. *Semin Vasc Surg*. 2023;362:211–23.
3. Khan S, Hawkins BM. Acute Limb Ischemia Interventions. *Interv Cardiol Clin* [Internet]. 2020;92:221–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211745819300847>
4. King EG, Farber A. What Is the Best Treatment for Acute Limb Ischemia? *Adv Surg* [Internet]. 2022;561:287–304. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2022.03.004>
5. Moulinet T, Risse J, Frederic M, Blum A, Zuily S, Wahl D. Successful treatment with thrombolysis and stent in acute limb ischemia complicating antiphospholipid syndrome. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;212:285–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527316305617>
6. Arrab R, Bourrahouate A, Sbihi M, Ait Sab I. [Lower limb arterial thrombosis in a nephrotic syndrome]. *Nephrol Ther*. 2017 Jun;134:248–50.
7. Zabala Ramirez MJ, Stein EJ, Jain K. Nephrotic Syndrome for the Internist. *Med Clin North Am* [Internet]. 2023;1074:727–37. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712523000391>
8. Kerlin BA, Waller AP, Sharma R, Chanley MA, Nieman MT, Smoyer WE. Disease Severity Correlates with Thrombotic Capacity in Experimental Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Dec;2612:3009–19.
 9. Wang Y, Zhang J, Zhao L, Du Y, Liu D. Acute arterial thrombosis in a patient with nephrotic syndrome and antithrombin deficiency on steroid therapy: A case report and literature review. *Ann Vasc Surg - Br Reports Innov*. 2023;31:100152.
 10. Huang MJ, Wei RB, Wang ZC, Xing Y, Gao YW, Li MX, et al. Mechanisms of hypercoagulability in nephrotic syndrome associated with membranous nephropathy as assessed by thromboelastography. *Thromb Res* [Internet]. 2015;1363:663–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2015.06.031>
 11. Kimura A, Nishimura K, Miyasaka S, Maeta H, Morimoto K, Taniguchi I. A Case of Acute Arterial Thrombosis Caused by Nephrotic Syndrome. *Ann Vasc Dis*. 2010;31:68–70.
 12. 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. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* [Internet]. 2023;114:843-853.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvsv.2023.01.010>
 13. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;73:513–20.
 14. Li Y, Chen Y, Qi X, Hu B, Du Q, Qian Y. Poor response to rivaroxaban in nephrotic syndrome with acute deep vein thrombosis: A case report. *Medicine Baltimore*. 2019 Aug;9831:e16585.
 15. Wang Y, Meng R, Duan J, Liu G, Chen J, Li S, et al. Nephrotic Syndrome May Be One of the Important Etiologies of Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2016;2510:2415–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105230571630132X>
 16. Politano SA, Colbert GB, Hamiduzzaman N. Nephrotic Syndrome. *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. 2020 Dec 1;474:597–613. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.002>
 17. Parker K, Ragy O, Hamilton P, Thachil J, Kani-gicherla D. Thromboembolism in nephrotic syndrome: controversies and uncertainties. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2023;76:102162. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.102162>
 18. Kerlin BA, Waller AP, Sharma R, Chanley MA, Nieman MT, Smoyer WE, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with nephrotic syndrome: a retrospective cohort study. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 Dec 1;54:597–613. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.002>