

VOLUME 5 | ISSUE 2

E-ISSN 2809-0039

P-ISSN 2809-2678

JURNAL KLINIK DAN RISET KESEHATAN (JK-RISK)



Editorial

Susanthy Djajalaksana

*JOURNAL OF CLINICAL AND HEALTH RESEARCH
(JOUCHER)*

DAFTAR ISI

1. Kemajuan Pemeriksaan Penunjang dalam Meningkatkan Ketepatan dan Kecepatan Diagnosis Penyakit di Era Digitalisasi
(Susanthy Djajalaksana)

2. Perbandingan Vitrektomi dengan dan tanpa Internal Limiting Membrane Peeling pada Membran Epiretina Idiopatik: Meta-Analisis
(Dana Paramitha Putri, Qonita Widia Nabilah, Bagus Mahendra Satya Wiraputra, Alfelia Ezrabica Telussa)

3. Korelasi Resistensi Antimikroba dengan Biofilm Pada Isolat *P. Aeruginosa* dari Sampel Sputum ETTsss di ICU RSSA
(Lydia Trisnawati, Etty Fitria Ruliatna, Yuyun Kusnaningrum)

4. Hubungan antara Kejadian Nokturia dan Kualitas Tidur di Kalangan Mahasiswa Kedokteran selama Pandemi Covid-19
(Besut Daryanto, Triana Amelia Lasdianto, Alidha Nur Rakhmani)

5. Pengaruh Peningkatan Kadar Asam Urat Dengan Derajat Keparahan Stenosis Arteri Koroner Pada Penderita Sindrom Koroner Kronik
(Defyna Dwi Lestari, Budi Satrijo)

6. Interaksi Antara Protein Morfogenetik Tulang, Kalsifikasi Vaskular, dan Sindrom Metabolik: Mekanisme dan Perspektif Terapi
(Fransiska Anggreni Sihotang, Budi Satrijo)

7. Akurasi Diagnostik Pemeriksaan Point-Of-Care pada Infeksi Saluran Kemih Anak: Tinjauan Sistematis
(Siti Ayu Raychika Syampera, Astrid Kristina Kardani)

8. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) dengan Dugaan Anemia Hemolitik Autoimun (AIHA): Sebuah Laporan Kasus
(Nely Masruroh, Irawan Fajar Kusuma)

9. Hipotiroid Sebagai Pemicu Gangguan Irama Jantung: Sebuah Laporan Kasus Ventrikular Takikardia pada Pasien Hipotiroid
(Sahlan Abadi, Indra Prasetya)

Kemajuan Pemeriksaan Penunjang dalam Meningkatkan Ketepatan dan Kecepatan Diagnosis Penyakit di Era Digitalisasi

Advances in Diagnostic Modalities to Improve the Accuracy and Timeliness of Disease Diagnosis in the Digital Era

Susanthy Djajalaksana

Penulis Koresponding:

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr Saiful Anwar Malang,
Jalan Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia

Email: susanthydi@gmail.com

Diagnosis yang tepat dan cepat merupakan fondasi utama dalam penatalaksanaan penyakit. Keterlambatan atau ketidaktepatan diagnosis dapat berujung pada terapi yang tidak optimal, peningkatan morbiditas, mortalitas, serta beban biaya kesehatan. Seiring berkembangnya era digitalisasi, pemeriksaan penunjang medis mengalami transformasi signifikan, tidak hanya dari sisi teknologi alat, tetapi juga integrasi data, kecerdasan buatan (*artificial intelligence/AI*), dan sistem informasi kesehatan. Kemajuan ini berperan penting dalam meningkatkan akurasi serta efisiensi proses diagnostik di berbagai bidang kedokteran.

Pemeriksaan penunjang modern mencakup berbagai modalitas, antara lain pemeriksaan laboratorium, pencitraan medis, patologi anatomi, diagnostik molekuler, dan pemeriksaan faal fungsi organ. Digitalisasi memungkinkan pemeriksaan-pemeriksaan ini dilakukan dengan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi dibandingkan metode konvensional. Pada bidang laboratorium klinik, otomatisasi dan digital laboratory systems memungkinkan pemrosesan sampel dalam jumlah besar dengan waktu yang lebih singkat dan kesalahan manusia yang minimal. Teknologi high-

throughput testing, seperti *polymerase chain reaction (PCR)*, *next-generation sequencing (NGS)*, serta pemeriksaan biomarker berbasis omics (genomics, proteomics, metabolomics), telah mempercepat identifikasi etiologi penyakit, termasuk penyakit infeksi, keganasan, dan penyakit genetik.

Dalam pencitraan medis, kemajuan teknologi seperti *computed tomography (CT)* multi-slice, *magnetic resonance imaging (MRI)* resolusi tinggi, *positron emission tomography (PET)*, serta *hybrid imaging (PET/CT dan PET/MRI)* memungkinkan deteksi dini kelainan struktural dan fungsional. Digital imaging juga memfasilitasi penyimpanan, distribusi, dan analisis citra melalui *picture archiving and communication system (PACS)*.

Salah satu tonggak penting di era digital adalah pemanfaatan kecerdasan buatan dan *machine learning* dalam pemeriksaan penunjang. AI mampu menganalisis data kompleks dalam jumlah besar, mengidentifikasi pola yang sulit dikenali secara visual oleh manusia, serta memberikan prediksi diagnostik dengan tingkat akurasi tinggi. Dalam radiologi, algoritma *deep learning* telah terbukti membantu deteksi

dini kanker paru, kanker payudara, stroke, dan pneumonia, bahkan dengan performa yang setara atau melampaui pembaca manusia pada kondisi tertentu. Pada patologi digital, whole slide imaging yang dikombinasikan dengan AI dapat meningkatkan ketepatan klasifikasi tumor dan grading histopatologis. Selain itu, integrasi data laboratorium, pencitraan, dan data klinis melalui elektronik health record (EHR) memungkinkan pendekatan diagnosis berbasis big data dan clinical decision support systems (CDSS). Sistem ini membantu klinisi dalam pengambilan keputusan secara tepat dan berbasis bukti.

Digitalisasi pemeriksaan penunjang memberikan dampak nyata terhadap peningkatan ketepatan diagnosis melalui :

1. Peningkatan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan,
2. Deteksi dini penyakit, khususnya pada fase subklinis atau stadium awal.
3. Standarisasi hasil pemeriksaan, yang mengurangi variasi antar-pemeriksa.

Dari sisi kecepatan, otomatisasi dan integrasi sistem digital mempercepat alur pemeriksaan, mulai dari pengambilan sampel, analisis, hingga pelaporan hasil secara real-time. Hal ini sangat krusial pada kondisi kegawatdaruratan dan penyakit progresif perburukan dengan cepat.

Di Era Digitalisasi penegakan diagnosis paru juga tidak terlepas dari peran AI karena penyakit paru memiliki karakteristik klinis yang sering saling tumpang tindih, sehingga diagnosis berbasis gejala saja kerap tidak memadai. Pemeriksaan penunjang menjadi kunci utama dalam menegakkan diagnosis secara akurat. Kemajuan pencitraan, faal paru, diagnostik molekuler, dan kecerdasan buatan (artificial intelligence/AI) ¹¹ telah meningkatkan sensitivitas, spesifisitas, serta kecepatan diagnosis penyakit paru, sekaligus mengurangi variasi interpretasi antar-pemeriksa. Contoh untuk diagnosis

PPOK, spirometri tetap menjadi gold standard, namun saat ini digunakan digital spirometri yang menggunakan LLN berbasis Z-score (GLI) lebih akurat dibanding cut-off tetap FEV1/FVC <70%, mampu mengurangi overdiagnosis pada usia lanjut dan underdiagnosis pada usia muda. Digital spirometry meningkatkan kualitas manuver dan interpretasi otomatis. Penegakan diagnosis Asma, selain penggunaan spirometri digital, saat ini juga digunakan Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) yang merupakan biomarker inflamasi eosinofilik, memiliki sensitivitas: 80-85% dan spesifisitas: 75-80%, sangat akurat untuk mendukung diagnosis asma dan memandu apakah membutuhkan terapi inhalasi corticosteroid. Pemanfaatan AI, faal paru digital, pencitraan resolusi tinggi, dan diagnostik molekuler menjadi fondasi penting menuju precision respiratory medicine.

DAFTAR PUSTAKA

1. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44-56.
2. Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, Valentim CCS, Liang H, Baxter SL, et al. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning. *Cell.* 2018;172(5):1122-1131.
3. Rubin GD, Lungren MP, Halabi SS, et al. Artificial intelligence in imaging: opportunities, challenges, and future directions. *Radiology.* 2019;291(3):565-575.
4. Pantanowitz L, Sharma A, Carter AB, et al. Digital pathologists: a College of American Pathologists perspective. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144(1):10-18.
5. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(3):184-187.
6. Ristevski B, Chen M. Big data analytics in medicine and healthcare. *J Integr Bioinform.* 2018;15(3):1-9.
7. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention; 2025.
8. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis; 2023.
9. American Academy of Sleep Medicine. Clinical practice guideline; 2017.

Artikel Penelitian

Perbandingan Vitrektomi dengan dan tanpa *Internal Limiting Membrane Peeling* pada Membran Epiretina Idiopatik: Meta-Analisis

Comparison of Vitrectomy with and without Internal Limiting Membrane Peeling for Idiopathic Epiretinal Membrane: A Meta-Analysis

Dana Paramitha Putri¹, Qonita Widia Nabilah¹, Bagus Mahendra Satya Wiraputra¹, Alfelia Ezrabica Telussa¹

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 20 Februari 2025; direvisi 24 April 2025; publikasi 25 Februari 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Dana Paramitha Putri

Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya, Malang, Jawa Timur, In-
donesia, Jl. Veteran Malang 65145

Email: danamitha@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: *Epiretinal Membranes* (ERM) atau *macular pucker* merupakan membran fibroseluler avaskular dan semi-translusen yang terbentuk di permukaan retina. Keluhan yang ditimbulkan akibat ERM antara lain gangguan penglihatan seperti mikropsia, makropsia, metamorfopsia, diplopia monocular, bahkan sampai kebutaan. Pengelupasan *internal limiting membrane* (ILM) belakangan menjadi pilihan prosedur untuk mengatasi ERM, namun efektivitas prosedur ini masih diperdebatkan.

Tujuan: Membandingkan hasil klinis tindakan vitrektomi dengan atau tanpa pengelupasan ILM untuk ERM idiopatik.

Metode: Dilakukan pencarian studi prospektif atau retrospektif relevan yang diterbitkan tahun 2014-2024 dengan penelusuran pada situs PubMed, Cochrane, Scopus, dan ScienceDirect. Perubahan rerata BCVA (*Best Corrected Visual Aquity*) dan CMT (*Central Macula Thickness*) dianalisis sebagai variabel kontinu, dilaporkan menggunakan *Weighted Mean Difference* (WMD) dengan 95% CI dan heterogenitas dinilai dengan menggunakan uji chi-square dan statistik I².

Hasil: Terdapat 4 studi relevan dengan data memadai yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir. 163 mata sebagai subjek penelitian terdiri dari 82 mata pada kelompok *No-ILM peeling* dan 81 mata pada kelompok *ILM peeling*. BCVA post operatif tidak berbeda signifikan antara kedua kelompok (*mean difference* [MD] -0,01; 95% CI: -0,07 hingga 0,06; P = 0,85) dan hasil CMT post operatif juga tidak didapatkan perbedaan signifikan antara kedua kelompok (MD 7,70; 95% CI: -20,11 hingga 35,52; P = 0,59).

Kesimpulan: Tidak terdapat perbedaan signifikan pada BCVA dan CMT antara tindakan vitrektomi dengan dan tanpa *ILM peeling* pada pasien epiretinal membran idiopatik.

Kata Kunci: Membran epiretina; *internal limiting membrane*; vitrektomi.

ABSTRACT

Background: *Epiretinal Membranes* (ERMs), also widely mentioned as *macular puckers*, are fibrocellular membranes which avascular and semi-translucent that cover the retinal surface. Complaints caused by ERM include visual impairments such as micropsia, macropsia, metamorphosis, monocular diplopia, and even blindness. *Internal limiting membrane* (ILM) peeling recently introduced as acceptable option for treating ERM, but the effectiveness of the procedure is still debatable.

Aim: To compare the clinical outcomes of vitrectomy procedure with ILM peeling or without it for idiopathic ERM treatment.

Methods: Study recorded relevant prospective or retrospective studies published in 2014-2024 by searching PubMed, Cochrane, Scopus, and ScienceDirect database. The mean change in BCVA (*Best Corrected Visual Aquity*) and CMT (*Central Macula*



Thickness) was analyzed as a continuous variable, reported using Weighted Mean Difference (WMD) with 95% CI and heterogeneity was assessed using the chi-square test and I^2 statistics.

Result: There were 4 relevant studies with adequate data published in the last 10 years. 163 eyes consisted of 82 eyes in the No-ILM peeling group and 81 eyes in the ILM peeling group. Postoperative BCVA did not differ significantly between the two groups (MD -0,01; 95% CI: -0,07 to 0,06; $P = 0,85$) and no significant difference was found between the two groups in postoperative CMT (MD 7.70; 95% CI: -20.11 to 35.52; $P = 0.59$).

Conclusion: There was no significant difference in BCVA and CMT between vitrectomy with and without ILM peeling in patients with idiopathic epiretinal membrane

Keywords: Epiretinal membrane; internal limiting membrane; vitrectomy.

PENDAHULUAN

Epiretinal Membrane (ERM) yang dikenal dengan *cellophane maculopathy* atau *macular pucker* merupakan membran fibro-seluler avaskular dan semi-translusen yang terbentuk di permukaan retina tepatnya di antara makula sentral dan *internal limiting membrane* (ILM).⁽¹⁾ Patogenesis terjadinya epiretinal membran masih belum jelas sampai saat ini. Risiko terjadinya membran meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan adanya faktor predisposisi dapat menyebabkan munculnya ERM lebih dini. Sebanyak 2% terjadi pada pasien dengan usia 70 tahun.⁽²⁾ *Blue Mountains Eye Study* (BMES) dan *Beaver Dam Eye Study* (BDES) adalah dua studi populasi besar yang melaporkan prevalensi 7% dan 11,8% masing-masing dari ERM idiopatik (iERM) dan insiden kumulatif 5 tahun sebesar 5,3%. Kebanyakan pasien dengan ERM tidak menimbulkan keluhan, tetapi beberapa dapat menyebabkan penurunan penglihatan seperti mikropsia, makropsia, diplopia monokular, metamorfopsia, bahkan sampai hilang penglihatan.⁽³⁾

ERM salah satunya dapat berdampak pada penurunan *best corrected visual aquity* (BCVA), yakni visus terbaik yang dicapai dengan koreksi refraksi, dan perubahan *central macular thickness* (CMT) atau ketebalan makula sentral. Pada pasien dengan ERM, ketebalan makula sentral biasanya meningkat dibandingkan dengan mata normal, hal tersebut terjadi karena akibat tarikan membran pada jaringan retina. Perubahan CMT

dapat diukur menggunakan *Optical Coherence Tomography* (OCT) dan sering menjadi faktor utama dalam menentukan tingkat keparahan ERM serta kebutuhan akan pengobatan.⁽⁴⁾

ERM adalah penyakit kronis yang progresif serta berjalan lambat, di mana sebagian besar pasien tidak memerlukan intervensi. Pilihan pengobatan saat ini terbatas pada *watchful waiting* atau pembedahan. Dilaporkan dalam BMES bahwa selama periode tindak lanjut 5 tahun, sebagian besar mata dengan ERM tidak mengalami peningkatan keparahan, seperempatnya mengalami kemunduran atau sembuh, dan hanya 1 dari 10 yang mengalami perkembangan dari refleksi makula selofan menjadi fibrosis preretina. Sedangkan untuk penanganan medis berupa medikamentosa, hingga saat ini belum ada obat yang disarankan untuk terapi ERM.⁽³⁾

Tata laksana utama untuk ERM simptomatik dengan penurunan tajam penglihatan adalah vitrektomi pars plana (PPV) dengan pengelupasan ERM (*ERM peeling*). Tujuan prosedur ini adalah untuk mengangkat membran dan melepaskan traksi retina.⁽³⁾ Hasil BCVA pasca dilakukannya pembedahan dilaporkan cukup baik, namun ERM muncul kembali pada 10% - 21% kasus, dengan 3% - 6% kasus memerlukan operasi ulang.⁽⁵⁾ Dalam beberapa tahun terakhir, operasi dilakukan dengan pewarnaan dan mengupas ILM sebagai langkah bedah tambahan selama vitrektomi dan pengelupasan ERM.⁽¹⁾ Eksisi ERM dengan ILM menyebabkan perubahan

ketebalan area makula dan perbaikan penglihatan. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa perubahan berlangsung hingga 24 bulan namun belum diketahui apakah penurunan tersebut akan terus berlanjut dalam jangka waktu yang lebih lama.⁽⁶⁾

Pembedahan untuk ERM termasuk prosedur yang aman serta efektif dan memberi hasil visus yang cukup baik.⁽³⁾ Namun efek tindakan ILM *peeling* dalam peningkatan tajam penglihatan masih kontroversial.⁽⁷⁾ Di satu sisi, terdapat penelitian yang melaporkan adanya perbaikan visus, sedangkan di beberapa penelitian lain memberikan hasil sebaliknya.⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

Kami mencoba menyertakan beberapa penelitian yang diterbitkan dalam sepuluh tahun terakhir untuk membandingkan hasilnya secara terperinci. Penelitian yang kami dapatkan akan dianalisis untuk membandingkan hasil klinis tindakan vitrektomi dengan atau tanpa pengelupasan ILM untuk ERM idiopatik.

METODE

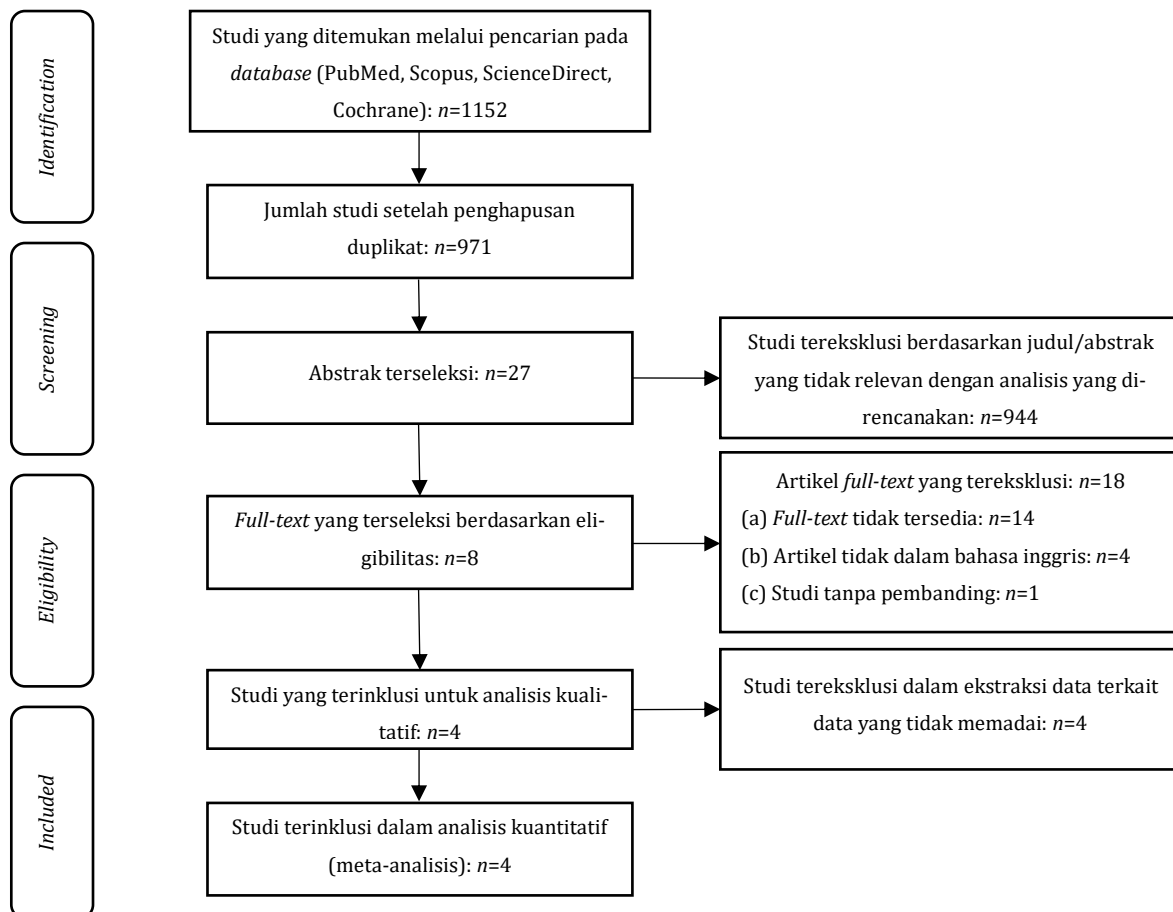
Meta-analisis ini dilakukan sesuai dengan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).⁽¹²⁾ Kami memilih studi prospektif atau retrospektif relevan yang diterbitkan tahun 2014-2024 dengan penelusuran pada situs PubMed, Cochrane, Scopus, dan ScienceDirect. Kriteria inklusi dari penelitian ini: 1) studi observasional dan RCT; 2) pasien dengan ERM yang menjalani operasi vitrektomi; 3) studi yang membandingkan ILM *peeling* dan tanpa ILM *peeling* pada operasi vitrektomi; 4) pasien dengan usia ≥ 18 tahun; 5) studi yang melaporkan BCVA atau CMT untuk setidaknya satu dari hasil yang diukur; dan 6) studi dengan kriteria *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS) sedang atau baik. Sementara kriteria eksklusi yakni: 1) studi tanpa pembandingan; 2) studi dengan data yang tidak memadai; 3) studi yang melibatkan pasien berusia di bawah 18 tahun; 4) studi dengan

subjek hewan; 5) studi yang tidak berbahasa Inggris; 6) studi yang termasuk kriteria rendah (*poor*) berdasarkan NOS. Pemilihan studi dan ekstraksi data penelitian dilakukan oleh empat peneliti (DPP, QWN, BMSW, dan AET) secara independen. Penelitian ditinjau dari judul dan abstrak penelitian, dan penelitian yang memenuhi kriteria inklusi diambil untuk penilaian teks lengkap. Studi yang dipilih untuk analisis terperinci dan ekstraksi data dianalisis oleh semua peneliti, ketidaksepakatan diselesaikan dengan diskusi. Untuk setiap artikel yang dipilih, dilakukan ekstraksi data berupa nama penulis utama, tahun publikasi, negara populasi penelitian, jumlah subjek, dan karakteristik populasi termasuk rerata usia, jenis kelamin, durasi *follow-up*, dan BCVA serta CMT pre-operatif. Luaran yang akan dilakukan analisis pada penelitian ini yaitu BCVA dan perubahan CMT. Kualitas penelitian yang disertakan dinilai menggunakan skor berdasarkan NOS.

Analisis statistik dilakukan dengan penghitungan interval kepercayaan (*confidence interval* [CI]) 95%. Perubahan rerata BCVA dan CMT dianalisis sebagai variabel kontinu dan dilaporkan menggunakan *Weighted Mean Difference* (WMD) dengan CI 95%. Heterogenitas dinilai dengan menggunakan uji chi-square dan statistik I^2 . Nilai $I^2 > 50\%$ dianggap heterogenitas sedang hingga tinggi, sedangkan hasil $I^2 < 50\%$ menunjukkan homogenitas. Model *fix-effects* digunakan sebagai pendekatan utama untuk meta-analisis ini. Nilai $P < 0,05$ dianggap signifikan untuk semua analisis. Meta-analisis dilakukan dengan menggunakan *software* Review Manager, versi 5.3 (*Cochrane Collaboration*, Oxford, United Kingdom).

HASIL

Sejumlah 1125 studi didapatkan dari situs jurnal kedokteran Pubmed, Scopus, Scencedirect, dan Cochrane. Gambar 1 menjabarkan alur proses seleksi studi. Seleksi berdasarkan judul dan abstrak dilakukan pada



Gambar 1. Bagan Alur Pemilihan Studi

setiap studi. Eksklusi dilakukan pada 1125 studi yang tidak relevan dan didapatkan sebanyak 27 studi yang terseleksi. Dari 27 studi tersebut, didapatkan 14 studi yang tidak dapat diakses, 4 studi tidak berbahasa inggris, dan 1 studi tanpa pembandingan. Sebanyak 4 studi dieksklusi terkait data rerata dan standar deviasi yang tidak lengkap. Terdapat 4 studi akhir yang sesuai dengan kriteria inklusi dan memiliki data yang memadai.⁽⁷⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Penilaian kualitas studi dinilai menggunakan *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*. Pada pengukuran kualitas ini, terdapat tiga parameter yakni *selection*, *comparability*, dan *outcome* yang di dalamnya memuat pertanyaan terkait penilaian isi studi. Jumlah dan interpretasi dari poin yang diberikan untuk setiap studi dapat dilihat pada Tabel 1.⁽¹⁶⁾

Tabel 1. Penilaian Kualitas Studi Berdasarkan Newcastle-Ottawa Quality Assessment

Studi	Selection					Comparability		Outcome			
	1	2	3	4	Total	1	Total	1	2	3	Total
Aydin, 2020	1	1	1	1	4	1	1	1	1	1	3
Cubuk, 2020	1	1	1	1	4	1	1	1	1	0	2
El Shafei, 2021	1	1	1	1	4	1	1	1	1	0	2
Yanik, 2023	1	1	1	1	4	1	1	1	0	1	2

Interpretasi: Baik = 3 atau 4 pada parameter *selection*, dan 1 atau 2 pada parameter *comparability*, dan 2 atau 3 pada parameter *outcome*. Sedang = 2 pada parameter *selection*, dan 1 atau 2 pada parameter *comparability*, dan 2 atau 3 pada parameter *outcome*. Buruk = 0 sampai 2 pada parameter *selection*, atau 0 pada parameter *comparability*, atau 0 atau 1 pada parameter *outcome*.

Terdapat total 4 studi yang didapatkan dari pencarian publikasi dalam 10 tahun terakhir. 163 mata sebagai subjek studi terdiri dari 82 mata pada kelompok *no-ILM peeling* dan 81 mata pada kelompok *ILM peeling*. Rancangan studi yang didapatkan

dua di antaranya ialah studi retrospektif dan dua lainnya prospektif, yang terdiri dari populasi di negara Turki dan Mesir. Karakteristik subjek berupa rerata usia, jenis kelamin, durasi *follow-up*, BCVA preoperatif, dan CMT preoperatif dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik *Baseline*

Studi	Negara	Desain Studi	Jumlah Pasien/Mata		Rerata Usia (Tahun)		Jenis Kelamin (L/P)	
			ILM	No-ILM	ILM	No-ILM	ILM	No-ILM
Yanik et al, 2023	Turki	Retrospektif komparatif	15	10	0.42 ± 0.17 (0.20–0.70)	0.56 ± 0.26 (0.20–1.00)	10/15	
El Shafei et al, 2021	Mesir	Prospektif komparatif	20	20	54.9±10.69	58.9±11.73	15/5	8/12
Cubuk et al, 2020	Turki	Retrospektif komparatif	29	33	70.5 ±	69.8 ± 9.9	13/16	15/18
Aydin et al, 2020	Turki	Prospektif	17	19	67.47 ± 5.99	67.68 ± 6.23	9/8	9/10

Tabel 2. (cont.) Karakteristik *Baseline*

Studi	Follow-Up (Bulan)		BCVA Preoperatif		CMT Preoperatif	
	ILM	No-ILM	ILM	No-ILM	ILM	No-ILM
Yanik et al, 2023	1	1	0.42 ± 0.17 (0.20–0.70)	0.56 ± 0.26 (0.20–1.00)	479.8 ± 92.4 (300–588)	473.5 ± 106.0 (338–691)
El Shafei et al, 2021	1, 3, 6, 12	1, 3, 6, 12	0.13±0.12	0.19±0.18	477.95±121.95	461.45±123.67
Cubuk et al, 2020	12.3 ± 9.2	15.7 ± 11.8	0.89 ± 0.58	0.79 ± 0.48	432.9 ± 80.9	411.9 ± 90.9
Aydin et al, 2020	4	4	0.41 ± 0.19	0.48 ± 0.16	-	-

Hasil masing-masing studi berupa BCVA post operatif, CMT post operatif, dan hasil signifikansi dari setiap kelompok ditampilkan pada Tabel 3 dan Tabel 4. Berdasarkan data yang didapatkan dari studi

terinklusi, terdapat hasil signifikan pada BCVA dan CMT post operatif bila dibandingkan dengan kondisi preoperatif baik di kelompok *no-ILM peeling* maupun *ILM peeling*.

Tabel 3. Perbandingan *Best Corrected Visual Acuity* (logMAR) Antara Kelompok No-ILM *Peeling* dan Kelompok ILM *Peeling*

Studi		Preoperatif	Postoperatif	P1	P2
Aydin, 2020	Kelompok No-ILM <i>peeling</i>	0.48±0.16	0.25±0.14	<0.001	0.357
	Kelompok ILM <i>peeling</i>	0.41±0.19	0.20±0.15	0.001	
Cubuk, 2020	Kelompok No-ILM <i>peeling</i>	0.79±0.48	0.61±0.38	0.002	0.31
	Kelompok ILM <i>peeling</i>	0.89±0.58	0.60±0.40	0.008	
Yanik, 2023	Kelompok No-ILM <i>peeling</i>	0.56±0.26	0.25±0.16	0.003	0.085
	Kelompok ILM <i>peeling</i>	0.42±0.17	0.14±0.13	0.005	

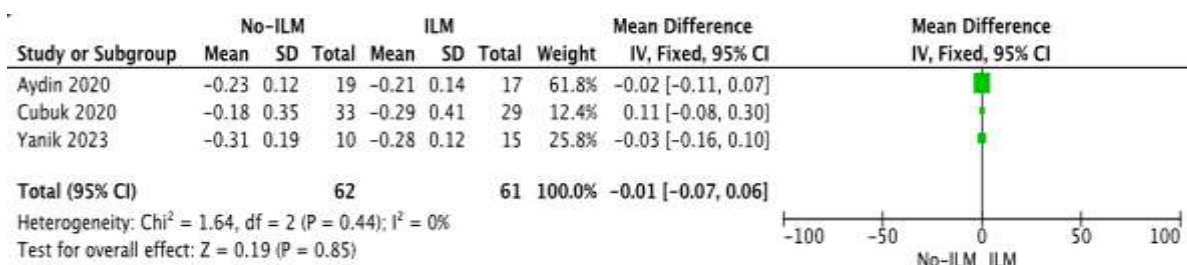
P1: Perbandingan preoperatif dan postoperatif di kelompok No-ILM *peeling* dan ILM *peeling*P2: Perbandingan postoperatif antara kelompok No-ILM *peeling* dengan ILM *peeling***Tabel 4.** Perbandingan *Central Macular Thickness* (μm) Antara Kelompok No-ILM *Peeling* dan Kelompok ILM *Peeling*

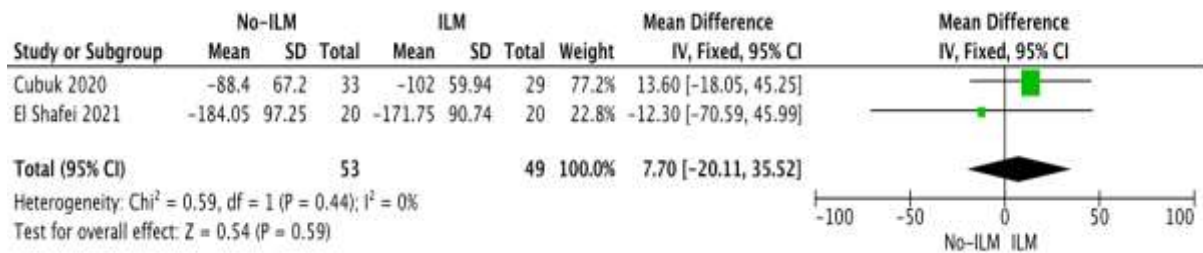
Studi		Preoperatif	Postoperatif	P1	P2
Cubuk, 2020	Kelompok No-ILM <i>peeling</i>	411.9±90.9	323.5±81.0	0.008	0.76
	Kelompok ILM <i>peeling</i>	432.9±80.9	330.9±72.6	0.005	
El Shafei, 2021	Kelompok No-ILM <i>peeling</i>	461.45±123.67	277.40±45.85	<0.001	0.081
	Kelompok ILM <i>peeling</i>	477.95±121.95	306.20±59.90	<0.001	

P1: Perbandingan preoperatif dan postoperatif di kelompok No-ILM *peeling* dan ILM *peeling*P2: Perbandingan postoperatif antara kelompok No-ILM *peeling* dengan ILM *peeling*

Hasil utama pada meta analisis ini ditampilkan pada Gambar 2 dan Gambar 3. BCVA post operatif tidak berbeda signifikan antara kelompok *no*-ILM *peeling* dan ILM *peeling* (mean difference [MD] -0,01; 95% CI: -0,07 hingga 0,06; P = 0,85). Hasil yang sama juga ditunjukkan CMT post operatif yang

menghasilkan perbedaan tidak signifikan antara kedua kelompok (MD 7,70; 95% CI: -20,11 hingga 35,52; P = 0,59). Kelompok *no*-ILM *peeling* dan ILM *peeling* homogen pada analisis BCVA (P = 0,44; I² = 0%) dan CMT (P = 0,44; I² = 0%).

**Gambar 2.** Analisis Statistik BCVA



Gambar 3. Analisis Statistik CMT

PEMBAHASAN

Berdasarkan meta-analisis yang dilakukan, didapatkan hasil tidak signifikan untuk peningkatan BCVA dan perubahan CMT antara kedua kelompok. Terdapat berbagai hal yang menyumbang peran pada perbedaan tidak signifikan yang dihasilkan. Salah satu faktor yang mempengaruhi mungkin disebabkan oleh kerusakan mikrostruktur yang ireversibel sebelum dilakukan tindakan pembedahan. Faktor keterampilan operator dan metode pembedahan juga menjadi salah satu faktor yang penting dalam hasil post operasi. Selain itu penggunaan bagan Snellen untuk penilaian BCVA sering menunjukkan hasil inkonsisten yang mungkin dipengaruhi oleh faktor pencahayaan, perubahan kontras, dan komponen desain Snellen chart itu sendiri.⁽¹⁷⁾ Studi mengkorelasikan tertundanya proses penyembuhan pasca operasi dan berbagai faktor perancu dapat mempengaruhi hasil BCVA, seperti penebalan katarak, keadaan pseudofakia setelah prosedur vitrektomi, dan komplikasi post operatif.⁽¹⁸⁾ Peluang untuk mendapatkan visus yang lebih baik setelah operasi meningkat pada pasien dengan gangguan penglihatan pra operasi yang tergolong ringan hingga sedang. Pada pasien dengan ERM yang sudah berlangsung lama, pemulihan penglihatan sempurna jarang terjadi dan

ketebalan retina serta profil makula jarang kembali normal. Dengan demikian, operasi dini akan menurunkan risiko berkembangnya kerusakan makula yang ireversibel. Pasien dengan visus awal yang lebih baik dapat mencapai hasil visual yang lebih tinggi, tetapi mereka dengan visus pra operasi yang lebih buruk menunjukkan perubahan yang kurang berarti setelah operasi ERM.⁽¹⁹⁾ Pengaruh usia terhadap visus pasca operasi juga sangat berpengaruh. Penelitian menemukan bahwa usia yang lebih muda berhubungan secara signifikan dengan peningkatan visual (0,3 log-MAR atau lebih dari baseline). Durasi gejala berkorelasi negatif dengan tajam penglihatan pasca operasi. Dengan demikian, semakin lama gejala tersebut muncul, semakin rendah hasil visus post operasi dan semakin sedikit pula perolehan fungsionalnya.⁽¹⁹⁾

Peningkatan BCVA post operatif menunjukkan hasil statistik yang tidak signifikan antara kelompok ILM *peeling* dan *no-ILM peeling*. Hal ini mengindikasikan tidak adanya perbedaan yang berarti dalam peningkatan visus pada pasien yang dilakukan ILM *peeling* dibandingkan dengan yang tidak. Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian. Ducloyer yang melakukan penelitian

pada 100 pasien menemukan bahwa terdapat peningkatan BCVA signifikan justru pada kelompok *no-ILM peeling* pada bulan pertama dan baru dilaporkan peningkatan di bulan ke-6 pada kelompok ILM *peeling*, namun tidak ada perbedaan signifikan antara peningkatan BCVA keduanya.⁽²⁰⁾ Perbedaan peningkatan BCVA yang tidak signifikan pada kedua kelompok ini juga ditunjukkan oleh beberapa penelitian lain.⁽⁸⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾ Hasil BCVA yang kurang optimal kemungkinan berkaitan dengan kerusakan yang terjadi pada sel fotoreseptor dan defek pada ujung sel kerucut (*cone outer segment tips*) yang lebih bermakna pada kelompok ILM *peeling*. Kerusakan fotoreseptor ini dicurigai mempengaruhi sensitivitas retina. Dilaporkan hanya kelompok *no-ILM peeling* yang menunjukkan peningkatan rerata sensitivitas retina setelah tindakan pengangkatan ERM.⁽²⁰⁾ Studi RCT menunjukkan rendahnya peningkatan rerata sensitivitas retina dan peningkatan jumlah mikroskotoma pada kelompok ILM *peeling*.⁽¹⁸⁾ Temuan menarik melaporkan adanya hasil BCVA yang meningkat signifikan pada kelompok *no-ILM peeling* bila ERM tidak terjadi pada area sentral fovea. Hasil ini menunjukkan bahwa prosedur pengangkatan ERM sendiri sebenarnya dapat meningkatkan hasil BCVA. Namun tindakan ILM *peeling* dicurigai memberikan trauma tambahan pada retina sehingga menurunkan ketajaman visus hingga dimulainya proses penyembuhan pada durasi waktu hingga 3 bulan.⁽²³⁾ Durasi *follow-up* yang lebih lama juga pernah dilaporkan oleh penelitian Sultan et al. yang memberikan hasil yang searah dengan meta-analisis kami pada 78 subjek studinya bahkan

setelah 5 tahun *follow-up* pasca operasi.⁽²⁴⁾ Meski demikian, dibutuhkan penelitian lebih jauh dengan durasi *follow-up* yang cukup pada lebih banyak studi untuk dapat menyimpulkan hasil ini.

Perubahan CMT post operatif pada kelompok ILM *peeling* dan *no-ILM peeling* menunjukkan hasil yang tidak signifikan. CMT pada ERM dapat meningkat karena lapisan tipis dan berserat yang terbentuk pada retina berkontraksi dan memberikan gaya traksi sehingga menyebabkan kerutan pada lapisan retina yang menyebabkan CMT meningkat.⁽²⁵⁾ Hasil meta-analisis yang dilakukan Huang menyatakan CMT jangka pendek lebih menurun pada kelompok *no-ILM peeling* ILM dibanding kelompok dengan kelompok ILM *peeling*, sedangkan CMT jangka panjang menurun pada kedua kelompok. Perubahan jangka pendek CMT antara kedua kelompok dapat disebabkan oleh perbedaan tingkat penurunan struktur jaringan dan tingkat edema reaktif. Reaksi okular dapat berkurang seiring waktu sehingga perubahan jangka panjang dalam CMT pada kelompok ILM *peeling* dan *no-ILM peeling* tampak serupa.⁽²⁶⁾ Menurut penelitian meta analisis oleh Azuma et al., 16 studi yang mencakup 1.286 mata, tidak ada perbedaan signifikan dalam CMT pada kelompok ILM *peeling* dibanding kelompok *no-ILM peeling*.⁽²⁷⁾ Hal ini sejalan dengan penelitian meta analisis oleh Zhang, dari 8 penelitian yang dikumpulkan tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok ILM *peeling* dan *no-ILM peeling*.⁽¹⁸⁾ CMT rata-rata menurun saat awal dan 12 bulan *follow-up* pasca operasi pada kelompok ILM *peeling* dan kelompok *no-ILM peeling*.

CMT akhir cenderung lebih tinggi pada kelompok *no-ILM peeling* tetapi tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok.⁽²⁰⁾ Studi lain menyatakan nilai CMT meningkat dalam waktu 6 bulan pascaoperasi pada pasien yang menjalani ILM *peeling*. Perubahan CMT dan kekambuhan ERM tidak memiliki perbedaan signifikan ketika ERM diangkat secara terpisah maupun ketika diangkat dengan ILM, namun CMT dapat meningkat secara signifikan bila tidak ada intervensi (*watchful waiting*). Penebalan CMT setelah tindakan ILM *peeling* mungkin disebabkan oleh tekanan mekanis pada sel Müller, yang menyebabkan pembengkakan.⁽²⁷⁾ Kemungkinan lain didapatkan bahwa ILM *peeling* dapat memberikan trauma pada sel Müller di makula temporal karena jumlah yang sangat banyak di daerah tersebut. Secara morfologis, ILM adalah membran basal sel Müller yang berperan dalam homeostasis dan pemeliharaan bentuk retina bagian dalam. Studi histopatologi menunjukkan bahwa ILM yang dikupas dapat menyebabkannya degenerasi.⁽¹⁰⁾ Studi melaporkan bahwa pada kelompok ILM *peeling* terjadi penipisan dari *retinal nerve fiber layer* (RNFL) dan peningkatan terbentuknya disosiasi *nerve fiber layer* yang merupakan sebuah cekungan yang biasanya terbentuk di area makula, edema dan perdarahan retinal, dan terbentuknya *eccentric* atau *paracentral macular hole* yang diakibatkan rusaknya sel Müller.⁽²⁰⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾

Prosedur ILM *peeling* dapat menyebabkan efek samping serta efek jangka panjang yang di antaranya ialah menghilangkan bagian dasar pada sel Müller, sehingga menyebabkan disfungsi sel Müller dan berakhir pada penebalan

RNFL.⁽⁸⁾⁽³²⁾⁽³³⁾ Respon inflamasi akibat trauma hasil pengelupasan ILM juga menyebabkan penebalan RNFL yang terjadi pada hampir seluruh sektor retina, terutama pada sektor superior-nasal dan inferior-temporal pada *follow-up* di bulan ke 12.⁽³⁴⁾ Dilaporkan pula bahwa RNFL mengalami penipisan signifikan 20 bulan pasca ILM *peeling* pada area nasal, superior, dan inferior. Hal ini dicurigai berkaitan dengan toksisitas akibat pewarna *indocyanin green* pada proses ILM *peeling*.⁽³⁵⁾ Perlu diketahui bahwa penebalan RNFL mengindikasikan adanya edema retina namun efeknya pada ketajaman visus berbeda pada setiap kondisi ⁽³⁶⁾, sedangkan penipisan RNFL cenderung menimbulkan gangguan penglihatan serta defek lapang pandang.⁽³⁷⁾

Meski demikian, beberapa penelitian membuktikan tindakan ILM *peeling* pada operasi ERM dapat mengurangi risiko rekurensi terbentuknya ERM. Pada penelitian Park et al. didapatkan 21% mengalami rekurensi pada kelompok *no-ILM peeling* dan tidak didapatkan rekurensi pada kelompok ILM *peeling*.⁽⁹⁾ Dalam beberapa penelitian observasional, kelompok yang tidak dilakukan tindakan ILM *peeling* mengalami rekurensi sekitar 7 – 23% sedangkan kelompok yang dilakukan tindakan ILM *peeling* mengalami rekurensi hanya sekitar 0 – 4%.⁽²⁸⁾ Menurut penelitian Gandorfer et al., tingginya rekurensi pada pasien *no-ILM peeling* disebabkan oleh masih terdapatnya jaringan fibroseluler yang dapat berproliferasi sehingga berisiko terbentuknya ERM kembali.⁽⁹⁾⁽³⁸⁾

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil meta-analisis ini didapatkan kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan pada BCVA dan CMT antara tindakan No-ILM *peeling* dengan ILM *peeling* pada pasien epiretinal membran idiopatik. Hasil statistik ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain jumlah studi yang terbatas, jumlah sampel yang tidak terlalu besar, dan durasi *follow-up* yang relatif singkat. Karena itu kami menyarankan adanya penelitian lebih lanjut dengan mempertimbangkan faktor-faktor tersebut untuk dapat mengonfirmasi hasil studi kami. Di samping itu, ILM *peeling* terbukti dapat mencegah rekurensi ERM. Berkaitan dengan hal tersebut, ILM *peeling* dapat dipertimbangkan pada kasus-kasus tertentu seperti kerutan retina yang parah, ERM sekunder, ERM bilateral atau prosedur operasi ulang untuk rekurensi ERM itu sendiri. Dengan pemilihan kasus yang lebih cermat, faktor biaya pada ILM *peeling* dapat lebih efisien dan pelaksanaannya pun lebih efektif dalam operasi vitrektomi pada ERM. Manfaat dari prosedur ILM *peeling* dapat terus dieksplorasi dan penelitian kami tetap terbuka dengan hasil penelitian lanjutan terkait prosedur ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tranos P, Koukoulas S, Charteris DG, Perganda G, Vakalis A, Asteriadis S, et al. The role of internal limiting membrane peeling in epiretinal membrane surgery: A randomised controlled trial. *British Journal of Ophthalmology*. 2017 Jun 1;101(6):719–24.
2. Fang XL, Tong Y, Zhou YL, Zhao PQ, Wang ZY. Internal limiting membrane peeling or not: A systematic review and meta-analysis of idiopathic macular pucker surgery. *British Journal of Ophthalmology*. 2017 Nov 1;101(11):1535–41.
3. Fung AT, Galvin J, Tran T. Epiretinal membrane: A review. Vol. 49, *Clinical and Experimental Ophthalmology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 289–308.
4. Chen L, Liu M, Xie AM, Liu Y. Original Article A study on change of macular retinal thickness and its relationship with vision before and after operation to idiopathic macular epiretinal membranes [Internet]. Vol. 8, *Int J Clin Exp Med*. 2015. Available from: www.ijcem.com/
5. Duan XR, Liang YB, Friedman DS, Sun LP, Wong TY, Tao QS, et al. Normal macular thickness measurements using optical coherence tomography in healthy eyes of adult Chinese persons: The Handan Eye Study. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1585–94.
6. Haves A. 451-1107-2-PB. Ashan, Haves (2020) Karakteristik Ketebalan Makula Sentral Sebelum dan Sesudah Injeksi Intravitreal Bevacizumab di RSKM Padang Eye Center Periode Januari 2018 – Januari 2019 *Health & Medical Journal* 2 01-07 1033854/heme.v2i2451. 2020;
7. Chan A, Duker JS, Ko TH, Fujimoto JG, Schuman JS. Normal Macular Thickness Measurements in Healthy Eyes Using Stratus Optical Coherence Tomography. Vol. 124, *Arch Ophthalmol*. 2006.
8. Schechet SA, Devience E, Thompson JT. THE EFFECT OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING ON IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY, WITH A REVIEW OF THE LITERATURE.
9. Aydin T, Kerci SG, Karti O, Zengin MO, Kusbeci T. Effect of Internal Limiting Membrane Peeling on Macular Structure and Metamorphopsia Scores in Idiopathic Epiretinal Membrane Surgery. *Open Ophthalmol J*. 2020 Mar 28;14(1):1–8.
10. Amouyal F, Shah SU, Pan CK, Schwartz SD, Hubschman JP. MORPHOLOGIC FEATURES AND EVOLUTION OF INNER RETINAL DIMPLES ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AFTER INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING. Vol. 34, *RETINA*. 2014.
11. Lai TY, Kwok FRCS AK, Lai MRCS TY, Yuen MRCS KS. Epiretinal membrane surgery with or without internal limiting membrane peeling A BSTRACKT. Vol. 33, *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2005.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement [Internet]. Canada; 2009 Aug. Available from: www.anals.org
13. Schadlu R, Tehrani S, Shah GK, Prasad AG. LONG-TERM FOLLOW-UP RESULTS OF ILM PEELING DURING VITRECTOMY SURGERY FOR PREMACULAR FIBROSIS. Vol. 28, *RETINA*. 2008.
14. Lim JW, Cho JH, Kim HK. Assessment of macular function by multifocal electroretinography following epiretinal membrane surgery with internal limiting membrane peeling. *Clinical Ophthalmology*. 2010;4(1):689–94.
15. Lee JW, Kim IT. Outcomes of idiopathic macular epiretinal membrane removal with and without internal limiting membrane peeling: A comparative study. *Jpn J Ophthalmol*. 2010 Mar;54(2):129–34.
16. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa. 2011;
17. Falkenstein IA, Cochran DE, Azen SP, Dustin L, Tamewar AM, Kozak I, et al. Comparison of Visual Acuity

- in Macular Degeneration Patients Measured with Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Charts. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2):319–23.
18. Zhang B, Dong X, Sun Y. Effect of internal limiting membrane peeling for idiopathic epiretinal membrane. *Heliyon*. 2023 Mar 1;9(3).
19. Iuliano L, Fogliato G, Gorgoni F, Corbelli E, Bandello F, Codenotti M. Idiopathic epiretinal membrane surgery: Safety, efficacy and patient related outcomes. Vol. 13, *Clinical Ophthalmology*. Dove Medical Press Ltd; 2019. p. 1253–65.
20. Ducloyer JB, Ivan J, Poinas A, Lebreton O, Bonissent A, Fossum P, et al. Does internal limiting membrane peeling during epiretinal membrane surgery induce microscotomas on microperimetry? Study protocol for PEELING, a randomized controlled clinical trial. *Trials*. 2020 Jun 8;21(1).
21. Obata S, Fujikawa M, Iwasaki K, Kakinoki M, Sawada O, Saishin Y, et al. Changes in Retinal Thickness after Vitrectomy for Epiretinal Membrane with and without Internal Limiting Membrane Peeling. *Ophthalmic Res*. 2017 Feb 1;57(2):135–40.
22. De Novelli FJ, Goldbaum M, Monteiro MLR, Aggio FB, Takahashi WY. SURGICAL REMOVAL OF EPIRETINAL MEMBRANE WITH AND WITHOUT REMOVAL OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE Comparative Study of Visual Acuity, Features of Optical Coherence Tomography, and Recurrence Rate.
23. Chang S, Gregory-Roberts EM, Park S, Laud K, Smith SD, Quan J, et al. Double Peeling During Vitrectomy for Macular Pucker The Charles L. Schepens Lecture [Internet]. Vol. 131, *JAMA Ophthalmol*. 2013. Available from: www.asrs.org
24. Sultan H, Wykoff CC, Shah AR. Five-year outcomes of surgically treated symptomatic epiretinal membranes with and without internal limiting membrane peeling. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018 May 1;49(5):296–302.
25. Lee HJ, Kim MS, Jo YJ, Kim JY. Thickness of the macula, retinal nerve fiber layer, and ganglion cell layer in the epiretinal membrane: The repeatability study of optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(8):4554–9.
26. Huang Q, Li J. With or without internal limiting membrane peeling during idiopathic epiretinal membrane surgery: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jan 1;16(1 January).
27. Azuma K, Ueta T, Eguchi S, Aihara M. EFFECTS OF INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING COMBINED WITH REMOVAL OF IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANE A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis [Internet]. Vol. 37, *RETINA*. 2017. Available from: <http://links.lww>.
28. Ducloyer JB, Eude Y, Volteau C, Lebreton O, Bonissent A, Fossum P, et al. Pros and cons of internal limiting membrane peeling during epiretinal membrane surgery: A randomised clinical trial with microperimetry (PEELING). *British Journal of Ophthalmology*. 2024 Dec 17;
29. Wu L. Case report illustrates potential for complication with peeling. *Costa Rica*; 2017.
30. Abdelkader E, Lois N. Internal Limiting Membrane Peeling in Vitreo-retinal Surgery. *Surv Ophthalmol*. 2008 Jul;53(4):368–96.
31. Guber Ioana Pereni Hendrik N Scholl Ivo Guber Richard J Haynes JP. Outcomes after Epiretinal Membrane Surgery with or Without Internal Limiting Membrane Peeling. *Ophthalmol Ther* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.6084/>
32. Díaz-Valverde A, Wu L. TO PEEL OR NOT TO PEEL THE INTERNAL LIMITING MEMBRANE IN IDIOPATHIC EPIRETINAL MEMBRANES. Vol. 0, *RETINA*. 2017.
33. Deltour JB, Grimbert P, Masse H, Lebreton O, Weber M. DETRIMENTAL EFFECTS OF ACTIVE INTERNAL LIMITING MEMBRANE PEELING DURING EPIRETINAL MEMBRANE SURGERY Microperimetric Analysis. Vol. 37, *RETINA*. 2017.
34. Ohta K, Sato A, Senda N, Fukui E. Transient Increase of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness after Vitrectomy with ILM Peeling for Idiopathic Macular Hole. *J Ophthalmol*. 2016;2016.
35. Yamashita T, Uemura A, Kita H, Sakamoto T. Analysis of the retinal nerve fiber layer after indocyanine green-assisted vitrectomy for idiopathic macular holes. *Ophthalmology*. 2006 Feb;113(2):280–4.
36. Savini G, Bellusci C, Carbonelli M, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, et al. Detection and Quantification of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Optic Disc Edema Using Stratus OCT.
37. Sehi M, Zhang X, Greenfield DS, Chung Y, Wollstein G, Francis BA, et al. Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with visual field loss over time in glaucoma suspect and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(1):73–82.e1.
38. Cubuk MO, Unsal E. Anatomic and functional results of idiopathic macular epiretinal membrane surgery. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(4):614–9.

Artikel Penelitian

Korelasi Resistensi Antimikroba dengan Biofilm Pada Isolat *P. Aeruginosa* dari Sampel Sputum ETTsss di ICU RSSA

Correlation Between Antimicrobial Resistance and Biofilm of *P. aeruginosa* Isolates from Sputum ETT in the ICU of RSSA

Lydia Trisnawati¹, Etty Fitria Ruliatna¹, Yuyun Kusnaningrum²

¹ Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

² Instalasi Mikrobiologi Klinik, RSUD Dr. Saiful Anwar

Diterima 15 April 2025; direvisi 10 Juni 2025; publikasi 25 Februari 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Etty Fitria Ruliatna

Departemen Mikrobiologi Klinik,
Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya

Email: ettyruliatna@ub.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: *P. aeruginosa* merupakan penyebab utama infeksi nosokomial dan pembentuk *biofilm* kuat. Resistensi antimikroba dan pembentukan *biofilm* menjadi dua faktor penting yang meningkatkan virulensi. Di RSSA, pada tahun 2023 insiden VAP melebihi target pencapaian nasional, dan bakteri batang Gram negatif merupakan penyebab tersering.

Tujuan: Menilai hubungan antara kemampuan resistensi antimikroba dengan kemampuan membentuk *biofilm* dari isolat *P. aeruginosa* dari sampel sputum ETT.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain potong lintang. Sampel diambil dari sputum pasien yang menggunakan ETT di ruang ICU RSUD Dr. Saiful Anwar. Deteksi *biofilm* dilakukan menggunakan metode *microtiter plate*, dan uji resistensi dilakukan dengan metode otomatis Vitek 2.

Hasil: Dari 23 isolat *P. aeruginosa* MDR, 45,5% menunjukkan kemampuan membentuk *biofilm*, sedangkan 54,5% tidak. Uji *Chi Square* mengindikasikan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara pola resistensi antimikroba dengan kemampuan membentuk *biofilm*.

Kesimpulan: Tidak ditemukan hubungan bermakna antara resistensi antimikroba dengan kemampuan membentuk *biofilm* pada isolat *P. aeruginosa* dari sputum ETT.

Kata Kunci: *Biofilm*; *P. aeruginosa*; Resistensi antimikroba; Sputum ETT; ICU.

ABSTRACT

Background: *P. aeruginosa* is a prominent pathogen responsible for hospital-acquired infections and as strong *biofilm* producer. Its pathogenic potential is primarily driven by antimicrobial resistance and the ability to form *biofilms*. The target for VAP incidence at RSSA on 2023 exceed the national limit, and Gram negative rod bacteria are the most common cause.

Aim: To examine the correlation between antimicrobial resistance patterns and the *biofilm*-forming ability of *P. aeruginosa* isolated from endotracheal tube (ETT) sputum specimens.

Methods: This analytic cross-sectional study used sputum samples from ICU patients with ETT. *Biofilm* detection was done using the *microtiter plate* method, and antimicrobial susceptibility was tested using Vitek 2 system.

Results: Of the 23 multidrug-resistant (MDR) isolates identified, 45.5% demonstrated *biofilm*-forming ability, while 54.5% did not. Statistical analysis using the Chi-square test revealed no significant association between antimicrobial resistance and *biofilm* formation.

Conclusion: There was no significant correlation between multidrug resistance and *biofilm* production in *P. aeruginosa* isolates from ETT sputum samples.

Keywords: *Biofilm*; *P. aeruginosa*; Antimicrobial resistance; Sputum ETT; ICU



PENDAHULUAN

Resistensi antimikroba (AMR) merupakan ancaman global serius bagi kesehatan manusia, hewan, dan lingkungan. Diperkirakan pada tahun 2050, AMR akan menjadi penyebab utama kematian dengan estimasi 10 juta kematian per tahun. Salah satu faktor yang mendukung resistensi ini adalah kemampuan bakteri membentuk *biofilm*¹.

Biofilm adalah komunitas bakteri yang melekat pada permukaan dan dilindungi oleh matriks ekstraseluler (EPS). Struktur ini memberikan perlindungan terhadap tekanan lingkungan, termasuk antibiotik². Di rumah sakit, *biofilm* banyak ditemukan pada alat medis seperti *endotracheal tube* (ETT), yang umum digunakan pada pasien dengan ventilasi mekanik. ETT merupakan salah satu lingkungan potensial terbentuknya *biofilm* dan menjadi sumber infeksi seperti *ventilator-associated pneumonia* (VAP)³.

P. aeruginosa merupakan bakteri Gram-negatif yang umum diisolasi dari pasien dengan *ventilator-associated pneumonia* (VAP) dan dikenal memiliki kemampuan tinggi membentuk *biofilm* serta resistensi terhadap berbagai antibiotik. Bakteri ini beradaptasi dengan cepat dan memiliki berbagai faktor virulensi, termasuk flagela, pili, dan eksopolisakarida. Infeksi oleh *P. aeruginosa*, khususnya strain *multi-drug-resistant* (MDR), berkontribusi besar terhadap morbiditas, mortalitas, dan kegagalan terapi di ICU^{2,4,5}.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *biofilm* berperan dalam peningkatan resistensi antimikroba. Namun, hubungan antara keduanya masih belum jelas dan bervariasi antar studi. Oleh karena itu, penting untuk mengetahui apakah ada hubungan antara resistensi antimikroba dan kemampuan membentuk *biofilm*, khususnya pada isolat *P. aeruginosa* dari ETT pasien ICU.

Tujuan dari penelitian ini adalah

untuk mengetahui korelasi antara resistensi antimikroba dengan kemampuan membentuk *biofilm* pada isolat *P. aeruginosa* dari sampel sputum ETT di ruang rawat intensif.

METODE

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan pendekatan potong lintang. Proses penelitian dilaksanakan di Instalasi Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dalam kurun waktu yang telah ditetapkan. Penelitian ini juga telah lulus dari bebas kaji etik dengan nomor: 322/EG/KEPK-PSPDS/09/2024. Subjek penelitian adalah isolat *P. aeruginosa* yang diperoleh dari sampel sputum pasien dewasa dengan *endotracheal tube* (ETT) yang dirawat di ruang ICU.

Sampel diambil secara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi adalah isolat *P. aeruginosa* dari sputum pasien dengan ETT yang telah memenuhi syarat klinis dan laboratoris. Isolat dari sputum ETT kualitas tidak baik atau data tidak lengkap dikeluarkan dari penelitian.

Kemampuan membentuk *biofilm* diuji menggunakan metode *microtiter plate*⁶. Suspensi bakteri disiapkan di *Tryptic Soy Broth* (TSB) yang ditambahkan dengan 1% glukosa (*Tryptic Soy Broth glucosa*, TSB *glu*) dan dengan konsentrasi 0,5 McFarland (1.10^8 cfu/ml), kemudian diinkubasi selama 24 jam dengan suhu 37°C. Kemudian 100 µL dipindahkan ke *microplate*. *Microplate* kemudian diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C. Kemudian dilakukan pembilasan dengan *phosphate buffered saline* (PBS). *Biofilm* dapat difiksasi dengan 150 µL metanol selama 20 menit atau dikeringkan pada suhu 60°C selama 1 jam. *Biofilm* yang terbentuk di dinding *microplate* itu kemudian diwarnai dengan 150 µL kristal violet selama 15 menit, kemudian

dibilas dengan aquades sebanyak 2 kali kemudian diangin-anginkan hingga kering. *Biofilm* yang terwarnai di dinding kemudian diberi 33% *glacial acetic acid* selama 10 menit. Kemudian dibaca dengan *microplate reader* pada gelombang 630 nm dengan ELISA *microtiter plate reader*. Penghitungan *optical density* (OD) kemudian dilakukan untuk menentukan apakah isolat tersebut tidak membentuk *biofilm*, membentuk *biofilm* lemah, kuat dan sedang⁶.

Resistensi antimikroba diuji menggunakan alat otomatis Vitek 2 (bioMérieux), dan hasil diklasifikasikan berdasarkan kriteria multidrug-resistant (*MDR*). Analisis hubungan antara kemampuan membentuk *biofilm* dan resistensi antimikroba dilakukan menggunakan uji *Chi Square* dengan

tingkat signifikansi $p < 0,05$.

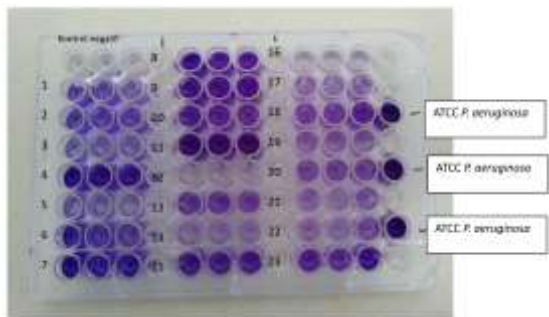
HASIL

Sebanyak 23 isolat *P. aeruginosa MDR* diperoleh dari sputum pasien dengan *ETT* di ruang perawatan intensif RSUD Dr. Saiful Anwar. Dari jumlah tersebut, sebanyak 10 isolat (45,5%) memiliki kemampuan membentuk *biofilm*, sedangkan 13 isolat (54,5%) tidak menunjukkan pembentukan *biofilm* berdasarkan pembacaan OD menggunakan metode *microtiter plate*.

Uji *Chi Square* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara pola resistensi antimikroba dan kemampuan pembentukan *biofilm* pada isolat *P. aeruginosa* ($p > 0,05$). Ini menunjukkan bahwa status *MDR* tidak berkorelasi dengan peningkatan kemampuan pembentukan *biofilm*.

Tabel 1. Hubungan Antara *MDR* dan Kemampuan Membentuk *Biofilm* pada Isolat *P. aeruginosa*

<i>MDR Status</i>	Membentuk <i>Biofilm</i>	Tidak Membentuk <i>Biofilm</i>	Total
Ya	5 (45,5%)	6 (54,5%)	11
Tidak	5 (41,7%)	7 (58,3%)	12
Total	10	13	23



Gambar 1. Hasil uji *biofilm* dengan metode *microtiter plate*

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa tidak ada korelasi yang signifikan antara resistensi antimikroba dan kemampuan membentuk *biofilm* pada isolat *P. aeruginosa* yang diperoleh dari sputum *ETT*. Sebagian isolat *MDR* justru tidak membentuk *biofilm*, dan sebaliknya, beberapa isolat non-*MDR* mampu membentuk *biofilm*.

Temuan dalam penelitian ini sejalan dengan laporan yang dipublikasikan oleh Thi *et al*, 2020⁷, yang menyebutkan bahwa *P. aeruginosa* merupakan bakteri yang dapat hidup dan menempel di berbagai macam permukaan dan membentuk *biofilm*. *P. aeruginosa* diketahui sebagai pembentuk *biofilm* yang kuat sehingga merupakan bakteri yang sangat baik untuk dipelajari pembentukan *biofilm*nya^{7,8}. Ada banyak mekanisme intrinsik resisten dan resistensi didapat (*acquired resistance*) yang dapat dieksploitasi oleh *P. aeruginosa*, termasuk dan tidak hanya dibatasi oleh inaktivasi antibiotik, modifikasi target obat, gangguan pada permeabilitas membran, ekspresi dari sistem efluks, pembentukan *biofilm* dan *quorum sensing* (*QS*) yang mempengaruhi kepekaan antibiotik. *P.*

aeruginosa juga dibekali dengan macam-macam faktor virulensi seperti *flagella*, pili dan LPS yang berpengaruh pada perlekatan atau kolonisasi pada penjamu, adanya sistem sekresi yang mentransport efektor dan toxin ke pejamu, protease dan toxin yang menyebabkan kerusakan jaringan, serta QS dan *biofilm* yang memfasilitasi komunikasi antar bakteri dan resistensi obat⁸.

Hasil penelitian ini konsisten dengan beberapa studi sebelumnya yang juga tidak menemukan hubungan langsung antara pembentukan *biofilm* dan pola resistensi antimikroba, menunjukkan bahwa *biofilm* bukan satu-satunya mekanisme yang menyebabkan resistensi⁹. Resistensi pada *P. aeruginosa* juga dipengaruhi oleh mekanisme lain seperti inaktivasi antibiotik, modifikasi target obat, gangguan pada permeabilitas membran, ekspresi dari sistem efluks, pembentukan *biofilm* dan QS yang mempengaruhi kepekaan antibiotik. *P. aeruginosa* juga dibekali dengan macam-macam faktor virulensi seperti *flagella*, pili dan LPS yang berpengaruh pada perlekatan atau kolonisasi pada penjamu, adanya sistem sekresi yang mentransport efektor dan toxin ke pejamu, protease dan toxin yang menyebabkan kerusakan jaringan, serta QS dan *biofilm* yang memfasilitasi komunikasi antar bakteri dan resistensi antimikroba^{7,8}.

Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Karami *et al*, 2019¹⁰ ada perbedaan, dimana pada penelitian tersebut juga dilakukan uji korelasi pada pembentukan *biofilm* dan korelasinya terhadap resistensi antibiotik, didapatkan bahwa ada hubungan antara MDR dengan pembentukan *biofilm* dengan $P = 0,00$. Pada penelitian yang dilakukan, disebutkan pembentukan *biofilm* menyebabkan berkurangnya sensitivitas antibiotik dan digunakan konsentrasi antibiotik yang lebih tinggi pada isolat tersebut. Pada penelitian oleh Karami *et al*, 2019¹⁰, Ochoa *et al*, 2015¹¹ juga melakukan penelitian tidak hanya menggunakan

fenotipik saja namun juga diteliti secara genotipik, sehingga pada penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian fenotipik sehingga mengurangi bias yang ada.

Namun demikian, *biofilm* tetap merupakan faktor penting dalam patogenesis infeksi kronis karena struktur EPS-nya dapat menghambat penetrasi antibiotik dan melindungi bakteri dari fagositosis. Kombinasi antara MDR dan *biofilm* berpotensi memperberat penanganan klinis bila keduanya hadir bersamaan^{1,2}.

Perbedaan hasil dengan studi lain dapat disebabkan oleh variasi metode deteksi *biofilm*, jenis antibiotik yang diuji, kondisi inkubasi, atau populasi isolat yang diteliti. Untuk mendapatkan pemahaman mendalam mengenai relasi ini, disarankan agar penelitian berikutnya mencakup jumlah sampel yang lebih besar serta menerapkan pendekatan molekuler.

Pada penelitian ini ada beberapa keterbatasan. Penelitian hanya meneliti secara fenotipik dan tidak melihat faktor kontributor lain dari *P. aeruginosa* seperti eksopolisakarida (Pel, Psl dan Alginat) serta gen yang mempengaruhi QS. Beberapa penelitian menunjukkan penelitian *biofilm* dengan menggunakan selang ETT lebih menjanjikan hasil yang lebih baik^{10,11}.

Penulis menyatakan tidak ada kepentingan pribadi, komersial maupun politik terkait penerbitan tulisan ini.

SIMPULAN

Penelitian ini mengungkap bahwa, pada isolat *P. aeruginosa* yang diperoleh dari sampel sputum ETT di ruang rawat intensif RSUD Dr. Saiful Anwar, tidak ditemukan korelasi signifikan antara tingkat resistensi terhadap antimikroba dan kapasitas pembentukan *biofilm*. Temuan ini mengindikasikan bahwa resistensi antibiotik pada *P. aeruginosa* tidak selalu berkaitan dengan kemampuan membentuk *biofilm*. *P. aeruginosa* baik itu yg MDR maupun non MDR

mempunyai kemampuan yang sama dalam membentuk *biofilm*

Dianjurkan agar penelitian mendatang melibatkan jumlah sampel yang lebih besar dan penerapan pendekatan molekuler, sehingga mekanisme resistensi dan pembentukan *biofilm* dapat dipahami secara menyeluruh. Selain itu, penting untuk terus memantau dan mengendalikan penggunaan antibiotik serta memperkuat strategi pencegahan infeksi di ICU.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih atas dukungan fasilitas dan bantuan teknis yang diberikan oleh Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya serta Instalasi Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Saiful Anwar selama penelitian ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada setiap pihak yang telah berkontribusi, meskipun tidak dapat disebutkan satu per satu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tang K, Millar B, Moore J. Antimicrobial Resistance (AMR). Br J Biomed Sci. 2023. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11387>
2. Rather M, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: Formation, resistance, and control. Braz J Microbiol. 2021;52:1701–18.
3. Thorarinsdottir H, Kander T, et al. Biofilm formation on endotracheal tubes: A clinical trial. Crit Care. 2020;24:382. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03092-1>
4. Li Y, Roberts JA, Walker MM, et al. Global epidemiology of VAP caused by MDR *P. aeruginosa*: A systematic review. Int J Infect Dis. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.11.023>
5. Abebe G. The role of bacterial biofilm in antibiotic resistance and food contamination. Int J Microbiol. 2020; Article ID 1705814. <https://doi.org/10.1155/2020/1705814>
6. Abbas H, Serry FM, Masry EM. Combating *P. aeruginosa* biofilm by potential biofilm inhibitors. Asian Pharma Press. 2012;2(2):66–72.
7. Thi M, Wibowo D, Rehm B. *P. aeruginosa* biofilms. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8671. <https://doi.org/10.3390/ijms21228671>
8. Liao C, Huang X, Wang Q, et al. Virulence factors of *P. aeruginosa* and antivirulence strategies. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:926758. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.926758>
9. Haidar A, Muazzam A, Nadeem A, et al. Biofilm formation and antibiotic resistance in *P. aeruginosa*. The Microbes. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.microb.2024.100078>
10. Karami P, Khaledi A, Mashoof R, et al. Correlation between biofilm formation capability and antibiotic resistance in *P. aeruginosa*. Gene Rep. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2019.100561>
11. Ochoa S, Cordova A, Rodea G, et al. Characterization of MDR *P. aeruginosa* from pediatric patients and biofilm formation. Microbiol Res. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micres.2014.11.005>

Artikel Penelitian

Hubungan antara Kejadian Nokturia dan Kualitas Tidur di Kalangan Mahasiswa Kedokteran selama Pandemi Covid-19

The Relationship Between Nocturia Incidence and Sleep Quality Among Medical Students During Covid-19 Pandemic

Besut Daryanto^{1*}, Triana Amelia Lasdianto², Alidha Nur Rakhmani³

¹ Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya – RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

² Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

³ Departemen Kedokteran Keluarga Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Diterima 27 Mei 2025; direvisi 12 Juni 2025; publikasi 25 Februari 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Besut Daryanto. Departemen
Urologi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Brawijaya – RSUD Dr.
Saiful Anwar, Malang, Indonesia
Email: urobes.fk@ub.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Nokturia merupakan penyakit saluran kemih bagian bawah yang paling sering yang ditandai dengan terbangun untuk buang air kecil lebih dari satu kali selama periode tidur utama dan prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui frekuensi, gangguan dan hubungan nokturia dengan kualitas tidur selama pandemi COVID-19 pada mahasiswa kedokteran.

Metode: Penelitian ini menggunakan pendekatan cross-sectional dan metode observasi analitik dengan menyebarkan kuesioner. Pertanyaan yang diajukan meliputi karakteristik demografi, frekuensi nokturia, dan skor gangguan yang berhubungan dengan nokturia.

Hasil: Data dari 90 individu yang memenuhi syarat untuk analisis statistik. Usia rata-rata adalah $19,24 \pm 1,08$ tahun. Prevalensi nokturia secara keseluruhan adalah 38,8% mahasiswa kedokteran mengalami nokturia. Persentase nokturia yaitu 42,2% dan 35,56% pada pria dan wanita, masing-masing memiliki nilai $p = 0,642$. Persentase frekuensi nokturia per malam adalah 24,4%, 13,3%, dan 0,01% (masing-masing 1, 2, dan 4 kali).

Kesimpulan: Nokturia umum terjadi di kalangan mahasiswa kedokteran, terutama pria dan tidak berhubungan dengan kualitas tidur.

Kata Kunci: COVID-19, mahasiswa kedokteran, nokturia, kualitas tidur.

ABSTRACT

Background: Nocturia is the most common lower urinary tract disease that characterized by waking up to urinate more than once during the main sleep period and its prevalence increases with age.

Aim: This study aimed to investigate frequency, bothersome and relation of nocturia with sleep quality during COVID-19 pandemic in medical students

Methods: This study used a cross-sectional approach and an analytical observation method by distributing questionnaires. Questions include demographic characteristics, frequencies of nocturia, and bother score related to nocturia

Results: Data on 90 individuals eligible for statistical analysis. The average age was 19.24 ± 1.08 years. Overall nocturia prevalence was 38.8% medical students had nocturia. The nocturia rate was 42.2% and 35.56% in men and women, respectively ($p = 0.642$). The frequency of nocturia per night was 24.4%, 13.3%, and 0.01% (1, 2, and 4 times, respectively).

Conclusion: Nocturia is common among medical students, especially men and it is not related with sleep quality.

Keywords: COVID-19, medical students, nocturia, sleep quality.



PENDAHULUAN

Nokturia didefinisikan oleh *International Continence Society* (ICS) sebagai keluhan terbangun di malam hari untuk berkemih setidaknya satu kali, dengan setiap berkemih diawali dan diikuti dengan tidur¹. Menurut laporan Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IUA), dari 1555 partisipan, prevalensi nokturia di Indonesia adalah 38,6% pada wanita dan 61,4% pada pria. Sebagian besar penderita nokturia berusia antara 55 hingga 65 tahun².

Episode nokturia yang sering terjadi dapat menyebabkan kualitas tidur yang lebih buruk³. lebih penting pada usia muda, terutama pada mahasiswa kedokteran yang dibebani dengan tugas kuliah⁴. Untuk menentukan apakah nokturia dan kualitas tidur saling berkaitan, kami berusaha mencari tahu seberapa umum nokturia terjadi di kalangan mahasiswa kedokteran selama pandemi COVID-19.

METODE

Kami melakukan studi potong lintang dan survei berbasis kuesioner yang dilakukan pada mahasiswa kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dengan menggunakan Google Form pada tanggal 1 Januari 2022 hingga 30 April 2022. Sebanyak 90 mahasiswa kedokteran yang memenuhi kriteria dan mengisi kuesioner. Jenis kelamin, usia, tinggi badan, berat badan, riwayat aktivitas sosial malam hari, penggunaan obat tidur setiap hari, asupan harian minuman berkafein pada sore dan/atau malam hari, termasuk di antara pertanyaan demografis. Semua pasien memberikan persetujuan tertulis untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.

Kami melakukan survei berdasarkan dua kuesioner yang telah divalidasi secara internasional, dapat diandalkan, dan digunakan secara luas, yaitu *International Consultation on Incontinence Questionnaire Nocturia Module* (ICIQ-N) yang diadaptasi dari kuesioner ICSmale dan BFLUTS dengan

Cronbach alpha 0,92 dan 0,98 untuk pria dan wanita, Kappa 0,76 ($P < 0,0001$). Kuesioner Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) dengan Cronbach Alpha 0,79, validitas kelompok diketahui ($p < 0,001$).

Persetujuan etik untuk penelitian ini diperoleh dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang dengan nomor etik 364/EC/KEPK-S1-PD/12/2021.

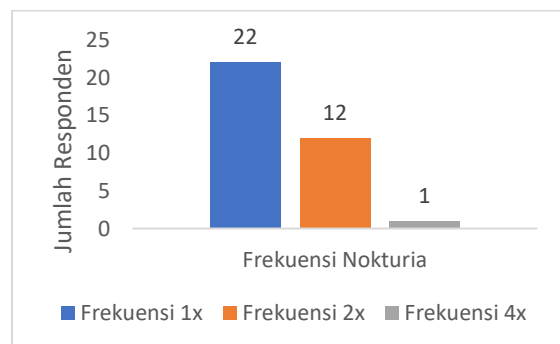
Analisis statistika menggunakan Perangkat lunak SPSS (v.28). Data deskriptif dinilai secara kuantitatif, dan disajikan dalam bentuk angka dan frekuensi (%). Hubungan antara kelompok dan tanggapan terhadap pertanyaan dianalisis menggunakan uji chi-square yang sesuai (Pearson chi-square atau uji eksak Fisher-Freeman-Halton). $p < 0,05$ ditetapkan sebagai tingkat signifikansi statistik.

HASIL

Berdasarkan Tabel 1, diketahui bahwa di antara 90 siswa, usia rata-rata responden adalah $19,24 \pm 1,08$ tahun, 45 laki-laki (50%) dan 45 (50%) perempuan. Sebanyak 42,2% laki-laki dan 35,56% perempuan mengalami nokturia ($p = 0,642$). Indeks Massa Tubuh (IMT) dari kedua jenis kelamin adalah $22,73 \pm 5,78$. 18,8% mahasiswa yang memiliki kebiasaan rutin mengonsumsi minuman berkafein pada sore atau malam hari dan 81,1% tidak memiliki kebiasaan rutin mengonsumsi minuman berkafein pada sore atau malam hari. Riwayat aktivitas sosial di malam hari tidak sibuk 26 orang (28,8%); cukup sibuk 35 orang (38,89%); sibuk 14 orang (15,56%); dan sangat sibuk 15 orang (16,67%).

Tabel 1. Karakteristik demografi dan Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) di antara para responden

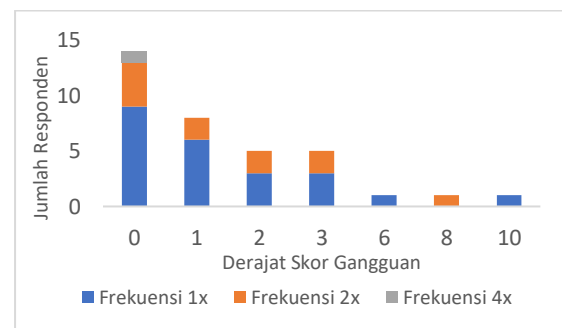
	Nokturia (+)	Nokturia (-)	<i>p-value</i>
Rerata usia (tahun)	19.15 ± 0.96	19.18 ± 1.05	0.508
Jenis kelamin			
Pria	19 (42.2%)	26 (57.8%)	0.642
Wanita	16 (35.56%)	29 (64.4%)	
Rerata BMI (kg/m ²)	22.66 ± 3.85	22.80 ± 7.04	0.931
Rerata derasi tidur (jam)	5.65 ± 1.69	5.85 ± 1.29	0.653
Rerata skor PSQI	8.00 ± 2.75	6.88 ± 2.64	0.54
Penggunaan obat tidur harian	1 (2.1%)	1 (0.6%)	0.381
Konsumsi kafein harian di sore / malam hari			
Ya	6 (13.3%)	11 (34.4%)	0.084
Tidak	29 (64.4%)	44 (97.78%)	
Riwayat aktivitas sosial di malam hari			
Tidak sibuk	10 (22.2%)	16 (35.56%)	0.695
Lumayan sibuk	11 (24.4%)	24 (53.3%)	
Sibuk	7 (15.56%)	7 (15.56%)	
Sangat sibuk	7 (15.56%)	8 (17.78%)	



Gambar 1. Frekuensi nokturia di antara para responden

Gambar 1 di atas menunjukkan hasil jawaban mengenai frekuensi nokturia. Mayoritas responden memiliki frekuensi 1 kali sebanyak 22 orang (24,4%), frekuensi 2 kali sebanyak 12 orang (13,3%), dan frekuensi 4 kali hanya 1 (0,01%) orang. Pada penelitian ini, skor nokturia disetarakan dengan frekuensi nokturia, skor 0 untuk frekuensi 0 kali, 1 untuk 1 kali, dan seterusnya. Sehingga terdapat 35 orang yang mengalami nokturia dari total 90 responden.

Skor gangguan responden menurut frekuensi episode nokturia disajikan pada Gambar 2. Sebanyak 14 (34,1%) responden melaporkan tidak mengalami gangguan (skor 0) dan 21 (65,85%) responden menjawab skor gangguan lebih dari 0 pada skala 10. Skor derajat gangguan tidak termasuk dalam skor keseluruhan tetapi menunjukkan dampak dari gejala individu.



Gambar 2. Skor gangguan responden menurut frekuensi episode nokturia

Tabel 2. Skor gangguan responden menurut jenis kelamin

Skor gangguan	Wanita, n(%)	Pria, n(%)
0	6 (75.6)	8 (68.9)
1	4 (8.9)	4 (8.9)
2	3 (6.7)	2 (4.4)
3	2 (4.4)	3 (6.7)
6	0	1 (2.2)
8	0	1 (2.2)
10	0	1 (2.2)

Skor gangguan nokturia berdasarkan jenis kelamin di atas, dari 35 orang yang mengalami nokturia, skor gangguan pada skala 0 dialami oleh laki-laki sebanyak 8 responden (68,9%) dan perempuan sebanyak 6 responden (75,6%), skala 1 dialami oleh laki-laki sebanyak 4 responden (8,9%) dan wanita sebanyak 4 responden (8,9%), skala 2 dialami pria sebanyak 2 responden (4,4%) dan wanita sebanyak 3 responden (6,7%), skala 3 dialami pria sebanyak 3 responden (6 7%)

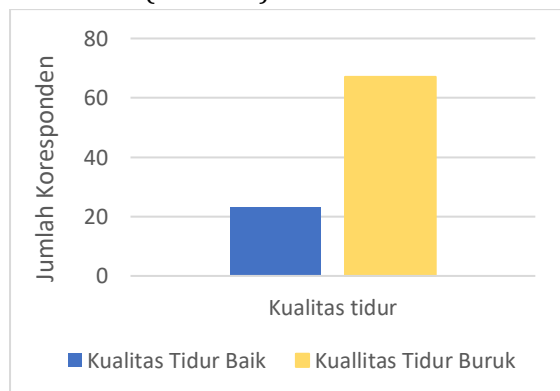
dan wanita sebanyak 2 responden (4,4%), skala 6 pria sebanyak 1 responden (2,2%), skala 8 dialami pria sebanyak 1 responden

(2,2%), dan skala 10 dialami pria sebanyak 1 responden (2,2%).

Tabel 3. Penilaian kualitas tidur di antara responden Penilaian kualitas tidur di antara responden

Indikator	0, n(%)	1, n(%)	2, n(%)	3, n(%)
Kualitas tidur	9 (10)	64 (71,1)	13 (14,4)	4 (4,4)
Latensi tidur	50 (55,6)	31 (34,4)	5 (5,6)	4 (4,4)
Skor latensi tidur	33 (36,7)	31 (34,4)	13 (14,4)	13 (14,4)
Durasi tidur	14 (15,6)	14 (15,6)	45 (50,0)	17 (8,9)
Efisiensi kebiasaan tidur	72 (80,0)	11 (12,2)	3 (3,3)	3 (3,3)
Gangguan tidur	3 (3,3)	59 (65,6)	27 (30,0)	1 (1,1)
Konsumsi obat tidur	88 (97,8)	1 (1,1)	0	1 (1,1)
Disfungsi harian	7 (7,8)	57 (63,3)	24 (26,7)	2 (2,2)

Mayoritas responden sebanyak 64 orang menilai tidur mereka cukup baik (skor 1). Latensi tidur tidak ditemukan pada sampel penelitian ini. Mayoritas responden memiliki durasi tidur antara 5-7 jam sehari dengan efisiensi tidur yang baik untuk sebagian besar. Gangguan tidur ringan (skor 1) umum terjadi pada sampel penelitian ini dan hanya sedikit yang mengalami gangguan yang cukup parah (skor 2) atau tidur tanpa gangguan sama sekali (skor 0). Penggunaan obat-obatan cukup jarang dimana hanya 2 responden yang menggunakan obat tidur, 1 responden sangat sering menggunakan obat tidur dan 1 responden lainnya hanya menggunakan 1 kali dalam seminggu. Kualitas tidur ini menyebabkan disfungsi pada siang hari yang terjadi pada sebagian besar responden, dengan intensitas yang bervariasi (skor 1-3).



Gambar 3. Kualitas tidur di antara para responden

Skor maksimal 5 dikategorikan

sebagai kualitas tidur yang baik, sedangkan skor 6 ke atas dikategorikan sebagai kualitas tidur yang buruk. Pada sampel penelitian ini, 74% responden memiliki kualitas tidur yang buruk dan 26% responden memperoleh kualitas tidur yang baik berdasarkan kuesioner PSQI.

PEMBAHASAN

Sebanyak 90 responden, 38,89% mengalami nokturia. Secara keseluruhan, 35,56% wanita dan 42,2% pria mengalami nokturia. Demikian pula, Weiss JP et al. menunjukkan bahwa pada rentang usia di atas 55 tahun, 35% pria dan 11% wanita mengalami nokturia berdasarkan jenis kelamin⁵. Menurut Rahardjo *et al.*, 38,6% wanita dan 61,4% pria pada rentang usia 55-65 tahun mengalami nokturia⁶. Sementara itu, 13,4% pria dan 28,2% wanita mengalami nokturia, menurut penelitian prevalensi pada mahasiswa kedokteran yang dilakukan oleh Coskun et al⁷.

Menurut Daryanto *et al.*, nokturia menyerang 67,08% wanita dan 32,92% pria pada kelompok usia di atas 40 tahun⁸. Hal ini mengindikasikan bahwa terjadinya nokturia bervariasi menurut jenis kelamin dan usia. Temuan survei menunjukkan bahwa pria lebih banyak mengalami nokturia daripada wanita. Hal ini diperkuat oleh fakta bahwa satu dari sepuluh responden pria secara

teratur mengonsumsi minuman berkafein di sore atau malam hari. S. Lohsiriwat dan rekan Selain memiliki dampak diuretik, kafein secara langsung memengaruhi otot polos kandung kemih, meningkatkan produksi urin⁹.

Ukuran antropometri manusia dan nokturia memiliki korelasi yang lebih kuat, menurut Tikkinen *et al*. Penelitian sebelumnya telah meneliti hubungan antara obesitas dan nokturia. OABSS adalah singkatan dari overactive bladder symptom score; DM untuk diabetes melitus; dan CVD untuk penyakit kardiovaskular¹⁰. Namun, penelitian ini tidak menemukan adanya korelasi antara BMI dan nokturia, yang sejalan dengan temuan peneliti lain yang menyatakan bahwa distribusi usia responden dan populasi penelitian dapat menjadi penyebab perbedaan di antara penelitian-penelitian tersebut¹¹. Dua dari tiga orang memiliki kualitas tidur yang buruk, menurut analisis kualitas tidur dalam penelitian ini. Mayoritas responden mengalami disfungsi di siang hari sebagai akibat dari kualitas tidur ini dengan intensitas yang berbeda-beda. Selain itu, nokturia telah diidentifikasi sebagai faktor risiko potensial untuk gangguan tidur dan telah ditemukan memiliki dampak yang signifikan pada orang di bawah 65 tahun yang melaporkan tingkat disfungsi siang hari yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang melaporkan kualitas tidur yang lebih rendah, menurut Bliwise DL, *et al*¹². Namun, evaluasi kualitas tidur sepenuhnya didasarkan pada pengalaman individu.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nokturia tidak berpengaruh pada kualitas tidur responden. Hal ini dimungkinkan karena nokturia jarang terjadi. Mayoritas responden hanya mengalami satu kali episode nokturia. Tingkat gangguan nokturia bervariasi dari satu orang ke orang lain. Kupelian *et al* juga melaporkan perilaku ini¹³.

Menurut Daryanto *et al*, nokturia terjadi pada 8,2% pasien COVID-19. Gejala saluran kemih bagian bawah yang paling banyak ditemukan pada pasien COVID-19 adalah nokturia. Telah dibuktikan bahwa tingkat keparahan penyakit saluran kemih bagian bawah ini meningkat sebanding dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19. Peningkatan gejala saluran kemih bagian bawah secara signifikan dipengaruhi oleh tingkat keparahan COVID-19¹⁴.

Nilai signifikansi Chi-Square adalah 0,774 ($p > 0,05$). Dengan demikian, hal ini menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada frekuensi nokturia antara kelompok kualitas tidur yang baik dan buruk dalam penelitian ini.

Keterbatasan utama dari penelitian ini adalah jumlah sampel yang kecil dan kurangnya grafik frekuensi berkemih atau catatan harian kandung kemih untuk menentukan patologi nokturia yang tepat. Desain penelitian ini digunakan ketika metode ini lemah untuk menilai sebab dan akibat suatu penyakit

KESIMPULAN

Nokturia adalah gejala yang sering terjadi pada mahasiswa kedokteran terutama pada pria. Dalam sebagian besar kasus, gangguan ini berhubungan dengan frekuensi nokturia. Hasil dari penelitian saat ini menunjukkan tidak ada hubungan antara kualitas tidur dan nokturia di kalangan mahasiswa kedokteran.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar, Malang untuk dukungannya sehingga studi ini dapat selesai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hashim, H., Blaker, M.H., Drake, M.J., Djurhuus, J.C., Meijlink, J., Morris, V., Petros, P., Wen, J.G. and Wein, A., 2019. International Continence Society (ICS)

- reports on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourology and urodynamics*, 38(2), pp.499-508. doi: 10.1002/nau.23917.
2. Daryanto B, Rahardjo, H.E., Mochtar, C.A., Tjahjodjati, Widia F, Rizaldi F., et al. Panduan Diagnosis dan Tatalaksana. Nokturia. 2020. ISBN: 978-623-95636-0-8 Available from: [https://www.iaui.or.id/guidelines/\[2020\]%20Panduan%20Diagnosis%20dan%20Tatalaksana%20Nokturia.pdf](https://www.iaui.or.id/guidelines/[2020]%20Panduan%20Diagnosis%20dan%20Tatalaksana%20Nokturia.pdf).
3. Negoro H, Fukunaga A, Setoh K, Kawaguchi T, Funada S, Yoshino T et al. 2020. Medical history of nocturnal enuresis during school age is an independent risk factor for nocturia in adults: The Nagahama study. *Neurourology and urodynamics*, (40)1: 326-333. doi: 10.1002/nau.24562.
4. Dewi, E.U., 2020. Pengaruh kecemasan saat pembelajaran daring masa pandemi covid-19 terhadap prestasi belajar mahasiswa Stikes William Surabaya. *Jurnal Keperawatan*, 9(1), pp.18-23. doi: <https://doi.org/10.47560/kep.v9i1.210>
5. Weiss JP, Blaivas JG, Bliwise DL, Dmochowski RR, Dubeau CE, Lowe FC, et al. The evaluation and treatment of nocturia: a consensus statement. *BJU International* 2011;108:6-21. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10175.x.
6. Rahardjo, H.E., 2020. The Management of Nocturia by Indonesian Urologist. *eJournal Kedokteran Indonesia*. doi: 10.23886/ejki.7.11352.
7. Coskun B, Yurdakul T, Kaygisiz O, Koca N, Yavascaoglu I. 2017. How frequent is nocturia in medical students. *The European Research Journal*, (3)1: 68-72. <https://doi.org/10.18621/eurj.267257>
8. Daryanto, B., Purnomo, A. F., Budaya, T. N., Prayitnaningsih, S., and Artha Dewi, N. 2022. *INDONESIAN PEOPLE RISK FACTORS OF NOCTURIA (TWO OR MORE VOIDS PER NIGHT) OLDER THAN 40 YEARS-OLD*, *Malang Neurology Journal*, 8(2), pp. 104-108. doi: 10.21776/ub.mnj.2022.008.02.6.
9. Lohsiriwat, S., Hirunsai M., Chaiyaprasithi B. Effect of caffeine on bladder function in patients with overactive bladder symptoms. *Urology annals* vol. 3,1 (2011): 14-8. doi:10.4103/0974-7796.75862.
10. Tikkinen KA, Auvinen A, Huhtala H, et al. Nocturia and obesity: A populationbased study in Finland. *Am J Epidemiol*; 2006. 163:1003-11. doi: 10.1093/aje/kwj139.
11. Burgio KL, Johnson TM II, Goode PS, et al. Prevalence and correlates of nocturia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*; 2010. 58:861- 6. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02822.x
12. Bliwise DL, Wagg A, Sand PK. 2019. Nocturia: A Highly Prevalent Disorder With Multifaceted Consequences. *Urology*, vol.133, page 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.07.005>.
13. Kupelian, V., Fitzgerald, M.P., Kaplan, A.S., Norgaard, J.P., Chiu, G.R. and Rosen, R.C. (2011) Association of Nocturia and Mortality Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Urology*, 185, 571-577. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.108.
14. Daryanto B, Janardhana A, Purnomo AF. The Effect of Covid-19 Severity on Lower Urinary Tract Symptoms Manifestations. *Med Arch*. 2022 Apr;76(2):127-130. doi: 10.5455/medarh.2022.76.127-130. PMID: 35774040; PMCID: PMC9233460.

Tinjauan Pustaka

Pengaruh Peningkatan Kadar Asam Urat Dengan Derajat Keparahan Stenosis Arteri Koroner Pada Penderita Sindrom Koroner Kronik

Correlation Between Increased Uric Acid Levels and the Severity of Coronary Artery Stenosis in Patients with Chronic Coronary Syndrome

Defyna Dwi Lestari¹, Budi Satrijo²

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

² Divisi Intervensi, Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Diterima 6 Februari 2025; direvisi 16 Februari 2025; publikasi 25 Februari 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Defyna Dwi Lestari. Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia

Email: defynadwil@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyakit jantung yang paling umum penyebab kematian di dunia hingga saat ini meskipun kemajuan dalam pengobatan. Asam urat (AU) telah dikaitkan dengan perkembangan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan Sindrom Koroner Kronis (SKK). Peningkatan asam urat dapat memicu stres oksidatif, inflamasi, dan disfungsi endotel, yang berkontribusi terhadap aterosklerosis dan penyempitan arteri koroner. Beberapa hipotesa mengungkapkan bahwa peningkatan AU memberikan efek negatif pada derajat keparahan stenosis arteri koroner dan/atau meningkatkan *major adverse cardiovascular event* (MACE).

Kata Kunci: Asam urat; Derajat Keparahan Stenosis Arteri Koroner; sindrom koroner kronis.

ABSTRACT

Coronary artery disease (CAD) remains the most common cause of mortality worldwide despite advances in treatment. Uric acid (UA) has been associated with the progression of cardiovascular events in patients with Chronic Coronary Syndrome (CCS). Elevated uric acid levels can trigger oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction, contributing to atherosclerosis and coronary artery narrowing. Several hypotheses suggest that increased UA levels exert a negative impact on the severity of coronary artery stenosis and/or increase the incidence of major adverse cardiovascular events (MACE).

Keywords: Urid acid ;Severity of coronary artery stenosis; chronic coronary syndrome.

PENDAHULUAN

Coronary Artery Disease (CAD) atau yang dikenal dengan penyakit jantung koroner (PJK) yang merupakan penyakit paling umum dan merupakan penyebab utama kematian di dunia hingga saat ini. Diperkirakan ada lebih dari 350.000 kematian setiap tahunnya.¹Berdasarkan data dari RISKESDAS, kejadian PJK diperkirakan mencapai sekitar 154 juta kasus. Angka ini mencakup sekitar sepertiga dari total beban PJK secara global

dan berkontribusi sebesar 2% terhadap keseluruhan data yang dikumpulkan². Berdasarkan data Riskesdas, prevalensi penyakit kardiovaskular mengalami perubahan pada periode 2013–2018. Hipertensi meningkat dari 25,8% menjadi 34,1%, sementara stroke menurun dari 12,1 per mil menjadi 10,9 per mil. Prevalensi penyakit jantung koroner tetap sebesar 1,5%, sedangkan gagal ginjal kronis meningkat dari 0,2% menjadi 0,38%³. PJK merupakan



penyebab utama seluruh kematian, yaitu sebesar 26,4%, empat kali lebih tinggi dibandingkan angka kematian akibat kanker (6%). Penyakit jantung koroner (PJK) ditandai dengan berkurangnya aliran darah ke otot jantung akibat akumulasi plak atau aterosklerosis pada arteri koroner. Risiko PJK dipengaruhi oleh faktor-faktor yang dapat dimodifikasi, seperti merokok, hipertensi, diabetes, kurangnya aktivitas fisik, obesitas, dislipidemia, dan tekanan psikologis. Selain itu, terdapat faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, seperti jenis kelamin, usia, etnisitas, dan riwayat keluarga dengan penyakit jantung⁴.

Menurut *European Society of Cardiology* (ESC) 2019, istilah *chronic coronary syndromes* (CCS) diperkenalkan untuk menggambarkan presentasi klinis PJK pada periode stabil, sebelum atau setelah terjadinya *acute coronary syndrome* (ACS). CCS mencakup berbagai sindrom akibat perubahan struktural atau fungsional pada arteri koroner dan mikrosirkulasi, yang menyebabkan ketidakseimbangan sementara antara kebutuhan dan suplai darah miokard, mengakibatkan hipoperfusi atau iskemia⁵. Diagnosis dan penilaian SKK meliputi evaluasi klinis, identifikasi faktor risiko untuk aterosklerosis dan pemeriksaan penunjang meliputi stress testing modalities dan *coronary imaging*⁶.

Hiperurisemia dapat meningkatkan risiko kardiovaskular dengan memicu disfungsi endotel, stres oksidatif, dan peradangan⁷. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar asam urat serum terkait dengan faktor risiko kardiovaskular, seperti usia, jenis kelamin pria, hipertensi, dislipidemia, obesitas, resistensi insulin, dan diabetes melitus. Hubungan peningkatan kadar asam urat dengan penyakit kardiovaskular sering dianggap sebagai "epifenomen" dan bukan kausal. Namun, bukti terbaru menunjukkan hubungan antara kerusakan endotel, penyakit arteri koroner, dan kadar asam urat. Peningkatan kadar asam urat

dikaitkan dengan risiko kardiometabolik dan berperan dalam pembentukan plak aterosklerotik. Peran asam urat sebagai *damage-associated molecular patterns* (DAMP) yang akan berikatan dengan *pattern recognition receptors* (PRR), selanjutnya menginduksi patofisiologi keparahan plak aterosklerotik⁸. Beberapa penelitian menyatakan kadar asam urat memiliki korelasi positif dengan skor Gensini dan skor SYNTAX pada pasien PJK dibandingkan dengan kontrol.⁹

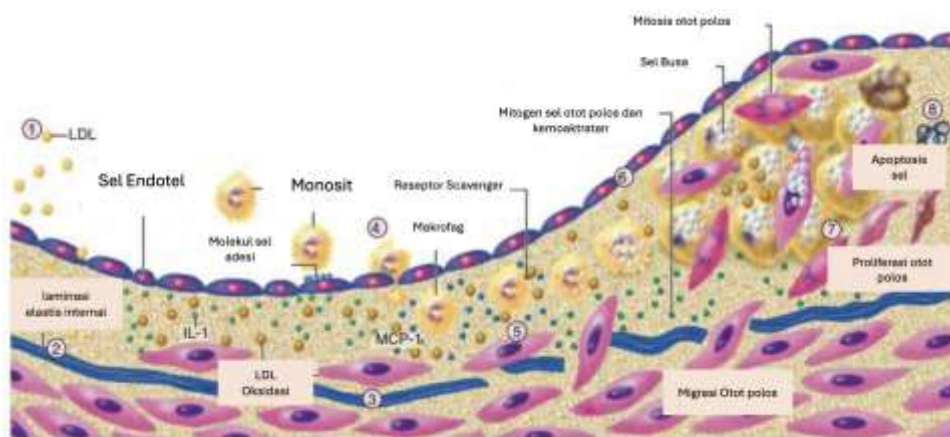
Definisi dan Patofisiologi Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit kronik dinding pembuluh darah yang membentuk penebalan akibat beberapa *fatty material* seperti kolesterol. Aterogenesis merujuk pada perkembangan ateromatous plak pada dinding dalam arteri. Keterlibatan seluler aterosklerosis meliputi *smooth muscle cells* (SMC), *endothelial cells*, makrofag, limfosit T dan B, sel darah merah, trombosit, neutrofil dan basofil. Komponen non seluler meliputi lipid, proteoglikans, kolagen, *elastic fibers*, kalsium, fibrin dan faktor VIII. Berbagai komponen ini membantu pembentukan berbagai lesi yang diketahui sebagai bagian dari proses aterosklerosis¹⁰. Kerusakan pada endotel akan memicu proses inflamasi yang selanjutnya mengaktifkan respon fibroproliferatif pada dinding pembuluh darah. Disfungsi endotel dapat disebabkan oleh beberapa faktor risiko antara lain kadar lipid teroksidasi yang tinggi, hipertensi, diabetes mellitus, merokok dan beberapa faktor lainnya¹¹.

Sel endotel pada tunika intima memiliki peran penting dalam proses vasodilatasi, sifat antitrombotik, serta fungsi anti-inflamasi. Endotel mampu mensintesis berbagai faktor vasodilator, termasuk nitric oxide (NO), prostasiklin, dan *Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor* (EDHF). Proses aterosklerosis diawali dengan terjadinya cedera yang mengakibatkan

disfungsi endotel. Salah satu faktor utama yang menyebabkan kerusakan endotel adalah stres oksidatif. Selain itu, stres oksidatif berperan dalam mengubah kolesterol LDL menjadi bentuk LDL teroksidasi. Disfungsi endotel menyebabkan peningkatan permeabilitas terhadap lipoprotein sirkulasi, termasuk LDL, sehingga partikel LDL dapat menembus lapisan subendotel melalui endotel yang mengalami gangguan fungsi. Akumulasi LDL teroksidasi bersama stres oksidatif akan memicu pelepasan berbagai sitokin proinflamasi. Sitokin ini berperan dalam meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1), *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1), serta P-Selectin. Selain itu, molekul kemoatraktan seperti *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), *Interferon- γ -Inducible Protein* (IP-10), *Interferon- γ -Inducible T-cell α chemoattractant* (I-TAC), dan *Mono-kine Induced by Gamma Interferon* (MIG) juga mengalami peningkatan ekspresi, yang berkontribusi terhadap perkembangan proses inflamasi dalam aterosclerosis. Selain itu, LDL yang masuk ke dalam sub-endotel juga akan

memicu peningkatan permeabilitas dari endotel. Kombinasi kedua hal tersebut akan menyebabkan adhesi dan migrasi leukosit, monosit dan sel-T menuju sub-endotel. Monosit yang masuk ke dalam tunika intima bersifat fagosit terhadap LDL teroksidasi dan kemudian berubah menjadi sel busa (*foam cell*) atau *lipid-laden macrophag* dengan bantuan reseptor *scavenger*. *Macrophage foam cell* (MFC) ini kemudian akan bereplikasi dengan rangsangan *Macrophage Colony-Stimulating Factor* (M-CSF). Selain itu, MFC juga merangsang pengeluaran sitokin, molekul efektor *anion superoxide* dan *matrix metalloproteinase* yang menyebabkan progresifitas proses aterosclerosis. Melalui imunitas *innate* dan adaptif, MFC dapat memicu migrasi sel otot polos pada tunika media menuju tunika intima. Hal ini didukung oleh proses degradasi matriks ekstraseluler oleh *matrix metalloproteinase*. Plak aterosclerosis ini dapat berkembang dan mengalami kalsifikasi melalui deposisi kalsium yang diperantarai oleh *Bone Morphogenetic Protein* dan residu *gamma carboxylated glutamic acid* (Gambar 1).¹²



Gambar 1. Skema Patologi Evolusi Plak Aterosklerosis ¹². LDL: *Low Density Lipoprotein*; IL-1: *Interleukin-1*; MCP-1: *Monocyte Chemoattractant Protein-1*.

Definisi Sindrom Koroner Kronik

Menurut *European Society of Cardiology* (ESC) 2019 memperkenalkan istilah *chronic coronary syndromes* (CCS) untuk menggambarkan presentasi klinis PJK

selama periode stabil, terutama pada fase sebelum atau setelah *acute coronary syndrome* (ACS) Penyakit jantung koroner merepresentasikan proses patofisiologis yang ditandai pembentukan plak

aterosklerotik di arteri epikardial dengan gambaran obstruktif atau non-obstruktif. SKK merupakan manifestasi klinis akibat perubahan struktural dan fungsional pada arteri koroner dan mikrosirkulasi yang bersifat kronis. Perubahan tersebut dapat menyebabkan ketidakseimbangan sementara dan reversibel antara kebutuhan dan suplai darah miokard yang mengakibatkan hipoperfusi (iskemia). Kondisi ini biasanya dipicu oleh aktivitas fisik atau stres emosional, yang dapat bermanifestasi sebagai angina, ketidaknyamanan dada, atau dispnea, bahkan kadang tanpa gejala. Meskipun penyakit koroner kronis cenderung stabil dalam jangka waktu lama, kondisi ini sering bersifat progresif dan dapat mengalami destabilisasi yang tiba-tiba menjadi sindrom koroner akut (ACS) ⁵.

Faktor Risiko Sindrom Koroner Kronik

Faktor risiko yang memberikan kontribusi dalam patogenesis aterosklerosis yaitu diabetes mellitus, hipertensi dan hiperkolesterolemi. Penyakit pembuluh darah ini terjadi karena adanya gangguan keseimbangan internal antara aktivitas vasodilator dan vasokonstriktor dan meningkatnya produksi *reactive oxygen species* (ROS). ROS secara alami terdapat pada dinding pembuluh darah dan bekerja sebagai molekul signal intrasel yang mempengaruhi pertumbuhan sel. Namun ketika produksi ROS melebihi pertahanan antioksidan, maka efek patologi ROS akan terlihat, dimana dapat menyebabkan penurunan bioavailabilitas *nitric oxide* (NO). Penurunan bioavailabilitas NO terkait dengan peningkatan kadar vasokonstriksi *endhotelin-1* (ET-1) peptida. Pada kondisi hipertensi, menghasilkan *angiotensin II* yang dapat menyebabkan inflamasi endotel intima dan SMC arteri memproduksi radikal bebas seperti *superoxide anion* dan *hydroxy radicals* yang dapat menurunkan sintesis *nitrogen oxide* dan meningkatkan adhesi leukosit. Diabetes mellitus tipe 2 merupakan

sindrom klinis yang ditandai oleh hiperglikemia kronis akibat defisiensi insulin relatif, di mana terdapat gangguan sekresi insulin dan resistensi terhadap aksi insulin, disertai dengan komplikasi kardiovaskular aterosklerosis makrovaskular seperti disfungsi endotel arteri, proliferasi SMC, proses trombogenesis dan seluler proaterogenik. Pada kondisi diabetes terjadi resistensi insulin dimana kondisi ini dapat menimbulkan hipertrigliseridemia dan dislipidemia yang ditandai dengan rendahnya kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dan tingginya kadar *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan *Low Density Lipoprotein* (LDL). Pada pasien dengan diabetes juga didapatkan *glyco-oxidation*, produksi radikal bebas dan penurunan sistem pertahanan anti-oksidan sehingga pada akhirnya terjadi peningkatan oksidasi lipoprotein dan meningkatkan proses aterosklerosis. Hiperkolesterolemi dapat disebabkan oleh defek pada gen yang mengkode reseptor *LDL* (*familial hypercholesterolemia*), abnormal pada mekanisme regulasi reseptor *LDL* dan diet kaya lemak. *LDL* yang teroksidasi dapat menghambat fungsi vasodilator dari sel endotel, menstimulasi produksi sitokin dan menstimulasi produksi *growth factor* pada dinding pembuluh darah. Akumulasi dari lipid dan strain hemodinamik membuat keadaan yang menguntungkan untuk inisiasi terjadinya proses aterosklerosis ¹¹.

Manifestasi Klinis Sindrom Koroner Kronik

Dalam praktik klinis, pasien dengan SKK dapat dikategorikan ke dalam kelompok berikut: 1. Pasien dengan dugaan PJK dan gejala angina stabil dan/atau dyspnea yang dapat dipicu oleh stres disertai PJK obstruktif epikardial. 2. Pasien dengan gagal jantung baru atau disfungsi ventrikel kiri dan dugaan PJK. 3. Pasien dengan atau tanpa gejala dengan kondisi stabil setelah ACS, IKP

atau BPAK, 4. Pasien dengan angina atau iskemia yang disebabkan oleh kelainan vasomotor epikardial atau perubahan fungsional/struktural mikrovaskular tanpa adanya PJK obstruktif epikardial, yang dikenal sebagai Angina with *Non-Obstructive Coronary Arteries* (ANOCA) atau *Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries* (INOCA). 5. Subjek tanpa gejala dimana PJK terdeteksi pada pemeriksaan sebagai temuan insidental dari pemeriksaan lain. Gejala SKK tidak selalu spesifik untuk mekanisme yang menyebabkan iskemia miokard. Gejala angina mikrovaskular disfungsi/ *microvascular angina* (MVA) dapat tumpang tindih dengan angina akibat

vasospasme atau bahkan angina pada arteri yang besar yang obstruktif. SKK tidak selalu bermanifestasi sebagai angina pectoris klasik. Manifestasi klinis bervariasi berdasarkan karakteristik demografis pasien, terutama usia dan gender.. Pada wanita dengan usia lebih tua dan memiliki faktor risiko kardiovaskular dan komorbiditas, lebih mungkin memiliki gejala non-anginal, seperti dispnea dan kelelahan^{5,13}.

Evaluasi derajat keparahan angina saat ini mengacu pada sistem klasifikasi *The Canadian Cardiovascular Society* (CCS), yang mengkategorikan manifestasi SKK dalam empat tingkatan dari kelas I hingga IV. (Tabel 1).

Tabel 1. Klasifikasi Derajat Angina Menurut *The Canadian Cardiovascular Society*⁵.

Kelas 1	Aktifitas fisik sehari-hari seperti berjalan dan menaiki tangga tidak menyebabkan angina. Aktivitas fisik berat atau dengan durasi yang lama menimbulkan angina.
Kelas 2	Limitasi ringan dari aktivitas fisik sehari-hari. Angina muncul saat aktivitas intensitas sedang seperti berjalan cepat, naik tangga pasca makan, paparan suhu dingin, kondisi stres, atau segera setelah bangun tidur, berjalan lebih dari dua blok pada permukaan datar dan menaiki satu lantai tangga dengan kecepatan normal dalam kondisi biasa.
Kelas 3	Limitasi berat dari aktivitas fisik sehari-hari. Angina ketika berjalan satu sampai dua blok (antara 100-200 m) pada jalan datar atau ketika menaiki tangga satu tingkat pada kecepatan normal.
Kelas 4	Aktivitas fisik apapun menimbulkan chest discomfort atau nyeri dada. Angina pada waktu istirahat.

Asam Urat

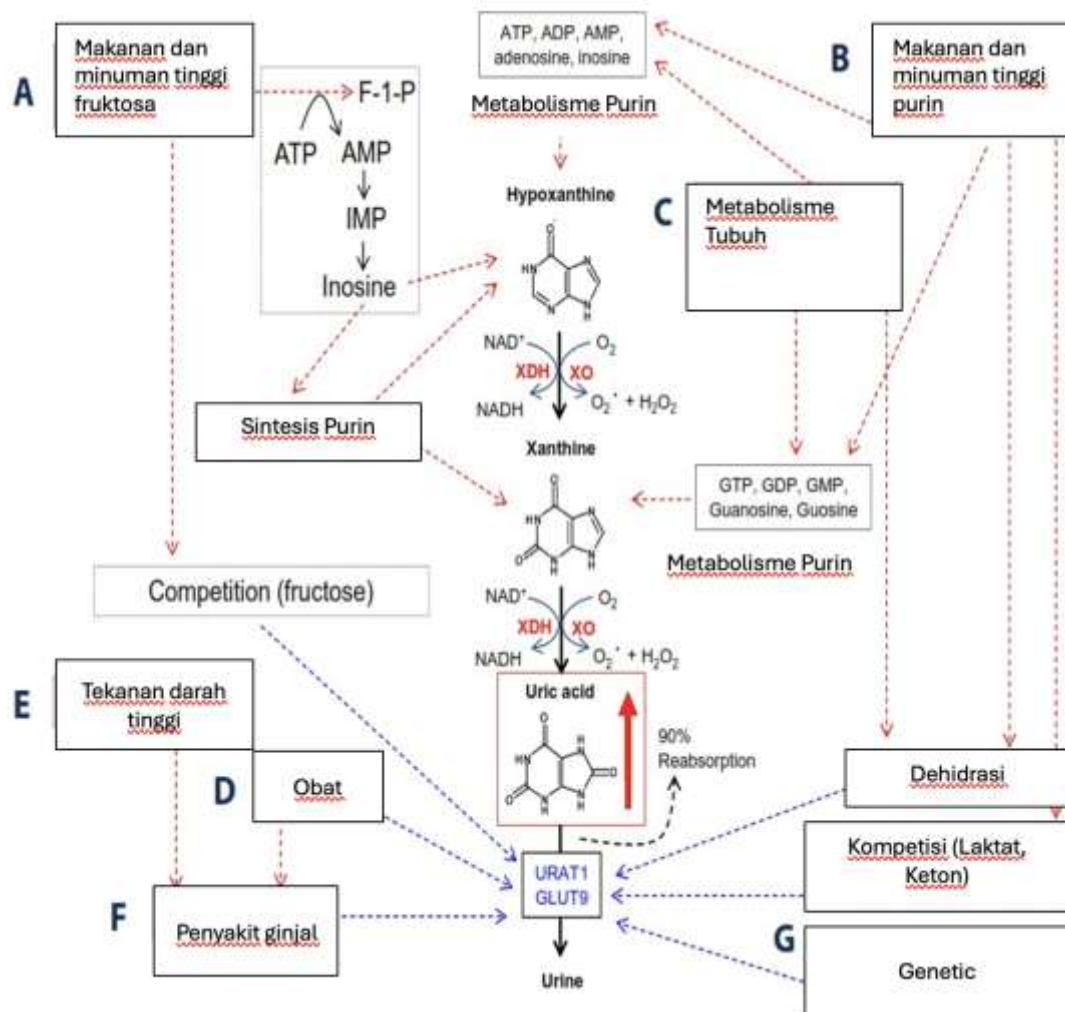
Asam urat (*2,6,8-trioxypurine*) adalah turunan purin heterosiklik dengan berat molekul 158 Da, yang merupakan produk dari pemecahan metabolisme nukleotida purin (adenin dan guanin)¹⁴. Sekitar 70% asam urat diekskresi melalui urin dan 30% nya melalui saluran pencernaan. Proses reabsorpsi asam urat di ginjal mencapai 90% melalui transporter URAT1 dan GLUT9. Nilai normal asam urat plasma bervariasi berdasarkan gender dan status menopause: 2,6-5,7 mg/dL pada wanita premenopause dan 3,5-7,0 mg/dL pada pria serta wanita pascamenopause.

Konsentrasi urat serum berfluktuasi sepanjang hari, dan dapat berubah sewaktu-waktu. Hal ini lebih dipengaruhi oleh variasi ritme sirkadian^{14,15}. Peningkatan kadar asam urat serum atau hiperurisemia ditetapkan bila melebihi 7 mg/dl pada laki-laki dan 6 mg/dl pada perempuan¹⁶.

Hiperuresemia disebabkan oleh beberapa faktor utama: (1) Konsumsi makanan dan minuman tinggi fruktosa dan purin yang meningkatkan produksi asam urat, dengan fruktosa berkompetisi dengan asam urat dalam sekresi ginjal, (2) Alkohol dapat meningkatkan asam laktat dan keton, menyebabkan dehidrasi serta mengurangi

pembuangan asam urat, (3) Perubahan metabolisme tubuh seperti kelaparan atau kemoterapi yang dapat meningkatkan degradasi purin dan produksi asam urat, (4) Obat-obatan anti-urikosurik dan diuretik yang mengurangi ekskresi asam urat atau menyebabkan disfungsi ginjal, (5)

Hipertensi yang dapat mengganggu fungsi ginjal dan menurunkan ekskresi asam urat, (6) Penyakit ginjal yang memengaruhi sekresi asam urat, serta (7) Faktor genetik, khususnya polimorfisme gen SLC2A9 yang berperan dalam transpor asam urat di ginjal (Gambar 2)¹⁴.



Gambar 2. Penyebab Utama Hiperuresemia¹⁴.

AMP: Adenosin Monofostat; ADP: Adenosina difosfat; ATP: Adenosina trifosfat; Basics of uric acid metabolism. NPT = Na⁺/phosphate transporter; UA = uric acid; URAT = urate transporter; NADPH: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate; Glut9 = glucose transporter 9

Metabolisme Asam Urat

Proses pembentukan asam urat terjadi di beberapa organ utama meliputi hati, usus, otot, ginjal, dan endotel vaskular melalui jalur katabolisme purin, baik dari sumber endogen maupun eksogen. Proses ini dimulai dengan aktivitas enzim nukleotidase yang memisahkan gugus fosfat dari AMP dan GMP, menghasilkan adenosin dan guanisin yang selanjutnya mengalami degradasi menjadi hipoksantin dan xantin. Melalui aktivitas enzim xanthine dehydrogenase/oxidase, hipoksantin dikonversi menjadi xantin yang kemudian bertransformasi menjadi asam urat sebagai produk akhir metabolisme purin pada manusia²¹.

Asam Urat dan Mekanisme Molekuler Stres Oksidatif

Dalam beberapa tahun terakhir, telah terjadi banyak kemajuan dalam memahami hubungan antara asam urat (AU) dan stres oksidatif, termasuk mekanisme molekuler yang terlibat. Konsentrasi fisiologis AU terbukti dapat menurunkan kandungan malondialdehid dan protein karbonil yang diinduksi oleh stres oksidatif, meningkatkan aktivitas *superoxide dismutase* (SOD), dan menghambat pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) pada kardiomyosit embrio. Mekanisme yang mendasari efek ini melibatkan aktivasi jalur sinyal *NF-E2-related factor 2* (Nrf2). Salah satu penyakit yang banyak dikaitkan dengan kadar AU yang tinggi adalah aterosklerosis, yang merupakan penyakit kardiovaskular kronis yang melibatkan imun-inflamasi. Banyak bukti menunjukkan bahwa peningkatan kadar AU secara signifikan berhubungan dengan kejadian dan perkembangan aterosklerosis. Konsentrasi AU intraseluler yang tinggi dapat meningkatkan ekspresi penanda inflamasi, seperti nuclear factor κ B (NF- κ B), faktor pertumbuhan, zat vasokonstriktor (*Angiotensin II*, *tromboksan*, dan *endotelin-1*), serta kemokin melalui aktivasi jalur *mitogen-activated protein kinases*

(MAPK). Selain itu, hiperurisemia juga memengaruhi polaritas makrofag M1/M2, yang dapat dikembalikan ke kondisi normal melalui terapi penurunan AU (*uric acid-lowering therapy*, ULT). Dalam perkembangan obesitas dan penyakit kardiorrenal, AU cenderung meningkatkan respon proinflamasi makrofag M1 dan menghambat respon antiinflamasi makrofag M2. Makrofag M1 diketahui mengeluarkan sitokin inflamasi, yang dapat menyebabkan resistensi insulin dan disfungsi jantung. Sebaliknya, makrofag M2 menghasilkan interleukin-10 (IL-10), yang dapat menghambat hipertrofi kardiomyosit dan fibrosis miokard. Penelitian klinis juga menunjukkan bahwa pengobatan dengan allopurinol secara efektif menurunkan kadar AU serum, memperbaiki resistensi insulin, menurunkan kadar protein C-reaktif sensitivitas tinggi (hs-CRP), mengurangi ketebalan intima-media arteri karotid, dan memperbaiki progresi aterosklerosis pada pasien dengan diabetes tipe 2 (T2D) dan hiperurisemia asimtomatik¹⁷.

Studi oleh Wang et al. menunjukkan bahwa UA dapat mengaktifkan inflammasome *nod-like receptor protein 3* (NLRP3) dan merusak mitokondria, yang menyebabkan kerusakan seluler pada sel H9c2. Penelitian lain menunjukkan bahwa AU mengaktifkan inflammasome NLRP3 dan merangsang pelepasan interleukin-1 β (IL-1 β) pada berbagai jenis sel, termasuk monosit, makrofag, sel otot polos vaskular, dan sel endotel. Mekanisme molekuler aktivasi inflammasome NLRP3 yang diinduksi AU melibatkan aktivasi NF- κ B dan pembentukan ROS mitokondria (mROS). Studi terbaru oleh Kimura et al. menunjukkan bahwa AU mempromosikan sekresi IL-1 β yang dimediasi oleh inflammasome NLRP3 melalui regulasi jalur *AMP-activated protein kinase* (AMPK), *mammalian target of rapamycin* (mTOR), mROS, dan *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1 α) pada sel mononuklear darah perifer manusia. Pada tikus yang

diberikan transfer gen urikase dan inhibitor XO, penurunan kadar AU meningkatkan aktivasi AMPK dan menghambat pembentukan plak aterosklerotik^{18,19}.

Mekanisme patofisiologis keterlibatan asam urat pada penyakit jantung koroner

Hiperurisemia belakangan ini muncul sebagai faktor risiko independen baru untuk PJK, selain faktor risiko tradisional seperti hiperlipidemia, merokok, dan obesitas. Beberapa studi klinis telah menunjukkan bahwa hiperurisemia memiliki hubungan yang kuat dengan risiko, perkembangan, dan prognosis buruk PJK, serta memverifikasi hubungan dengan faktor risiko PJK tradisional.²⁰

Hiperurisemia juga dikaitkan dengan komplikasi serius PJK seperti aritmia ventrikel pasca infark, fenomena tidak ada/lambat reflow, dan gagal jantung. Beberapa bukti yang muncul menunjukkan bahwa hiperurisemia merupakan prediktor independen untuk insiden mortalitas dan komplikasi PJK²¹.

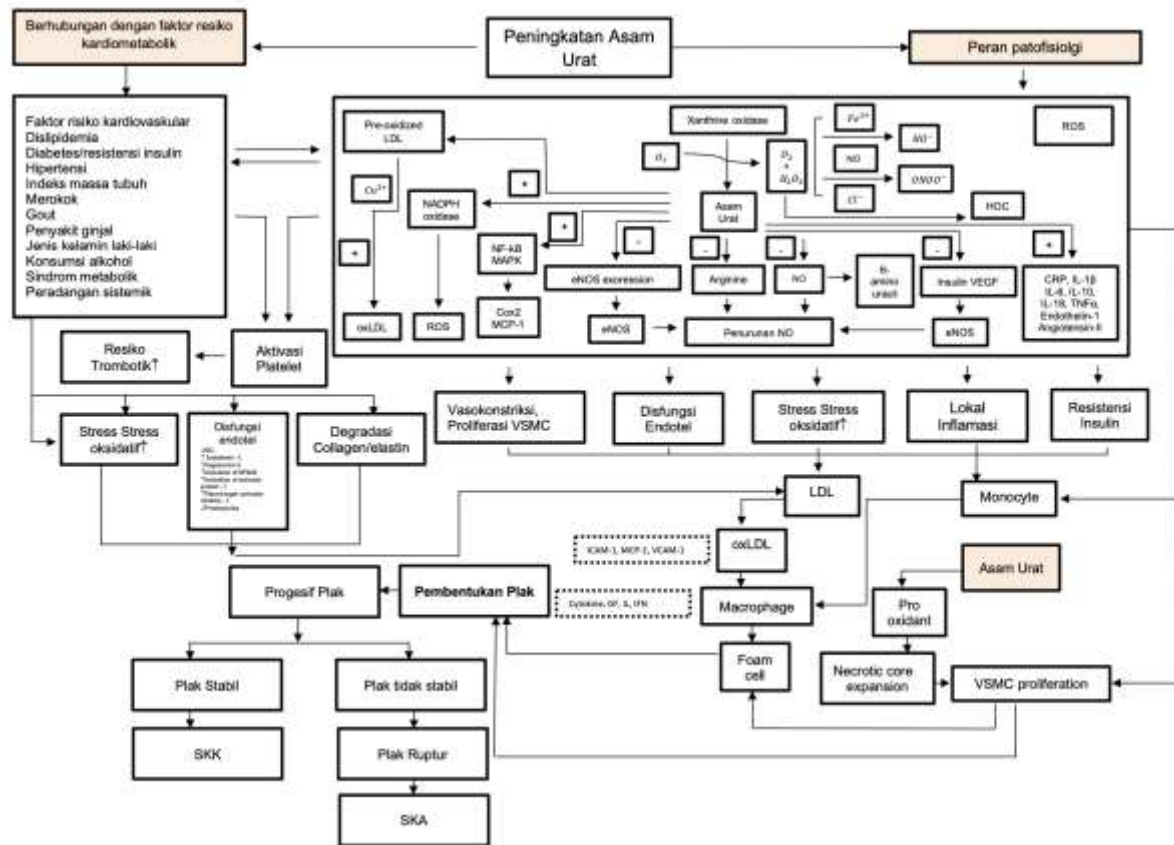
Hubungan antara kadar asam urat dengan PJK atau mortalitas telah banyak diteliti. Menurut Studi NHANES I (*National Health and Nutrition Examination Survey I*) sebuah studi berbasis populasi yang melibatkan 5926 subjek berusia 25–74 tahun dengan masa tindak lanjut rata-rata 16,4 tahun, menunjukkan bahwa peningkatan kadar asam urat serum berhubungan dengan mortalitas terkait PJK pada pria dan wanita. Setiap peningkatan kadar AU sebesar 59,48 $\mu\text{mol/L}$ meningkatkan risiko mortalitas kardiovaskular dan terkait PJK sebesar 9,0% dan 17,0% pada pria, serta 26,0% dan 30,0% pada wanita²¹. Menurut studi AMORIS (*Apolipoprotein Mortality Risk*) melibatkan 417.734 pria dan wanita di wilayah Stockholm selama masa tindak lanjut rata-rata 11,8 tahun (kisaran 7–17 tahun). Studi ini menguji hubungan antara kadar asam urat serum dan risiko infark miokard

nonfatal, stroke, atau gagal jantung kongestif. Hasilnya menunjukkan peningkatan risiko infark miokard akut, stroke, atau gagal jantung secara bertahap seiring waktu. Hubungan antara asam urat dan infark miokard akut atau stroke iskemik lebih kuat pada wanita dibandingkan pria²². Dan beberapa studi Pendukung lainnya menunjukkan hubungan positif dan independen antara AU dengan kejadian kardiovaskular, mortalitas, atau stroke^{23,24}.

Keterlibatan asam urat pada penyakit kardiovaskuler pada prinsipnya ada 3 kategori yaitu (1) asam urat berkorelasi erat (epifenomen) dengan hampir semua faktor risiko kardiovaskular, resistensi insulin, sindrom metabolik, obesitas, penyakit *non-alcoholic fatty liver* (NAFLD) dan penyakit ginjal kronik (PGK) (2) Kedua, asam urat adalah produk *xanthine oxidoreductase* (XOR), yang dikenal sebagai salah satu ROS paling penting dalam organisme, (3) Ketiga, asam urat memiliki aktivitas pro-oksidan, penurunan NO dan disfungsi endotel, peningkatan inflamasi dan potensiasi vasokonstriktor merupakan mekanisme keterlibatan asam urat dalam patofisiologi penyakit kardiovaskuler^{21,25}. Asam urat juga merangsang proliferasi sel otot polos pembuluh darah melalui *renin-angiotensin system* (RAS). Selain itu, aktivasi sistem jaringan RAS mengarah ke aktivasi lebih lanjut dari sistem *xantin oksidase* dan NADPH. Fenomena ini dapat merusak fungsi arteri dan menyebabkan pengerasan arteri faktor risiko untuk hipertensi dan kejadian kardiovaskular dan serebrovaskular. Hiperurisemia juga dikaitkan dengan peningkatan jumlah leukosit, neutrofil, CRP, IL-6, antagonis reseptor IL-6, IL-10, IL18 dan TNF α . Asam urat menstimulasi *antigen presenting cell* (APC) untuk menghasilkan IL-1 β , IL-6 dan TNF α dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) melalui jalur *nuclear factor kappa β* (NF κ B) dan *mitogen-activated protein-kinase* (MAPK), yang berperan dalam inisiasi lesi

aterosklerotik. Selain itu, asam urat mengaktifkan NLRP3 (NOD-, LRR- and *pyrin domain-containing protein 3*) inflammasome merupakan suatu kompleks protein

multimerik yang akan menginisiasi inflamasi dari kematian sel dan memicu pelepasan sitokin proinflamasi IL-1 β dan IL-18 (Gambar 3) ¹⁹.



Gambar 3. Mekanisme Peran Asam Urat dalam Penyakit Kardiovaskular ¹⁹. ABCG2 = ATP-binding cassette, subfamily 2; AMP = adenosine monophosphate; ATP = adenosine triphosphate; Dicarb = dicarboxylates; Glut9 = glucose transporter 9; GMP = guanosine monophosphate; GTP = guanosine triphosphate; MRP4 = multidrug resistance protein 4; NPT = Na⁺/phosphate transporter; OAT = organic anion transporter; UA = uric acid; URAT = urate transporter.

Kadar AU dapat digunakan sebagai biomarker dengan pembiayaan rendah yang dapat luas digunakan untuk mengevaluasi stratifikasi risiko klinis pasien dengan infak miokardium. Menurut tinjauan sistematis dari 29 studi kohort prospektif yang melibatkan 958.410 subjek, setiap peningkatan 1 mg/dl kadar AU berhubungan dengan tingkat kematian PJK sebesar 1.02 pada pria dan 2.44 pada wanita²⁶. Hasil ini konsisten dengan penelitian oleh Wang et al. yang menunjukkan bahwa peningkatan kadar AU berkaitan erat dengan risiko mortalitas kardiovaskular dan semua

penyebab pada orang dengan PJK yang dicurigai atau telah terdiagnosis pasti dengan PJK. Setiap peningkatan 1 mg/dl kadar AU meningkatkan mortalitas kardiovaskular dan semua penyebab masing-masing sebesar 12% dan 20%²⁷.

Secara tomografi koherensi optik menunjukkan peningkatan signifikan dalam ruptur plak pada pasien dengan AU > 8.0 mg/dl²⁸. Baru-baru ini, Kimura et al. menunjukkan bahwa AU mempromosikan sekresi IL-1 β yang dimediasi oleh inflammasom NLRP3 melalui pengaturan jalur AMPK-mTOR mROS dan HIF-1 α dalam

sel mononuklear darah tepi manusia²⁹.

Skor kalsium arteri koroner dapat mencerminkan derajat keparahan aterosklerosis. Penelitian Jun et al. mengevaluasi korelasi antara skor kalsium arteri koroner dan AU pada 9.297 subjek menggunakan CT multidetektor. Hasilnya menunjukkan bahwa kadar AU adalah prediktor independen untuk perkembangan kalsium arteri koroner moderat pada orang dewasa sehat secara umum, dalam penelitian tersebut juga menyatakan hiperurisemia telah terbukti menyebabkan perkembangan hipertensi, pradiabetes, diabetes dan bahkan kejadian kardiovaskular, dan dapat merangsang agregasi trombosit dan lisis trombosit³⁰.

Asam Urat Dengan Keparahen Stenosis Arteri Koroner

Hiperurisemia memiliki hubungan erat dengan mortalitas dan kejadian kardiovaskular pada pasien dengan SKK. Sebagian besar penelitian menyatakan korelasi AU dengan PJK, baik dalam jumlah pembuluh

darah yang terlibat maupun skor spesifik seperti Gensini atau SYNTAX³¹. Beberapa laporan penelitian menunjukkan bahwa sistem skoring SYNTAX mampu memprediksi MACE pada pasien yang menjalani IKP. Meta-analisis Bundhun et al. mengungkapkan bahwa pasien dengan skor SYNTAX rendah memiliki kejadian MACE secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok dengan skor SYNTAX sedang atau tinggi³². Studi Safarian dkk menegaskan bahwa skor SYNTAX tinggi mengindikasikan kompleksitas stenosis arteri koroner dan prognosis buruk pada pasien yang menjalani IKP³³. Penelitian Han M, dkk mengevaluasi hubungan serum asam urat dengan kalsifikasi dan derajat keparahan stenosis pada arteri koroner 663 pasien menggunakan CT koroner, didapatkan hubungan peningkatan asam urat dengan kalsifikasi dan derajat keparahan stenosis pada arteri koroner³⁴.

Beberapa penelitian menunjukan keterlibatan kadar AU dengan derajat keparahan arteri koroner sesuai tabel 2.

Tabel 2. Penelitian tentang hubungan antara asam urat dan Sindrom Koroner Kronis.

Studi	Jenis Studi	Data Mendukung
Okura et al³⁵.	Studi kohort berbasis populasi	Peningkatan kadar asam urat merupakan prediktor independen terhadap kejadian kardiovaskular dan mortalitas keseluruhan pada pasien dengan SKK
Tian et al³⁶.	Studi kohort berbasis populasi	Kadar asam urat berhubungan dengan keberadaan dan tingkat keparahan PJK; asam urat mungkin berperan dalam progresi SKK
Duran et al³⁷.	Studi kohort berbasis populasi	Asam urat secara signifikan berhubungan dengan jumlah pembuluh darah yang terkena dan merupakan faktor risiko independen untuk penyakit multivessel.
Karabağ et al³⁸.	Studi kohort berbasis populasi	Asam urat berhubungan dengan skor Syntax yang tinggi dan mortalitas jangka panjang pada pasien dengan penyakit multi-vessel.

Keterangan: SKK: Sindrom Koroner Kronis, PJK: Penyakit jantung koroner

RINGKASAN

Stenosis arteri koroner merupakan faktor utama yang berkontribusi terhadap progresivitas Sindrom Koroner Kronik (SKK), suatu kondisi yang ditandai dengan penyempitan lumen arteri akibat proses aterosklerosis. Salah satu faktor yang diduga

berperan dalam memperberat stenosis adalah peningkatan kadar asam urat. Asam urat yang tinggi dapat memicu mekanisme inflamasi, stres oksidatif, serta disfungsi endotel, yang semuanya berkontribusi terhadap gangguan vaskular dan mempercepat progresi aterosklerosis. Proses ini

menyebabkan penebalan dan kekakuan dinding arteri, sehingga memperburuk derajat stenosis arteri koroner. Oleh karena itu, kadar asam urat yang tinggi dapat menjadi indikator potensial terhadap tingkat keparahan stenosis arteri koroner pada pasien SKK.

DAFTAR PUSTAKA

- Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659
- Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.; 2018. <https://github.com/ihmeuw/>
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementrian RI.; 2018.
- Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019;234(10):16812-16823. doi:10.1002/jcp.28350
- Budaj A, Buechel RR, Alfonso Chiariello G, et al. Milan Milojevic 1 (Serbia). Torsten Doenst. 1. doi:10.1093/eurheartj/ehae177
- Abdelrazek G, Yassin A, Elhashab K. Correlation between global longitudinal strain and SYNTAX score in coronary artery disease evaluation. *The Egyptian Heart Journal*. 2020;72(1):22. doi:10.1186/s43044-020-00064-2
- Liang L, Hou X, Baaney KR, et al. The association between hyperuricemia and coronary artery calcification development: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2019;42(11):1079-1086. doi:10.1002/clc.23266
- Larsen TR, Gerke O, Diederichsen ACP, et al. The association between uric acid levels and different clinical manifestations of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2018;29(3):194-203. doi:10.1097/MCA.0000000000000593
- Ekici B, Kütük U, Alhan A, Töre HF. The relationship between serum uric acid levels and angiographic severity of coronary heart disease. *Kardiologi Pol*. 2015;73(7):533-538. doi:10.5603/KP.a2015.0024
- Kakadiya J, Jagdish M, Kakadiya L. CAUSES, SYMPTOMS, PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSIS OF ATHEROSCLEROSIS-A REVIEW ADDRESS FOR CORRESPONDENCE. Vol 3.; 2009.
- Jebbari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6). doi:10.3390/ijms23063346
- Libby P, Professor of Medicine M, Bonow RO, et al. HEART DISEASE A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE.; 2022. <http://www.elsevier.com/permissions>.
- Bailey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Part II: Gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3 SUPPL.):S21-S29. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.084
- Chen CJ, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: An overview. *Medical Science Monitor*. 2016;22:2501-2512. doi:10.12659/MSM.899852
- El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *J Adv Res*. 2017;8(5):487-493. doi:10.1016/j.jare.2017.03.003
- Ikramullah S, Hamid R, Fatima A, Chaudhry ZA, Tareen M, Ahmed F. Association between hyperuricemia and coronary artery disease severity among patients undergoing coronary angiography. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2023;7(S1):2368-2374. doi:10.53730/ijhs.v7nS1.14510
- Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol*. 2020;11. doi:10.3389/fphar.2020.582680
- Kimura Y, Yanagida T, Onda A, Tsukui D, Hosoymada M, Kono H. Soluble Uric Acid Promotes Atherosclerosis via AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)-Mediated Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(3):570-582. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313224
- Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Molace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8-14. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.109
- Li K, Li K, Yao Q, et al. The potential relationship of coronary artery disease and hyperuricemia: A cardiometabolic risk factor. *Heliyon*. 2023;9(5). doi:10.1016/j.heliyon.2023.e16097
- Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality. <http://jama.jamanetwork.com/>
- Holme I, Aastveit AH, Hammar N, Jungner I, Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417 734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009;266(6):558-570. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x
- Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al. Uric Acid Level as a Risk Factor for Cardiovascular and All-Cause Mortality in Middle-Aged Men A Prospective Cohort Study. <http://archinte.jamanetwork.com/>
- Meisinger C, Koenig W, Baumert J, Döring A. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population the MONICA ORA cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(6):1186-1192. doi:10.1161/ATVBAHA.107.160184
- Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta*. 2018;484:150-163. doi:10.1016/j.cca.2018.05.046
- Li M, Hu X, Fan Y, et al. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a

- systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6(1):19520. doi:10.1038/srep19520
27. Wang R, Song Y, Yan Y, Ding Z. Elevated serum uric acid and risk of cardiovascular or all-cause mortality in people with suspected or definite coronary artery disease: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2016;254:193-199. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.006
28. Kobayashi N, Asai K, Tsurumi M, et al. Impact of Accumulated Serum Uric Acid on Coronary Culprit Lesion Morphology Determined by Optical Coherence Tomography and Cardiac Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Cardiology*. 2018;141(4):190-198. doi:10.1159/000496053
29. Kimura Y, Yanagida T, Onda A, Tsukui D, Hosoymada M, Kono H. Soluble Uric Acid Promotes Atherosclerosis via AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)-Mediated Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(3):570-582. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313224
30. Jun JE, Lee YB, Lee SE, et al. Elevated serum uric acid predicts the development of moderate coronary artery calcification independent of conventional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2018;272:233-239. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.014
31. Karabağ Y, Rencuzogullari I, Çağdaş M, et al. Association of serum uric acid levels with SYNTAX score II and long term mortality in the patients with stable angina pectoris who undergo percutaneous coronary interventions due to multivessel and/or unprotected left main disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(1):1-7. doi:10.1007/s10554-018-1446-6
32. Bundhun PK, Sookharee Y, Bholee A, Huang F. Application of the SYNTAX score in interventional cardiology: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(28):e7410. doi:10.1097/MD.00000000000007410
33. Head SJ, Farooq V, Serruys PW. The SYNTAX score and its clinical implications. *Heart*. 2014;100:169-177. doi:10.1136/heartjnl-2012
34. Han M, Kim H, Kim HJ, et al. Serum uric acid is associated with coronary artery calcification in early chronic kidney disease: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2021;22(1). doi:10.1186/s12882-021-02463-2
35. Tasić I, Kostić S, Stojanović NM, et al. Significance of asymptomatic hyperuricemia in patients after coronary events. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(4):312-317. doi:10.1080/00365513.2018.1467035
36. Tian TT, Li H, Chen SJ, et al. Serum Uric Acid as an Independent Risk Factor for the Presence and Severity of Early-Onset Coronary Artery Disease: A Case-Control Study. *Dis Markers*. 2018;2018:1236837. doi:10.1155/2018/1236837
37. Duran M, Kalay N, Akpek M, et al. High Levels of Serum Uric Acid Predict Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Angiology*. 2012;63(6):448-452. doi:10.1177/0003319711426868
38. Karabağ Y, Rencuzogullari I, Çağdaş M, et al. Association of serum uric acid levels with SYNTAX score II and long term mortality in the patients with stable angina pectoris who undergo percutaneous coronary interventions due to multivessel and/or unprotected left main disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(1):1-7. doi:10.1007/s10554-018-1446-6



Tinjauan Pustaka

Interaksi Antara Protein Morfogenetik Tulang, Kalsifikasi Vaskular, dan Sindrom Metabolik: Mekanisme dan Perspektif Terapi

Interplay Between Bone Morphogenetic Proteins, Vascular Calcification, and Metabolic Syndrome: Mechanisms and Therapeutic Perspectives

Fransiska Anggreni Sihotang^{1,2}, Budi Satrijo¹

¹ Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Propinsi Jawa Timur

² Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur

Diterima 17 Maret 2025; direvisi 10 April 2025; publikasi 25 Februari 2025

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Fransiska Anggreni Sihotang. Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Propinsi Jawa Timur - Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur
Email: fransiska.sihotang87@yahoo.com

ABSTRAK

Kalsifikasi vaskular (VC) adalah proses patologis yang ditandai dengan pengendapan abnormal kalsium fosfat pada dinding pembuluh darah yang menyebabkan peningkatan kekakuan arteri dan perkembangan penyakit kardiovaskular. Sebelumnya dianggap sebagai kondisi degeneratif pasif, kalsifikasi vaskular sekarang dipahami sebagai proses yang diatur secara aktif yang melibatkan sel otot polos pembuluh darah (VSMC) dan dipengaruhi oleh gangguan metabolisme, terutama sindrom metabolik (MetS). Sindrom metabolik, yang didefinisikan sebagai resistensi insulin, hipertensi, dislipidemia, dan obesitas sentral, mendorong kalsifikasi pembuluh darah melalui berbagai mekanisme molekuler, seperti inflamasi kronis, stres oksidatif, dan disregulasi lipid. Protein morfogenetik tulang (BMP), khususnya BMP-2, sangat penting untuk diferensiasi osteogenik sel otot polos pembuluh darah, memfasilitasi mineralisasi pembuluh darah dan memengaruhi morbiditas kardiovaskular. Peningkatan sinyal BMP pada sindrom metabolik dikaitkan dengan peningkatan kekakuan pembuluh darah, disfungsi endotel, dan kalsifikasi arteri. Artikel ini mengkaji hubungan yang kompleks antara komplikasi vaskular dan sindrom metabolik, dengan menyoroti peran protein morfogenetik tulang dalam patologi vaskular. Pemahaman yang lebih baik mengenai mekanisme molekuler ini dapat memfasilitasi pengembangan strategi pengobatan baru yang dirancang untuk mengurangi risiko kardiovaskular dan meningkatkan hasil pengobatan pasien.

Kata Kunci: Kalsifikasi vaskular; Protein morfogenetik tulang-2; Sindrom metabolik; Aterosklerosis

ABSTRACT

Vascular calcification (VC) is a pathological process marked by the abnormal deposition of calcium phosphate in the vascular wall, leading to increased arterial stiffness and the development of cardiovascular disease. Previously considered as a passive degenerative condition, vascular calcification is now understood as an actively regulated process involving vascular smooth muscle cells (VSMCs) and is influenced by metabolic disorders, especially metabolic syndrome (MetS). Metabolic syndrome, defined by insulin resistance, hypertension, dyslipidaemia, and central obesity, promotes vascular calcification via various molecular mechanisms, such as chronic inflammation, oxidative stress, and lipid dysregulation. Bone morphogenetic proteins (BMPs), particularly BMP-2, are essential for the osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells, facilitating vascular mineralisation and influencing cardiovascular morbidity. Increased BMP signalling in metabolic syndrome is associated with heightened vascular stiffness, endothelial dysfunction, and greater arterial calcification. This review examines the intricate relationship between



vascular complications and metabolic syndrome, highlighting the role of bone morphogenetic proteins in vascular pathology. An enhanced comprehension of these molecular mechanisms may facilitate the development of novel treatment strategies designed to mitigate cardiovascular risk and enhance patient outcomes.

Keywords: Vascular calcification; Bone morphogenetic protein-2; Metabolic syndrome; Atherosclerosis

PENDAHULUAN

Kalsifikasi vaskular (VC) didefinisikan sebagai akumulasi abnormal kalsium fosfat di dalam dinding pembuluh darah. Kondisi ini merupakan karakteristik berbagai penyakit kronis, seperti aterosklerosis dan penyakit arteri koroner.⁽¹⁾ Kalsifikasi pembuluh darah pada awalnya dianggap sebagai proses pasif yang terkait dengan penuaan, namun saat ini dikenal sebagai proses biomineralisasi jaringan yang diatur secara aktif dan terutama melibatkan sel otot polos pembuluh darah (VSMC). Proses ini secara signifikan berkontribusi terhadap kekakuan pembuluh darah, gangguan aliran darah, serta peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular.⁽¹⁾ Kalsifikasi pembuluh darah berfungsi sebagai prediktor independen kejadian kardiovaskular yang merugikan. Mekanisme VC bersifat multifaktorial, yang melibatkan interaksi yang kompleks antara proses seluler, respons inflamasi, dan gangguan metabolisme.

Sindrom metabolik (MetS), yang ditandai dengan resistensi insulin, hipertensi, dislipidemia, dan obesitas sentral, merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular dan kalsifikasi pembuluh darah.⁽²⁾ Prevalensi global MetS meningkat terutama disebabkan oleh perubahan gaya hidup. Hubungan antara MetS dan kalsifikasi pembuluh darah telah diketahui, dengan faktor-faktor seperti resistensi insulin dan dislipidemia berperan dalam perkembangan VC melalui berbagai jalur molekuler.^(2,3) Interaksi di antara kelainan metabolisme ini memperburuk kesehatan vaskular dan metabolisme tulang, yang mengarah pada peningkatan risiko kalsifikasi.

Protein morfogenetik tulang (BMP)

memainkan peran penting dalam mengatur perkembangan tulang dan menjaga integritas tulang, tetapi bukti yang muncul juga menunjukkan bahwa protein ini juga memengaruhi kesehatan pembuluh darah. BMP terlibat dalam pembentukan dan renovasi tulang dan mengatur berbagai fungsi seluler, termasuk diferensiasi, apoptosis, dan mineralisasi.⁽⁴⁾ Yang menarik, BMP juga terlibat dalam patogenesis kalsifikasi vaskular dengan merangsang VSMC untuk mengalami diferensiasi osteoblas, yang mengarah pada pengendapan kalsium dan fosfat di dinding arteri.⁽⁴⁾ Selain itu, pensinyalan BMP dipengaruhi oleh gangguan metabolisme seperti MetS, yang menunjukkan adanya hubungan antara disregulasi BMP, kalsifikasi vaskular, dan kelainan metabolisme.

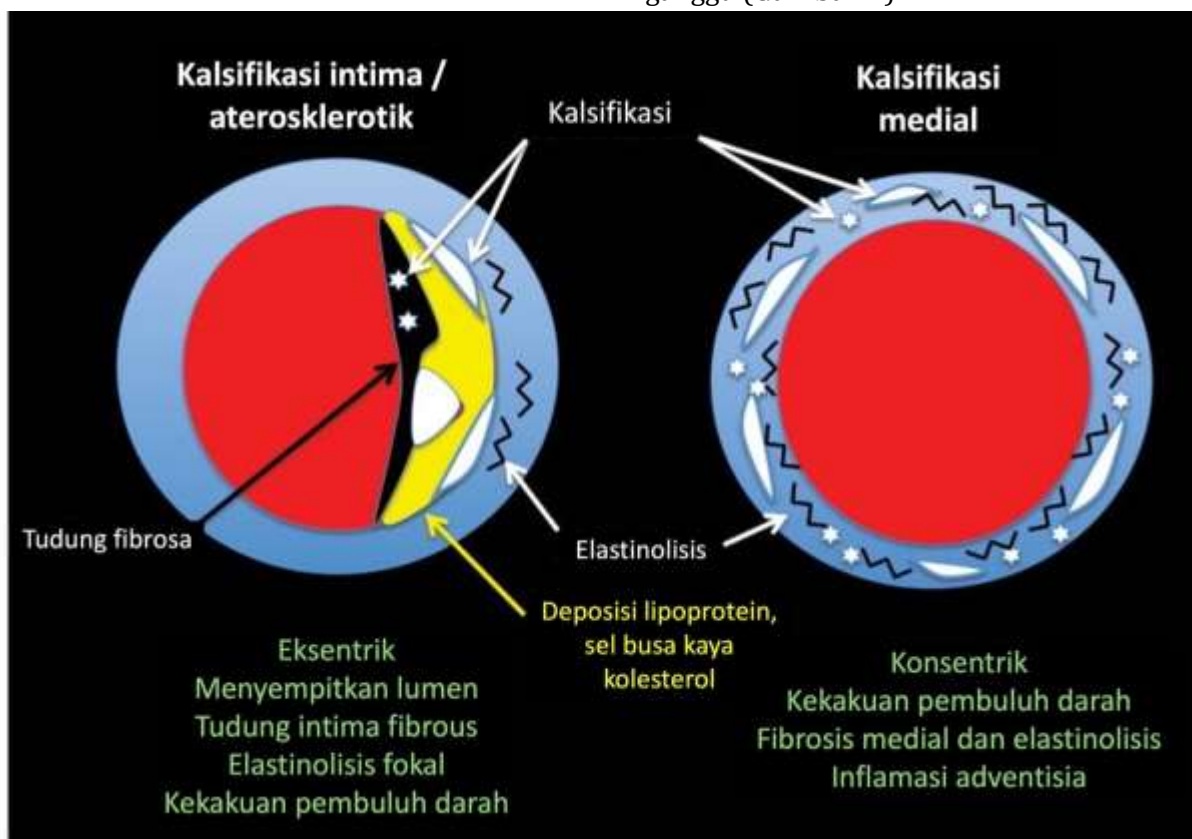
Ulasan ini bertujuan untuk meninjau hubungan kompleks antara kalsifikasi vaskular dan sindrom metabolik, dengan menekankan peran BMP dalam mempengaruhi kesehatan vaskular. Makalah ini mengulas literatur terkini untuk menjelaskan peran BMP dalam kalsifikasi vaskular dalam kerangka MetS dan untuk meningkatkan pemahaman tentang mekanisme molekuler yang terlibat dalam kalsifikasi vaskular dan sindrom metabolik.

KALSIFIKASI VASKULAR: PATOFISI- OLOGI DAN KLINIS

VC adalah kondisi patologis progresif ditandai dengan pengendapan kristal hidroksiapatit, varian kalsium fosfat, di dalam dinding pembuluh darah.⁽⁵⁾ Kondisi ini terutama terkait dengan aterosklerosis, penuaan, dan gangguan metabolik seperti penyakit ginjal kronis (PGK), diabetes mellitus, dan hipertensi.⁽⁵⁾ Pentingnya VC secara klinis muncul dari kemampuannya menginduksi kekakuan arteri, mengganggu fungsi pembuluh darah normal, dan meningkatkan risiko hasil kardiovaskular yang negatif. Kalsifikasi vaskular dikategorikan menjadi dua jenis: kalsifikasi intima dan kalsifikasi medial, yang masing-masing ditandai dengan

mekanisme dan konsekuensi yang unik untuk kesehatan vaskular.

Kalsifikasi intima, atau kalsifikasi aterosklerotik, terjadi pada tunika intima dinding arteri sebagai komponen dari proses aterosklerosis. Kondisi ini ditandai dengan akumulasi kalsium fosfat di samping plak yang kaya lipid, yang biasanya terjadi dalam konteks peradangan kronis dan kerusakan endotel.⁽⁶⁾ Jenis kalsifikasi ini dikaitkan dengan perkembangan aterosklerosis, dimana disfungsi endotel dan penumpukan lipid memulai mekanisme inflamasi yang membantu perkembangan plak.^[6] Ketika plak matang, mereka mengalami kalsifikasi, yang mengakibatkan penyempitan lumen arteri yang semakin besar dan aliran darah terganggu (**Gambar 1**).



Gambar 1. Kalsifikasi aterosklerosis versus kalsifikasi arteri medial. Keduanya berkontribusi terhadap kekakuan pembuluh darah arteri, sehingga mengganggu fisiologi Windkessel. Kalsifikasi aterosklerotik menurunkan diameter lumen dan meningkatkan risiko trombosis akut.⁽⁶⁾

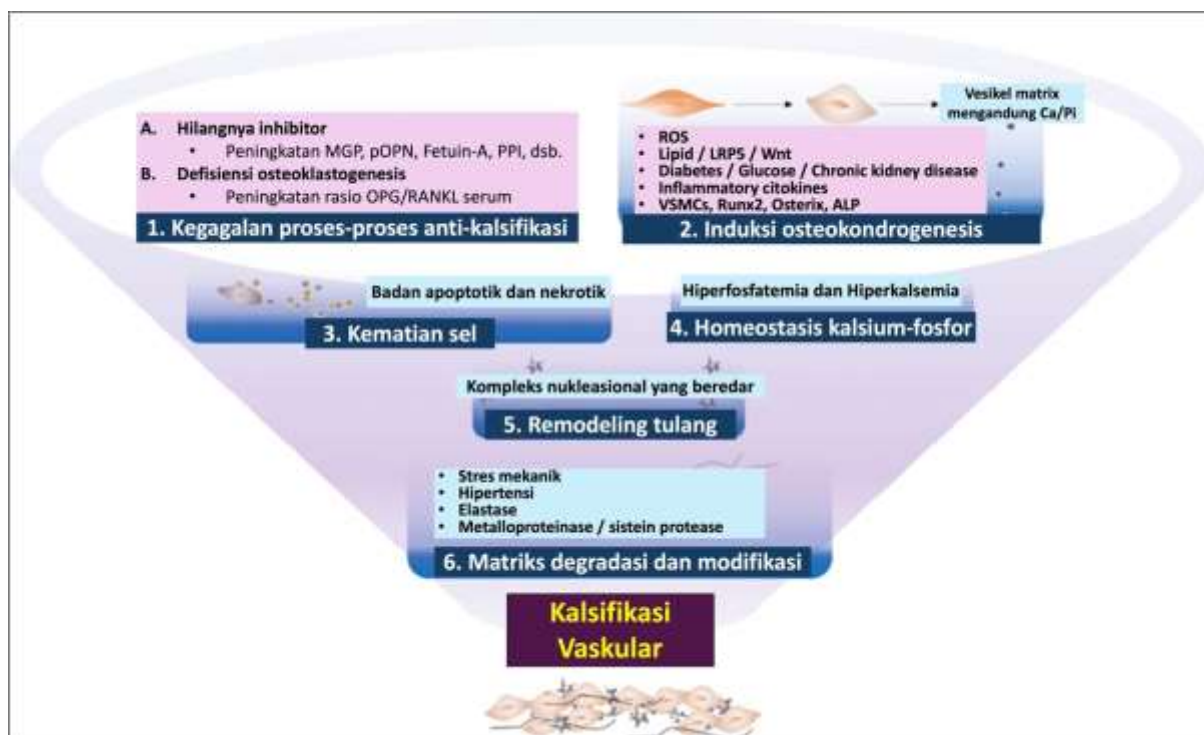
Kalsifikasi medial, atau sklerosis Mönckeberg, bermanifestasi pada tunika media dinding arteri dan umumnya terlihat pada pasien dengan gangguan metabolisme

kronis, termasuk diabetes dan PGK. Berbeda dengan kalsifikasi intima, kalsifikasi medial tidak secara langsung terkait dengan aterosklerosis tetapi mengakibatkan

kekakuan arteri (**Gambar 1**).⁽⁶⁾ Kalsifikasi medial mengganggu mekanika vaskular dan fisiologi Windkessel, yang sangat penting untuk perfusi jaringan distal yang optimal, sehingga secara substansial meningkatkan risiko amputasi tungkai bawah pada pasien diabetes tipe II.⁽⁷⁾ Kalsifikasi medial lazim terjadi pada orang dewasa yang lebih tua, pasien diabetes melitus, dan pasien penyakit ginjal kronis, di mana metabolisme mineral yang tidak teratur dan retensi fosfat merupakan faktor yang signifikan.⁽⁶⁾

Pada tingkat sel, mekanisme yang mendorong kalsifikasi vaskular (VC) sangat rumit dan mencakup beberapa proses yang

saling terkait, termasuk diferensiasi sel, renovasi matriks, dan mineralisasi (**Gambar 2**).⁽¹⁾ VSMC, yang sangat penting untuk mempertahankan tonus pembuluh darah dan integritas struktural, merupakan inti dari perkembangan VC. Dalam kondisi fisiologis standar, VSMC tetap diam, mempertahankan keadaan kontraktil yang penting untuk fungsi vaskular yang optimal.⁽⁸⁾ Dalam kondisi patologis, VSMC dapat menunjukkan transisi fenotipik ke fenotip yang lebih mirip osteoblas, yang disebabkan oleh plastisitas fenotipik mereka, sebuah fenomena yang dikenal sebagai osifikasi vaskular.^(1,8)



Gambar 2. Mekanisme penting yang mendasari kalsifikasi vaskular. Mekanisme yang terlibat: (1) kegagalan proses anti-kalsifikasi, yang diakibatkan oleh hilangnya inhibitor dan defisiensi osteoklastogenesis; (2) berbagai stresor menginduksi transdiferensiasi osteogenik sel otot polos pembuluh darah, yang mengarah pada produksi vesikula matriks yang berfungsi sebagai nidus untuk pengendapan kalsium fosfat; (3) kematian sel melalui apoptosis atau nekrosis menghasilkan pelepasan badan apoptosis atau puing-puing nekrotik, yang dapat berfungsi sebagai tempat nukleasi untuk pembentukan apatit; (4) homeostasis mineral yang tidak normal menghasilkan pengendapan kalsium fosfat hidroksiapatit; (5) kompleks nukleasi yang dihasilkan selama remodeling tulang memfasilitasi mineralisasi ektopik; dan (6) degradasi dan modifikasi matriks yang disebabkan oleh stresor lingkungan.⁽¹⁾

Transformasi fenotipik ini dipengaruhi oleh berbagai rangsangan, seperti peningkatan kadar fosfat, sitokin inflamasi, stres oksidatif, dan dislipidemia.⁽¹⁾ Menanggapi rangsangan ini, VSMC mengekspresikan penanda osteogenik, termasuk alkalifosfatase, osteocalcin, dan protein morfogenetik tulang (BMP), sementara juga memproduksi komponen matriks ekstraseluler seperti kolagen dan osteopontin.^(1,8) Perubahan ini memfasilitasi pengembangan matriks kalsifikasi, yang menghasilkan akumulasi kristal kalsium fosfat. VSMC di lapisan medial arteri menunjukkan kecenderungan yang lebih besar untuk diferensiasi osteoblas, yang berkontribusi terhadap prevalensi kalsifikasi medial.

Selain VSMC, sel endotel, makrofag, dan berbagai jenis sel lain di dalam dinding pembuluh darah berperan dalam kalsifikasi pembuluh darah melalui interaksinya dengan komponen matriks ekstraseluler dan agen mineralisasi.^(1,9) Matrix Gla-protein (MGP) berfungsi sebagai pengatur kalsifikasi vaskular yang signifikan, yaitu sebagai penghambat dengan cara mengikat ion kalsium dan menghambat pengendapannya di dalam jaringan. Aktivitas MGP diatur oleh karboksilasi yang bergantung pada vitamin K, dan disfungsi MGP berkorelasi dengan peningkatan kalsifikasi.⁽¹⁰⁾ Unsur-unsur tambahan, termasuk faktor pertumbuhan fibroblast (FGF), *transforming growth factor-beta* (TGF- β), dan kalsifikasi vesikula, secara signifikan memengaruhi modulasi kalsifikasi.^(1,11)

Kalsifikasi vaskular secara klinis berkorelasi dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, seperti penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung, stroke, dan penyakit arteri perifer.^(1,2,5) VC berfungsi sebagai prediktor yang signifikan terhadap hasil kardiovaskular yang buruk, terutama pada pasien dengan PGK. Gangguan fungsi ginjal menghasilkan akumulasi fosfat dan kalsium, berkontribusi pada perkembangan kalsifikasi medial dan intima.⁽¹²⁾ Pada pasien

dengan diabetes, metabolisme kalsium dan fosfat yang tidak teratur terjadi bersamaan dengan peradangan kronis, yang menyebabkan percepatan perkembangan aterosklerosis dan peningkatan risiko kejadian iskemik.

VC juga mempersulit pengelolaan pasien dengan penyakit kardiovaskular. Kalsifikasi pada arteri koroner mempersulit interpretasi angiografi koroner dan dapat mengganggu efektivitas intervensi, termasuk implantasi stent dan cangkok bypass arteri koroner.⁽¹³⁾ Kekakuan aorta dan arteri utama lainnya mempersulit manajemen tekanan darah. Karena hubungannya yang signifikan dengan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, terutama di antara individu dengan PGK, diabetes, dan sindrom metabolik, kalsifikasi pembuluh darah merupakan fokus penting untuk meningkatkan hasil pada kelompok pasien berisiko tinggi.

SINDROMA METABOLIK DAN KALSIFIKASI VASKULAR

Sindrom Metabolik (MetS) terdiri dari serangkaian gangguan metabolik yang saling berkaitan. MetS didiagnosis ketika memenuhi setidaknya tiga dari lima kriteria berikut ini, sebagaimana diuraikan oleh National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) dan International Diabetes Federation (IDF): (1) obesitas abdominal; (2) peningkatan glukosa puasa (≥ 100 mg/dL); (3) tekanan darah tinggi ($\geq 130/85$ mmHg); (4) dislipidemia yang ditandai dengan rendahnya kadar kolesterol HDL (high-density lipoprotein) (< 40 mg/dL pada pria, < 50 mg/dL pada wanita) dan trigliserida yang tinggi (≥ 150 mg/dL); dan (5) resistensi insulin.⁽¹⁴⁾

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi kalsifikasi arteri koroner di antara pasien dengan MetS adalah 43%, melebihi 24% yang diamati pada populasi non-MetS.⁽²⁾ Mekanismenya melibatkan interaksi yang kompleks di antara

hiperglikemia, dislipidemia, gangguan metabolisme mineral, dan inflamasi kronis.

Hiperglikemia dan Kalsifikasi Vaskular

Hiperglikemia, yang diamati pada diabetes melitus dan MetS, meningkatkan prevalensi kalsifikasi vaskular. Hiperglikemia dapat menyebabkan kalsifikasi pembuluh darah melalui berbagai mekanisme, seperti stres oksidatif, produksi produk akhir glikasi lanjut (AGE), dan glikosilasi.⁽¹⁵⁾ Peningkatan sitokin proinflamasi, termasuk berbagai interleukin (IL) dan faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α), yang diamati pada hiperglikemia, meningkatkan pembentukan deposit kalsium pada VSMC.⁽¹⁶⁾ Studi *in vitro* menggunakan VSMC manusia menunjukkan bahwa TNF- α meningkatkan mineralisasi yang diinduksi fosfat.⁽¹⁷⁾ TNF- α menginduksi ekspresi alkali fosfatase (ALP) melalui jalur faktor nuklir kappa beta (NF- κ B), yang meningkatkan mineralisasi pembuluh darah.⁽¹⁸⁾ Selain itu, TNF- α memengaruhi VSMC dengan mengaktifkan protein morfogenetik tulang (BMP).

Hiperglikemia menginduksi produksi spesies oksigen reaktif (ROS), yang dapat mempercepat kalsifikasi pembuluh darah melalui berbagai mekanisme seluler. Penelitian sebelumnya yang melibatkan miofibroblas aorta tikus mengindikasikan bahwa ROS dapat meningkatkan kadar TNF- α , sehingga berkontribusi pada perkembangan VC.⁽¹⁹⁾ Selain itu, ROS berfungsi sebagai mediator untuk meningkatkan aktivitas reseptor produk akhir glikasi lanjut (RAGE), sehingga semakin memfasilitasi VC.

Protein morfogenetik tulang (BMPs) adalah subkelompok superfamili *tumour growth factor beta* (TGF- β), yang telah diteliti secara menyeluruh terkait penyakit vaskular.⁽²⁰⁾ Pada pasien dengan diabetes melitus, peningkatan kadar BMPs telah diamati.⁽²¹⁾ Studi *in vitro* telah menunjukkan bahwa BMPs meningkatkan VC pada VSMC tikus.⁽²²⁾ Selain itu, BMPs berfungsi sebagai

mediator inflamasi endotel, dan penghambatannya dapat menurunkan VC. Hubungan antara BMPs dan ROS sangat rumit, dengan ekspresi berlebih BMPs terkait dengan aktivasi ROS yang memfasilitasi kalsifikasi. Sinyal BMP mencakup interaksi antara beberapa zat antara. Ekspresi BMP berkorelasi dengan peningkatan kadar *Runt-related transcription factor 2* (Runx2) dan MSX.⁽²³⁾ Runx2 juga dikenal sebagai *core binding factor alpha 1* (Cbfa1), dan Osterix, yang berada di bagian hilir Runx2, telah diidentifikasi sebagai gen utama dalam diferensiasi osteoblas. Runx2 menunjukkan peningkatan ekspresi pada kondisi hiperglikemik dan berfungsi sebagai penanda untuk diferensiasi osteogenik VSMC.⁽²⁴⁾ Lingkungan dengan kadar fosfat yang tinggi meningkatkan ROS, yang kemudian menginduksi ekspresi BMP-2 dan Runx2, sehingga meningkatkan risiko terjadinya VC.⁽²⁵⁾ Diabetes melitus juga meningkatkan ekspresi gen MSX osteogenik pada kalsifikasi arteri.⁽²⁶⁾

Peran Lipoprotein dalam Kalsifikasi Vaskular

Hubungan antara kadar kolesterol LDL serum dan kalsifikasi arteri pada pasien telah diketahui. Studi *in vitro* dengan kalsifikasi sel pembuluh darah yang berasal dari kultur sel otot polos aorta sapi (*bovine aortic smooth muscle cells*/BASC) menunjukkan bahwa lipid yang teroksidasi menginduksi mineralisasi yang cepat.⁽²⁷⁾ Pemberian serum yang rendah lipoprotein pada media kultur menghambat perkembangan nodul yang terkalsifikasi pada model kalsifikasi sel pembuluh darah secara *in vitro*.⁽²⁸⁾ Pada model tikus hiperkolesterolemia transgenik Leiden APOE*3, hiperlipidemia secara konsisten menyebabkan kalsifikasi aorta dalam beberapa minggu.⁽²⁹⁾

Lipid netral terakumulasi di dalam lapisan sub-endotel arteri yang seiring waktu mengalami modifikasi non-enzimatis sebagai hasil dari produk sampingan metabolisme seluler, yang meliputi fosfolipid

teroksidasi sedang. Fosfolipid yang teroksidasi memfasilitasi kalsifikasi secara vitro melalui berbagai proses. Sitokin inflamasi, termasuk TNF- α , distimulasi, yang berkontribusi pada kalsifikasi dengan meningkatkan aktivitas BMP-2 melalui penghambatan penekannya, Smad6.⁽³⁰⁾ Lapisan elastin pada dinding arteri sering kali berperan sebagai tempat utama pembentukan kristal hidroksiapatit, terutama pada ujung fragmen, yang berpotensi disebabkan oleh asosiasinya dengan lipid. Elastin dikenal karena kemampuannya menyerap asam lemak dan afinitasnya yang signifikan terhadap lipid, LDL, dan kalsium. Faktor patogen yang terlibat dalam aterogenesis juga terkait dengan VC.

Inflamasi dan Disregulasi Imun dalam Patofisiologi Kalsifikasi Vaskular

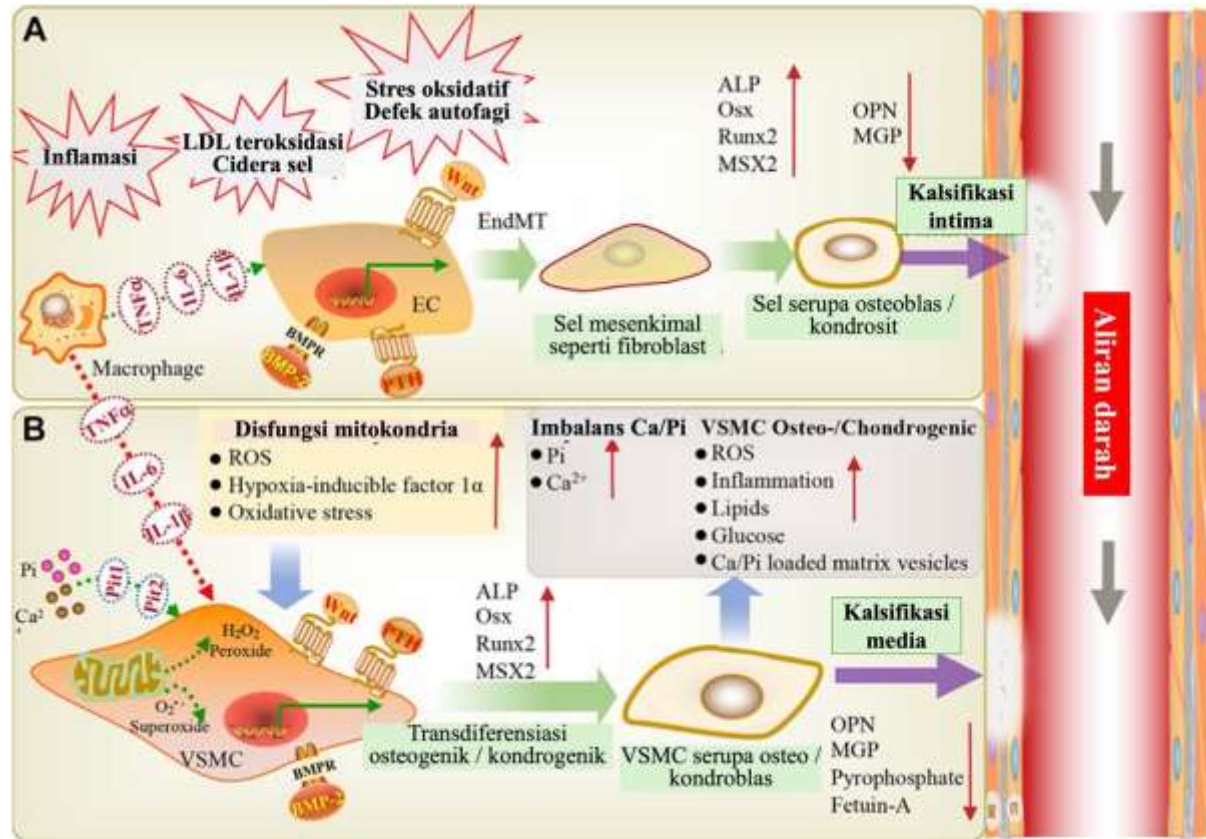
Aterosklerosis merupakan gangguan inflamasi kronis yang ditandai dengan interaksi antara makrofag, sel endotel, dan VSMC. Inflamasi sangat penting untuk perkembangan aterosklerosis dan bertindak sebagai promotor utama kalsifikasi arteri. Studi menunjukkan bahwa inflamasi vaskular mendahului kalsifikasi arteri. Aikawa dkk. (2007) mengidentifikasi hubungan yang kuat antara akumulasi makrofag dan aktivitas osteogenik secara in vivo pada arteri tikus apolipoprotein E ---/---.⁽³¹⁾ Abdelbaky dkk. (2013) meneliti 137 subjek yang menjalani tomografi emisi positron/computed tomography 1 sampai 5 tahun terpisah dan mengidentifikasi sinyal inflamasi yang meningkat yang terkait dengan kalsifikasi pembuluh darah berikutnya di masing-masing segmen dinding aorta, menekankan proses inflamasi sebagai katalisator utama dan prekursor kalsifikasi pembuluh darah.⁽³²⁾

Trans-diferensiasi osteoblas dari VSMC merupakan mekanisme yang signifikan dalam kalsifikasi vaskular. Dalam kondisi normal, VSMC mempertahankan fenotipe kontraktil, terutama yang terletak di

dalam lapisan media. VSMC menunjukkan plastisitas yang cukup besar, memungkinkan mereka untuk berdiferensiasi menjadi sel seperti sel busa, seperti osteoblas, dan seperti kondrosit sebagai respons terhadap berbagai rangsangan termasuk kerusakan pembuluh darah dan peradangan.⁽⁸⁾ Transformasi VSMC menjadi sel seperti osteoblas ditandai dengan penurunan regulasi penanda sel otot polos, seperti SM22 α dan α -aktin, di samping regulasi penanda osteogenik, termasuk Runx2, osteopontin, dan alkali fosfatase (ALP).⁽⁸⁾ Delesi Runx2, yang merupakan faktor transkripsi utama untuk perkembangan osteoblas, dalam VSMC secara signifikan berkorelasi dengan penekanan kalsifikasi pembuluh darah.⁽⁹⁾ Vesikel matriks yang dilepaskan oleh sel mirip osteoblas sangat penting untuk produksi kristal hidroksiapatit dan proses kalsifikasi berikutnya.

Inflamasi berfungsi sebagai mekanisme utama yang mendorong diferensiasi trans-diferensiasi osteoblastik VSMC. Makrofag M1 memfasilitasi kalsifikasi vaskular melalui sekresi sitokin proinflamasi, yang memicu trans-diferensiasi osteoblastik VSMC (**Gambar 3**).⁽³³⁾ Sitokin yang disekresikan oleh makrofag M1, seperti onkostatin M, interleukin-1 β , interleukin-6, dan TNF- α , memfasilitasi trans-diferensiasi osteoblastik. Sebuah studi oleh Menini dkk. (2013) mengevaluasi 62 plak karotis manusia yang diperoleh pasca endarterektomi karotis untuk mengetahui ketidakstabilan plak, jenis kalsifikasi, penanda inflamasi, dan keberadaan penanda osteogenik.⁽³⁴⁾ Studi ini mengidentifikasi peningkatan kadar RAGE, interferon- γ , dan TNF- α pada plak yang tidak stabil dengan kalsifikasi mikro dibandingkan dengan plak yang stabil yang ditentukan oleh kalsifikasi makro.⁽³⁴⁾ Hal ini menunjukkan bahwa peradangan berfungsi sebagai mekanisme utama yang mendahului kalsifikasi vaskular dan mikrokalsifikasi, yang meningkatkan risiko perkembangan plak melalui peningkatan peradangan dan

peningkatan stres plak secara langsung.



Gambar 3. Inflamasi pada patofisiologi kalsifikasi vaskular. Adhesi dan migrasi sel endotel mengaktifkan makrofag selama inflamasi, mengakibatkan pelepasan sitokin inflamasi (TNF- α , IL-6, IL-1 β). Hal ini mendorong sel otot polos endotel dan pembuluh darah. Tegangan geser (*shear stress*) dari aliran darah meningkatkan kerentanan sel endotel terhadap transisi endotel-mesenkim, diferensiasi osteogenik yang diinduksi oleh BMP, dan kalsifikasi vaskular. Defisiensi autofagi, inflamasi, agregasi LDL oksidatif, cidera sel, dan stres oksidatif dapat mengaktifkan sel endotel. Pensinyalan BMP, PTH, dan Wnt membantu sel endotel berkembang menjadi fibroblas mesenkim dan sel mirip osteoblas. Peningkatan ekspresi gen osteogenik (ALP, Runx2, BMP2, MSX2) dan penurunan ekspresi MGP menyebabkan kalsifikasi intima. Spesies oksigen reaktif dan stres oksidatif berasal dari ketidakseimbangan kalsium/fosfat dan kerusakan mitokondria. Sinyal BMP, Wnt, dan PTH mendiferensiasi sel otot polos pembuluh darah menjadi sel osteogenik dan kondrogenik, yang menyebabkan kalsifikasi media.⁽⁴⁰⁾

Gangguan Metabolisme Mineral pada Kalsifikasi Vaskular

Gangguan homeostasis mineral dan peningkatan konsentrasi fosfat dianggap sebagai kontributor utama kalsifikasi vaskular pada PGK. Kompleks fosfat dikenal karena fungsinya dalam mengaktifkan jalur sinyal intraseluler pro-kalsifikasi.⁽¹⁾ Peningkatan fosfat serum, terlepas dari fungsi ginjal, dikaitkan dengan peningkatan mortalitas kardiovaskular dan kalsifikasi arteri koroner, yang menunjukkan peran penting fosfat dalam patogenesis kalsifikasi vaskular.⁽³⁵⁾ Peningkatan kadar produk kalsium fosfat

dikaitkan dengan peningkatan fosfat anorganik (Pi), yang mengaktifkan Runx2 dan mendorong transisi osteogenik VSMC (**Gambar 3**).⁽³⁶⁾ Penurunan regulasi inhibitor kalsifikasi, pelepasan vesikula ekstraseluler, renovasi matriks ekstraseluler, dan transdiferensiasi osteo atau kondrogenik, bersama dengan apoptosis sel vaskular, berkontribusi pada kondisi ini.

Dalam kondisi patologis, kadar kalsium dan fosfat melebihi kelarutannya, sehingga memerlukan adanya penghambat kalsifikasi endogen untuk mencegah pengendapan mineral ektopik. Peningkatan kadar fosfat ekstraseluler menghambat

produksi inhibitor kalsifikasi dan mendorong pembentukan vesikula eksosom yang tidak memiliki inhibitor ini.⁽³⁷⁾ Hiperfosfatemia menstimulasi renovasi matriks ekstraseluler. Sintesis metaloproteinase matriks dan protease sistein menghasilkan degradasi protein matriks, pembentukan peptida elastin bioaktif, dan produksi kolagen, yang berpuncak pada matriks ekstraseluler yang kaya akan kolagen.⁽³⁸⁾ Selain itu, hiperfosfatemia meningkatkan sintesis enzim yang mengatur pengikatan silang kolagen dan organisasi supramolekuler. Kejadian-kejadian ini secara kolektif menyebabkan remodelling matriks ekstraseluler, yang berhubungan dengan mineralisasi vaskular.

Kondisi fosfat tinggi juga menginduksi apoptosis atau nekrosis pada VSMC dengan menyebabkan pembentukan badan apoptosis yang dapat berfungsi sebagai inti untuk pengendapan kalsium fosfat. Sinyal intraseluler yang diatur oleh fosfat meliputi Wnt/ β -catenin, protein kinase B (PKB atau Akt), NF- κ B, dan glukokortikoid serum yang dapat diinduksi kinase 1 (SGK1).⁽¹⁾ Stres oksidatif muncul dari ketidakseimbangan antara antioksidan dan ROS dan terkait dengan sinyal osteoinduktif dan apoptosis. Proses ini dapat diatur oleh jalur Gas6/Axl, Akt, dan AMP-activated protein kinase (AMPK), di mana fosfat secara langsung mempengaruhi apoptosis.

PROTEIN MORFOGENETIK TULANG (BMP) DAN KALSIFIKASI VASKULAR

BMP adalah sekelompok faktor pertumbuhan dalam superfamili *transforming growth factor-beta* (TGF- β).⁽⁴⁾ BMP pertama kali diidentifikasi karena kapasitasnya untuk mendorong

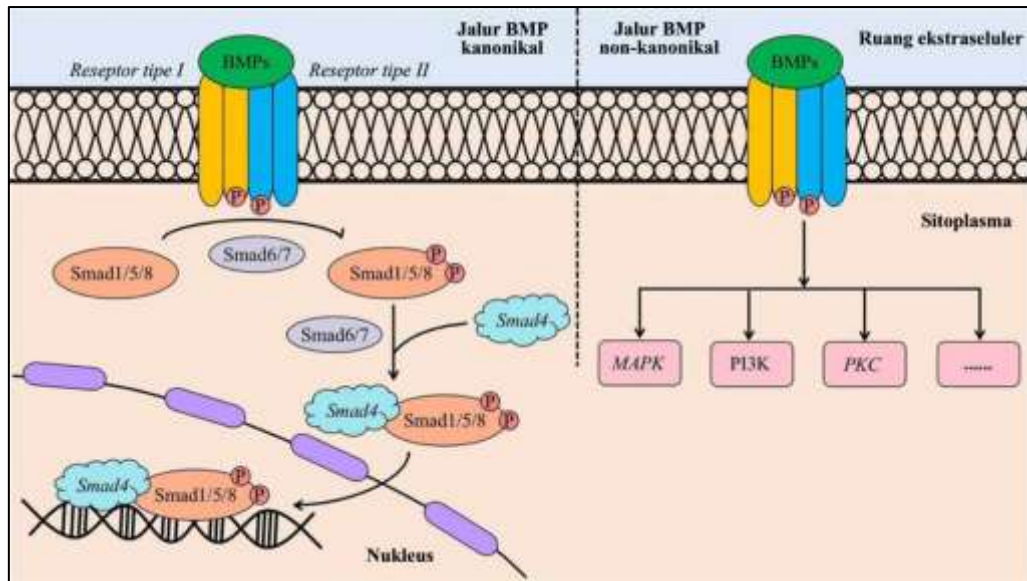
pembentukan tulang dan tulang rawan, yang tercermin dalam nomenklaturinya; namun, penelitian selanjutnya telah menemukan keterlibatannya yang lebih luas dalam berbagai proses fisiologis.

BMP dan Fungsinya

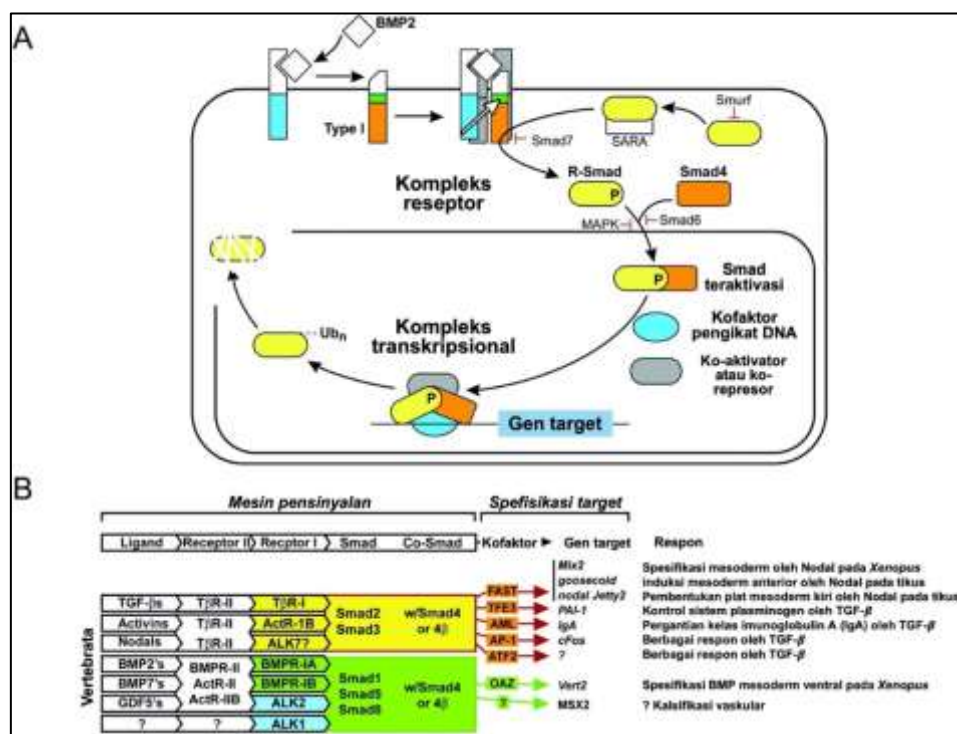
Keluarga BMP terdiri dari sekitar 30 anggota pada manusia, dikategorikan ke dalam berbagai subkelompok sesuai dengan karakteristik struktural dan peran fungsionalnya.⁽⁴⁾ BMP yang paling banyak diteliti meliputi BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, dan BMP-9. Keragaman fungsi BMP dikaitkan dengan variasi pola ekspresi, afinitas pengikatan reseptor, dan jalur pensinyalan hilir yang diaktifkan.

Mekanisme Pensinyalan BMP-2

BMP memengaruhi proses seluler melalui dua jalur pensinyalan utama: jalur kanonik dan jalur nonkanonik (**Gambar 4**).⁽³⁹⁾ Jalur pensinyalan BMP kanonik dimulai dengan pengikatan BMP ke kompleks reseptor yang terdiri dari reseptor serin / treonin kinase tipe I dan tipe II yang terletak di permukaan sel target.⁽⁴⁾ Pengikatan menghasilkan fosforilasi molekul pensinyalan intraseluler yang disebut sebagai protein Smad, yaitu Smad1, Smad5, dan Smad8. Setelah fosforilasi, Smad ini berkumpul dengan Smad4 dan bermigrasi ke nukleus, di mana mereka memodulasi ekspresi gen target yang terkait dengan diferensiasi sel, proliferasi, dan apoptosis (**Gambar 5**).⁽⁴⁾ Jalur ini sangat penting untuk memediasi osteogenesis yang diinduksi oleh BMP dan dikaitkan dengan berbagai proses seluler, termasuk kalsifikasi pembuluh darah, fibrosis, dan regulasi ketebalan tubuh.



Gambar 4. Jalur pensinyalan BMP. Molekul pensinyalan BMP mengaktifkan reseptor tipe I dan tipe II di jalur kanonik. Pengikatan ini memfosforilasi Smad1/5/8 melalui Smad6/7. Setelah fosforilasi, Smad1/5/8 kompleks dengan Smad4 dan bergerak ke nukleus untuk mengatur ekspresi gen. Dalam jalur pensinyalan BMP non-kanonik, molekul pensinyalan BMP mengaktifkan MAPK, PI3K, dan PKC untuk mengatur ekspresi gen.⁽³⁹⁾



Gambar 5. Mekanisme putative pensinyalan BMP yang terkait dengan kalsifikasi vaskular. Sistem ini terdiri dari keluarga protein kinase reseptor membran dan keluarga substrat reseptor, khususnya protein Smad, yang berpindah ke nukleus untuk berfungsi sebagai faktor transkripsi. Ligan TGF- β membentuk kompleks reseptor yang mengaktifkan Smad, yang kemudian berkumpul menjadi kompleks multi-subunit untuk mengatur transkripsi. Dua langkah utama diperlukan untuk mengirimkan sinyal hormonal ke gen target. Komponen utama sistem pensinyalan ini diidentifikasi, bersama dengan situs aksi berbagai regulator positif dan negatif.⁽⁴⁾

Sebaliknya, pensinyalan BMP non kanonik mencakup jalur yang beroperasi

secara independen dari protein Smad. Jalur tersebut meliputi protein kinase yang diaktifkan mitogen (MAPK), khususnya p38, JNK, dan ERK, bersama dengan jalur fosfoinositida 3-kinase (PI3K) / Akt.⁽⁴⁰⁾ Pensinyalan non-kanonik memungkinkan BMP untuk memengaruhi berbagai fungsi seluler yang lebih luas, seperti pengaturan migrasi sel, peradangan, dan penataan ulang sitoskeletal, yang penting untuk proses penyembuhan luka dan perbaikan jaringan.

Peran BMP-2 dalam Fenotipe VSMC dan Mineralisasi Matriks Vaskular

BMP mendorong kalsifikasi pembuluh darah melalui berbagai mekanisme, terutama dengan memicu transformasi osteogenik VSMC. Fenotipe VSMC ditandai dengan kemampuannya untuk secara reversibel memasuki keadaan sintesis yang ditandai dengan proliferasi dan sintesis matriks ekstraseluler yang signifikan. Transisi ini dianggap berperan dalam patofisiologi aterosklerosis dan sklerosis Mönckeberg. Ekspresi BMP telah diamati pada plak aterosklerotik, sejajar dengan ekspresi faktor transkripsi osteoblas. BMP-2, BMP-4, dan BMP-6 telah diidentifikasi di area kalsifikasi pembuluh darah.⁽⁴¹⁾

BMP-2 menghambat proliferasi VSMC secara in vitro ketika distimulasi oleh serum atau faktor pertumbuhan. Penghambatan proliferasi mungkin sebagian disebabkan oleh penghambatan p21 dari kinase yang bergantung pada siklin, yang mengakibatkan penghentian siklus sel berikutnya. Transfer gen BMP-2 yang dimediasi oleh adenovirus secara signifikan mengurangi hiperplasia intima yang disebabkan oleh cedera balon.⁽⁴²⁾ BMP-2 secara khusus menurunkan ekspresi penanda sel otot polos secara in vitro setelah induksi penghentian pertumbuhan. Hal ini menunjukkan bahwa BMP-2 mungkin memiliki efek diferensial pada VSMC secara in vitro tergantung pada status proliferasinya. Kemungkinan lain adalah bahwa efek BMP-2 dapat menunjukkan suatu kontinum. Setelah

menginduksi penghentian siklus sel, paparan BMP-2 yang berkelanjutan menyebabkan penurunan penanda sel otot polos dan peningkatan ekspresi gen osteoblas. Perubahan ini kemungkinan terkait dengan aktivasi MSX-2, faktor transkripsi yang mendorong ekspresi gen osteogenik, seperti alkalifosfatase dan osteopontin, di antara yang lainnya.⁽⁴³⁾

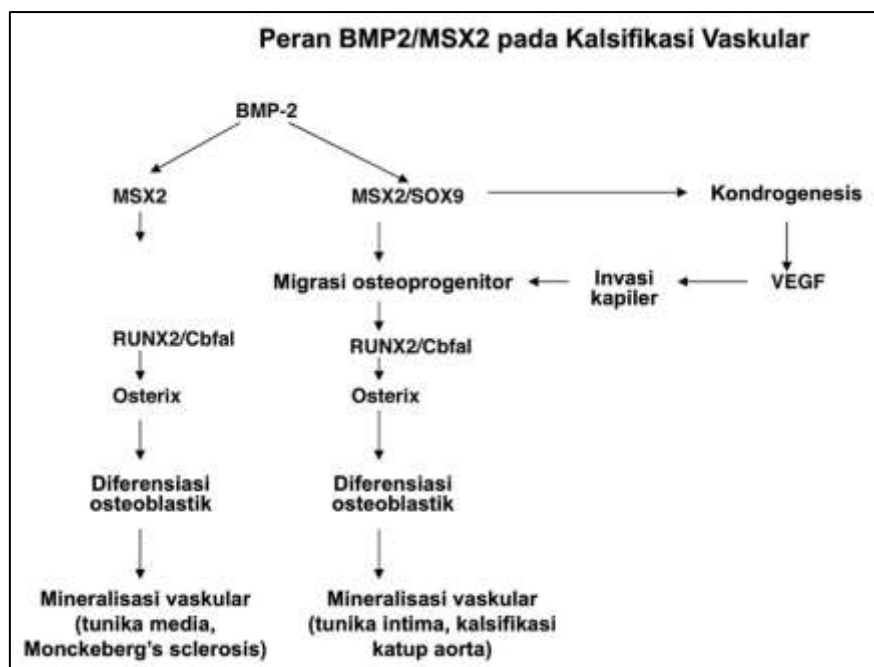
BMP-2 dapat mendorong apoptosis. Penelitian menunjukkan korelasi yang kuat antara regulasi p21 pada siklus sel dan proses kematian sel serta apoptosis.⁽⁴⁴⁾ BMP-2 juga menginduksi apoptosis pada sel otot polos pembuluh darah paru.⁽⁴⁵⁾ Apoptosis memainkan peran penting dalam inisiasi dan perkembangan kalsifikasi di dalam sel pembuluh darah yang mengalami kalsifikasi. Apoptosis tampaknya mendahului pembentukan nodul dalam sel pembuluh darah kalsifikasi, dan penghambatannya mengurangi kalsifikasi secara in vitro.⁽⁴⁵⁾ Demikian pula, induksi apoptosis menyebabkan peningkatan kalsifikasi. Badan apoptosis telah diamati di dekat area kalsifikasi pada aterosklerosis dan sklerosis Mönckeberg.⁽⁴⁶⁾ Apoptosis berkontribusi pada perkembangan kalsifikasi vaskular. Masih harus ditentukan apakah apoptosis yang diinduksi BMP-2 juga terlibat.

BMP-2 juga diekspresikan oleh sel-sel pada lesi aterosklerotik, miofibroblas peria adventitial, dan sel tunika media. Induksi BMP-2 dalam pembuluh darah dapat berkorelasi dengan stres oksidatif, inflamasi, dan hiperglikemia.⁽⁴⁷⁾ BMP-2 berfungsi sebagai morfogen tulang yang signifikan, dan ekspresinya memiliki potensi untuk memicu aktivasi program regulasi transkripsi osteogenik di arteri. BMP-2 menstimulasi ekspresi MSX-2 dan Runx/Cbfa1 pada VSMC (**Gambar 5**).⁽⁴⁸⁾ MSX-2 sangat penting untuk pembentukan tulang intramembran, sedangkan Cbfa1 sangat penting untuk diferensiasi osteoblas, pembentukan tulang endokondral, dan neovaskularisasi.⁽⁴⁹⁾ Studi terbaru menunjukkan bahwa pemrograman

transkripsi yang bergantung pada MSX-2 dapat memengaruhi perkembangan garis keturunan osteoblas.

MSX-2, yang termasuk dalam keluarga gen homeobox, adalah gen penting yang terlibat dalam VC dan diregulasi oleh aktivitas BMP-2 dan memainkan peran penting dalam pembentukan tulang dan regulasi temporal-spasial diferensiasi osteoblas.⁽⁵⁰⁾ Keuntungan mutasi fungsi MSX-2 meningkatkan pengikatan DNA pada elemen promotor gen yang terkait dengan mineralisasi⁽⁵¹⁾; sedangkan defisiensinya menyebabkan gangguan osifikasi tengkorak dan persistensi foramen kalvarial. Tengkorak dan klavikula terbentuk melalui mineralisasi intramembran, sebuah proses yang terjadi secara langsung tanpa perantara tulang rawan, tidak seperti osifikasi endokondral dimana MSX-2 bertindak sebagai pengatur utama. Proses mineralisasi pada kalsifikasi tunika media analog dengan pembentukan tulang intramembran, dengan penelitian yang menyoroti ekspresi dan fungsi MSX-2 pada kalsifikasi media vaskular.⁽⁴³⁾

MSX-2 mempengaruhi peningkatan regulasi osterix (Osx), pengatur transkripsi utama mineralisasi dan diferensiasi osteoblas (**Gambar 6**). Osx adalah faktor transkripsi zinc finger yang baru-baru ini ditemukan yang diekspresikan pada semua tulang yang sedang berkembang dan diatur oleh Runx2/Cbfa1 dan MSX-2. Aktivitas Osx sangat penting untuk induksi alkali fosfatase dan mineralisasi melalui jalur Runx2/Cbfa1, yang bertindak sebagai faktor transkripsi spesifik osteoblas sekunder yang diaktifkan oleh BMP-2 di bagian hilir Runx2/Cbfa1.⁽⁵¹⁾ Kekurangan Osx menyebabkan gangguan pembentukan tulang. Pada elemen kerangka endokondral tikus osterix-null, sel mesenkim, osteoklas, dan pembuluh darah menyusup ke dalam matriks tulang rawan yang mengalami demineralisasi. Deposisi matriks tulang tidak mencukupi, dan mineralisasi tidak ada.⁽⁴⁾ Dalam VC media tunika, Osx diatur oleh MSX-2 dan Runx2 / Cbfa1, dan aktivasinya mendorong fenotipe osteoblas dan mineralisasi matriks.



Gambar 6. Keterlibatan BMP-2 dan MSX-2 dalam proses kalsifikasi vaskular. Dalam berbagai konteks, BMP-2 dapat memulai program osifikasi yang menyerupai osifikasi intramembran atau endokondral, yang dibedakan oleh aktivasi SOX9.⁽⁴⁾

Peran BMP-2 dalam kalsifikasi pembuluh darah juga dapat dimodulasi oleh

matrix Gla protein (MGP), yang berfungsi sebagai penghambat kalsifikasi.⁽²³⁾ Tikus yang

dimodifikasi secara genetik yang tidak memiliki MGP menunjukkan kalsifikasi medial yang cukup besar tanpa adanya aterosklerosis.⁽⁵²⁾ Selain itu, VSMC yang berasal dari aorta tikus yang tidak memiliki MGP menunjukkan diferensiasi kondrogenik dan osteogenik saat diobati dengan BMP-2, tidak seperti VSMC kontrol.⁽⁵³⁾ Ekspresi MGP secara signifikan berkurang pada aterosklerosis dan sklerosis Mönckeberg sebelum timbulnya kalsifikasi.⁽⁵⁴⁾ BMP-2 diidentifikasi secara eksklusif pada pembuluh yang mengalami kalsifikasi, yang menunjukkan bahwa kalsifikasi pembuluh darah dapat timbul dari aktivitas BMP-2 yang tidak terlawan, mungkin terkait dengan penurunan ekspresi MGP.⁽⁴⁾

Peran BMP-2 dalam regulasi metabolisme: adipogenesis, penyerapan glukosa, dan metabolisme lipid

BMP-2 berkontribusi pada distribusi penyimpanan energi antara jaringan adiposa visceral (VAT) dan jaringan adiposa subkutan (SAT). BMP-2 diekspresikan dengan tingkat yang lebih tinggi yang ditemukan di jaringan adiposa putih visceral dibandingkan dengan subkutan, dan pada individu yang kelebihan berat badan dan obesitas relatif terhadap individu kurus.⁽⁵⁵⁾

Studi asosiasi genome-wide (GWAS) skala besar baru-baru ini telah mengidentifikasi varian genetik rs979012 di dalam BMP-2 yang dikaitkan dengan rasio pinggang-pinggul, menunjukkan peran BMP-2 dalam pengaturan distribusi lemak.⁽⁵⁶⁾ Peran BMP-2 masih belum sepenuhnya jelas. Penelitian yang melibatkan tikus telah menyarankan peran BMP-2 dalam adipogenesis putih, karena penghapusan *Schnurri2*, gen yang dipengaruhi oleh BMP-2, mengakibatkan penurunan jaringan adiposa putih sementara meninggalkan jaringan adiposa coklat tidak terpengaruh.⁽⁵⁷⁾ Ablasi *Schnurri2* menyebabkan peningkatan kadar insulin darah dan penurunan kadar glukosa darah, yang

mengindikasikan bahwa BMP-2 memberikan efek metabolik.

Beberapa penelitian telah menyelidiki dampak BMP-2 pada diferensiasi adipogenik pada sel progenitor adiposa yang berbeda. Sel C3H10T1/2 yang ditransfeksi dengan BMP-2 menunjukkan diferensiasi preferensial menjadi sel mirip osteoblas, meskipun sejumlah besar adiposit juga dihasilkan.⁽⁵⁸⁾ Dalam media adipogenik, BMP-2 menginduksi diferensiasi adipogenik, yang mengindikasikan bahwa efek BMP-2 mungkin bergantung pada konteks dan metode pengiriman.⁽⁵⁹⁾ Induksi adipogenesis pada sel C3H10T1/2 oleh BMP-2 terjadi melalui aktivasi reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom (PPAR)- γ melalui pensinyalan Smad dan p38MAPK.⁽⁶⁰⁾

BMP-2 memfasilitasi diferensiasi adipogenik dan osteogenik pada sel stroma yang diturunkan dari adiposa. Dalam sebuah penelitian, penambahan BMP-2 ke sel stroma yang diturunkan dari adiposa manusia menghambat diferensiasi osteogenik pada sel dari enam dari delapan donor, sementara meningkatkannya pada sel dari dua donor lainnya.⁽⁶¹⁾ Ketidakkonsistenan yang sebanding diamati pada penelitian tambahan. Dua penelitian menunjukkan bahwa BMP-2 tidak mendorong osteogenesis pada sel stroma yang diturunkan dari adiposa^(62,63); Namun, penelitian ketiga menunjukkan efek osteogenik yang signifikan.⁽⁶⁴⁾ Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh variasi sumber BMP-2 dan aktivitas biologisnya.

Temuan lain menunjukkan efek pro-adipogenik yang lebih besar pada sel mesenkim manusia (hMSC). Kombinasi BMP-2 dan 3-isomethyl-1-buthylxanthine (IBMX) menghasilkan peningkatan enam kali lipat dalam ekspresi adiponektin, meskipun efeknya pada sel manusia juga dipengaruhi oleh donor.⁽⁶⁵⁾ Dalam sel induk mesenkim manusia (hMSC) yang berasal dari sumsum tulang dan dikultur dalam media adipogenik, pemberian BMP-2

meningkatkan aktivasi reseptor yang diaktivasi PPAR- γ , yang tidak bergantung pada asal sel.⁽⁶⁶⁾ Pada adiposit 3T3-L1, BMP-2 juga meningkatkan penyerapan glukosa yang dimediasi insulin melalui PPAR- γ dan transporter glukosa tipe 4 (GLUT4).⁽⁶⁷⁾ Dalam hubungannya dengan faktor pertumbuhan mirip insulin, BMP-2 mampu menginduksi diferensiasi adiposit pada sel punca tendon.⁽⁶⁸⁾

Konsentrasi serum BMP-2 meningkat secara signifikan pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2.⁽⁵⁵⁾ Jalur BMP-2 merupakan target obat potensial untuk pengobatan resistensi insulin, karena dapat meningkatkan penyerapan glukosa yang dimediasi insulin pada adiposit yang peka terhadap insulin maupun yang tidak peka terhadap insulin. BMP-2 secara langsung mempengaruhi translokasi GLUT4 ke membran plasma dan menunjukkan bahwa BMP-2 meningkatkan kadar protein GLUT4 yang sebanding dengan rosiglitazone.

Peran BMP-2 dalam Pembentukan Tulang, Fosfat, dan Kalsifikasi Vaskular

BMP-2 adalah agen osteoinduktif signifikan yang penting untuk berbagai tahap osteogenesis dan regenerasi. BMP-2 memfasilitasi diferensiasi sel punca mesenkim menjadi osteoblas melalui aktivasi faktor transkripsi esensial, termasuk Runx2 yang terjadi melalui jalur kanonik yang bergantung pada Smad, di mana BMP-2 berinteraksi dengan reseptor serin / treonin kinase tipe I dan tipe II, yang menghasilkan fosforilasi Smad1/5/8.⁽⁶⁹⁾ BMP-2 meningkatkan ekspresi penanda osteogenik, termasuk alkali fosfatase, osteocalcin, dan kolagen tipe I, pada sel punca mesenkim yang berasal dari sumsum tulang manusia.⁽⁶⁹⁾

BMP-2 sangat penting dalam metabolisme fosfat, terutama terkait VSMC. Penelitian menunjukkan bahwa BMP-2 meningkatkan penyerapan fosfat dalam

VSMC dengan meningkatkan regulasi co-transporter fosfat tipe III yang bergantung pada natrium, Pit-16.⁽⁷⁰⁾ Peningkatan penyerapan fosfat sangat penting untuk proses kalsifikasi dalam VSMC. Studi in vitro menunjukkan bahwa pemberian BMP-2 meningkatkan penyerapan fosfat dalam sel otot polos pembuluh darah dengan cara yang bergantung pada dosis.⁽⁷⁰⁾ Peningkatan regulasi Pit-1 mRNA dan kadar protein oleh BMP-2 memperkuat keterlibatannya dalam metabolisme fosfat. Mekanisme ini penting dalam konteks VC, karena peningkatan kadar fosfat diakui sebagai faktor risiko.

BMP-2 SEBAGAI TARGET TERAPI POTENSIAL PADA KALSIFIKASI VASKULAR

Saat ini, intervensi farmakologis yang secara khusus ditujukan pada sinyal BMP yang memberi sinyal pada kalsifikasi pembuluh darah masih terbatas. Beberapa strategi telah diusulkan untuk memodulasi aktivitas BMP-2, termasuk penghambat molekul kecil, antibodi monoklonal, dan teknik pembungkaman gen (*gene silencing*). Penghambat molekul kecil yang menargetkan kinase reseptor BMP atau jalur pensinyalan hilirnya, seperti kaskade pensinyalan yang bergantung pada Smad, telah menunjukkan potensi dalam studi praklinis. Penelitian in vivo dan in vitro telah menunjukkan bahwa penghambatan BMP-2 oleh Noggin menghambat diferensiasi osteoblas dan pembentukan tulang.⁽⁷¹⁾ Noggin juga telah terbukti mengurangi transkripsi gen dan ekspresi protein dari berbagai molekul inflamasi pada dinding pembuluh darah.⁽⁷²⁾ Namun demikian, aplikasi sistemiknya dibatasi oleh ukuran molekul yang besar dan kesulitan yang terkait dengan pengiriman yang efektif ke pembuluh darah.

Mengingat bahwa sindrom metabolik secara substansial memengaruhi ekspresi

dan aktivitas BMP, menargetkan komponen-komponennya mungkin penting untuk mengurangi kalsifikasi pembuluh darah yang terkait dengan BMP. Intervensi yang menargetkan resistensi insulin, dislipidemia, obesitas, dan hipertensi secara tidak langsung dapat mengurangi dampak berbahaya dari sinyal BMP di pembuluh darah.⁽²⁾ Meningkatkan sensitivitas insulin melalui modifikasi gaya hidup, termasuk diet dan olahraga, atau perawatan farmasi seperti metformin dan penghambat natrium-glukosa co-transporter-2 (SGLT2), dapat mengurangi peningkatan ekspresi dan aktivitas BMP pada VSMC.⁽²⁾ Selain itu, agen farmakologis yang ditujukan untuk metabolisme lipid, termasuk statin atau fibrat, dapat secara efektif mengelola dislipidemia dan mengurangi sitokin inflamasi yang memperparah kalsifikasi yang diinduksi oleh BMP.⁽²⁾

RINGKASAN

Ulasan ini membahas peran penting protein morfogenetik tulang (BMP) dalam patogenesis kalsifikasi pembuluh darah dan interaksinya yang signifikan dengan sindrom metabolik. BMP-2 dikenal sebagai faktor penting dalam diferensiasi osteogenik otot polos pembuluh darah, yang memfasilitasi pengendapan kristal kalsium fosfat di dalam dinding arteri. Sinyal BMP terkait erat dengan elemen-elemen sindrom metabolik, seperti resistensi insulin dan dislipidemia. Gangguan metabolik memperburuk kalsifikasi pembuluh darah yang diinduksi oleh BMP dan membentuk lingkaran setan yang mempercepat perkembangan penyakit kardiovaskular.

Bukti yang menunjukkan keterlibatan BMP-2 dalam regulasi metabolisme, adipogenesis, homeostasis glukosa, dan metabolisme lipid menekankan hubungan yang rumit antara sindrom metabolik dan penyakit pembuluh darah. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia dapat meningkatkan ekspresi BMP, sementara dislipidemia semakin memperkuat kalsifikasi terkait BMP.

Temuan ini menyoroti faktor-faktor kompleks yang berkontribusi terhadap kalsifikasi vaskular dan hubungannya dengan kondisi metabolisme seseorang. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan mekanisme molekuler spesifik yang melaluinya BMP memfasilitasi kalsifikasi vaskular dan dampak sindrom metabolik terhadap sinyal BMP, dengan tujuan mengembangkan strategi terapi yang ditargetkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification—new insights into its mechanism. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020.
2. Chen W, Chen Y. Cardiometabolic Syndrome and Vascular Calcification. CardioMetabolic Syndrome Journal. 2022;2(1):1.
3. Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L, Sowers JR, Khanna R. Vascular ossification - Calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis - Calcific uremic arteriolopathy: The emerging role of sodium thiosulfate. Vol. 4, Cardiovascular Diabetology. 2005.
4. Hruska KA, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. Circ Res. 2005;97(2):105–14.
5. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, Janzen J, Raggi P, Furniss D, et al. Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 78, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier Inc.; 2021. p. 1145–65.
6. Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: Role of the bone-vascular axis. Vol. 8, Nature Reviews Endocrinology. 2012. p. 529–43.
7. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönnemaa T, Laakso M. Medial Artery Calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996 Aug;16(8):978–83.
8. Durham AL, Speer MY, Scatena M, Giachelli CM, Shanahan CM. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: Implications in atherosclerosis and arterial stiffness. Cardiovasc Res. 2018 Mar 15;114(4):590–600.
9. Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(4):715–23.
10. Viegas CS, Simes DC. Gla-rich Protein (GRP): A New Player In The Burden Of Vascular Calcification. J Cardiovasc Dis Diagn. 2016;4(4).
11. Evrard S, Delanaye P, Kamel S, Cristol JP, Cavalier E, Arnaud J, et al. Vascular calcification: From pathophysiology to biomarkers. Vol. 438, Clinica Chimica Acta. Elsevier B.V.; 2014. p. 401–14.
12. Kim JS, Hwang HS. Vascular calcification in chronic kidney disease: Distinct features of pathogenesis and clinical implication. Vol. 51, Korean Circulation Journal. Korean Society of Cardiology; 2021.
13. Zhu D, Mackenzie NCW, Farquharson C, MacRae VE. Mechanisms and clinical consequences of vascular calcification. Vol. 3, Frontiers in Endocrinology. 2012.

14. Rezaianzadeh A, Namayandeh SM, Sadr SM. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Versus International Diabetic Federation Definition of Metabolic Syndrome, Which One is Associated with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease? Vol. 3, Original Article International Journal of Preventive Medicine. 2012.
15. Chen Y, Zhao X, Wu H. Arterial Stiffness: A Focus on Vascular Calcification and Its Link to Bone Mineralization. Vol. 40, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 1078–93.
16. Li L, ZHeng-Qing Y, Juan-Yu H, Jian-Yong X, Fan L, Guang-Chun Z, et al. Association between interleukin-19 and angiotensin-2 with vascular complications in type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2016 Nov 1;7(6):895–900.
17. Chasseraud M, Liabeuf S, Mozar A, Mentaveri R, Brazier M, Massy ZA, et al. Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand and Vascular Calcification. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2011 Apr 25;15(2):140–6.
18. Zhao G, Xu MJ, Zhao MM, Dai XY, Kong W, Wilson GM, et al. Activation of nuclear factor-kappa B accelerates vascular calcification by inhibiting ankylosis protein homolog expression. Kidney Int. 2012 Jul 1;82(1):34–44.
19. Lai CF, Shao JS, Behrmann A, Krchma K, Cheng SL, Towler DA. TNFR1-Activated Reactive Oxidative Species Signals Up-Regulate Osteogenic Msx2 Programs in Aortic Myofibroblasts. Endocrinology. 2012 Aug 1;153(8):3897–910.
20. Katagiri T, Watabe T. Bone Morphogenetic Proteins. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016 Jun 1;8(6):a021899.
21. Stabley JN, Towler DA. Arterial calcification in diabetes mellitus: Preclinical models and translational implications. Vol. 37, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 205–17.
22. He J, Zhong X, Zhao L, Gan H. JAK2/STAT3/BMP-2 axis and NF-κB pathway are involved in erythropoietin-induced calcification in rat vascular smooth muscle cells. Clin Exp Nephrol. 2019 Apr 7;23(4):501–12.
23. Bjørklund G, Svanberg E, Dadar M, Card DJ, Chirumbolo S, Harrington DJ, et al. The Role of Matrix Gla Protein (MGP) in Vascular Calcification. Curr Med Chem. 2020 Mar 27;27(10):1647–60.
24. Raaz U, Schellinger IN, Chernogubova E, Warnecke C, Kayama Y, Penov K, et al. Transcription factor Runx2 promotes aortic fibrosis and stiffness in type 2 diabetes mellitus. Circ Res. 2015 Aug 28;117(6):513–24.
25. Liu H, Huang LH, Sun XY, Ouyang JM. High-phosphorus environment promotes calcification of A7R5 cells induced by hydroxyapatite nanoparticles. Materials Science and Engineering: C. 2020 Feb;107:110228.
26. Cheng SL, Behrmann A, Shao JS, Ramachandran B, Krchma K, Arredondo YB, et al. Targeted reduction of vascular Msx1 and Msx2 mitigates arteriosclerotic calcification and aortic stiffness in LDLR-deficient mice fed diabetogenic diets. Diabetes. 2014 Dec 1;63(12):4326–37.
27. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, et al. Lipid Oxidation Products Have Opposite Effects on Calcifying Vascular Cell and Bone Cell Differentiation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997 Apr;17(4):680–7.
28. Proudfoot D, Davies JD, Skepper JN, Weissberg PL, Shanahan CM. Acetylated low-density lipoprotein stimulates human vascular smooth muscle cell calcification by promoting osteoblastic differentiation and inhibiting phagocytosis. Circulation. 2002 Dec 10;106(24):3044–50.
29. Lardenoye JHP, De Vries MR, Löwik CWGM, Xu Q, Dhore CR, Cleutjens JPM, et al. Accelerated atherosclerosis and calcification in vein grafts: A study in APOE*3 Leiden transgenic mice. Circ Res. 2002 Oct 4;91(7):577–84.
30. Li X, Lim J, Lu J, Pedego TM, Demer L, Tintut Y. Protective Role of Smad6 in Inflammation-Induced Valvular Cell Calcification. J Cell Biochem. 2015 Oct 1;116(10):2354–64.
31. Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo JL, Swirski FK, Shtatland T, Kohler RH, et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo. Circulation. 2007 Dec;116(24):2841–50.
32. Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, Fontanez S, Subramanian S, Ferencik M, et al. Focal arterial inflammation precedes subsequent calcification in the same location: A longitudinal FDG-PET/CT study. Circ Cardiovasc Imaging. 2013 Sep;6(5):747–54.
33. Zhang X, Li J, Qin JJ, Cheng WL, Zhu X, Gong FH, et al. Oncostatin M receptor β deficiency attenuates atherogenesis by inhibiting JAK2/STAT3 signaling in macrophages. J Lipid Res. 2017 May 1;58(5):895–906.
34. Menini S, Iacobini C, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Salvi L, Pesce CM, et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2013 Dec 1;100(3):472–80.
35. Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A, Mangano M, Carugo S, Capelli I, et al. The key role of phosphate on vascular calcification. Vol. 11, Toxins. MDPI AG; 2019.
36. Chavkin NW, Chia JJ, Crouthamel MH, Giachelli CM. Phosphate uptake-independent signaling functions of the type III sodium-dependent phosphate transporter, PiT-1, in vascular smooth muscle cells. Exp Cell Res. 2015 Apr 10;333(1):39–48.
37. Blaser MC, Aikawa E. Roles and Regulation of Extracellular Vesicles in Cardiovascular Mineral Metabolism. Vol. 5, Frontiers in Cardiovascular Medicine. Frontiers Media S.A.; 2018.
38. Chen NX, O'Neill KD, Chen X, Kiattisunthorn K, Gattone VH, Moe SM. Activation of arterial matrix metalloproteinases leads to vascular calcification in chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2011 Sep;34(3):211–9.
39. Ru L, Pan B, Zheng J. Signalling pathways in the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells. Vol. 18, Open Life Sciences. Walter de Gruyter GmbH; 2023.
40. Niu Z, Su G, Li T, Yu H, Shen Y, Zhang D, et al. Vascular Calcification: New Insights Into BMP Type I Receptor A. Vol. 13, Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media S.A.; 2022.
41. Dhore CR, Cleutjens JPM, Lutgens E, Cleutjens KBJM, Geusens PPM, Kitslaar PJEHM, et al. Differential Expression of Bone Matrix Regulatory Proteins in Human Atherosclerotic Plaques. Arterioscler Thromb

- Vasc Biol [Internet]. 2001 Dec;21(12):1998–2003. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hq1201.100229>
42. King KE, Iyemere VP, Weissberg PL, Shanahan CM. Krüppel-like factor 4 (KLF4/GKLF) is a target of bone morphogenetic proteins and transforming growth factor β 1 in the regulation of vascular smooth muscle cell phenotype. *Journal of Biological Chemistry*. 2003 Mar 28;278(13):11661–9.
43. Cheng SL, Shao JS, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA. Msx2 Promotes Osteogenesis and Suppresses Adipogenic Differentiation of Multipotent Mesenchymal Progenitors. *Journal of Biological Chemistry*. 2003 Nov 14;278(46):45969–77.
44. Hayashi S ichiro, Morishita R, Matsushita H, Nakagami H, Taniyama Y, Nakamura T, et al. Cyclic AMP Inhibited Proliferation of Human Aortic Vascular Smooth Muscle Cells, Accompanied by Induction of p53 and p21. *Hypertension [Internet]*. 2000 Jan;35(1):237–43. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.35.1.237>
45. Zhang S, Fantozzi I, Tigno DD, Yi ES, Platoshyn O, Thistlethwaite PA, et al. Bone morphogenetic proteins induce apoptosis in human pulmonary vascular smooth muscle cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology [Internet]*. 2003 Sep;285(3):L740–54. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajplung.00284.2002>
46. Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke FE, Katz N, Barth PJ, Maisch B, et al. Localization of Osteoprotegerin, Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand, and Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand in Mönckeberg's Sclerosis and Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug 1;89(8):4104–12.
47. FUKUI N, ZHU Y, MALONEY WJ, CLOHISY J, SANDELL LJ. STIMULATION OF BMP-2 EXPRESSION BY PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IL-1 AND TNF- α IN NORMAL AND OSTEOARTHRITIC CHONDROCYTES. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2003;85:59–66.
48. Sirard C, Sammy K, Mirtsos C, Tadich P, Hoodless PA, Itié A, et al. Targeted disruption in murine cells reveals variable requirement for Smad4 in transforming growth factor β -related signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2000 Jan 21;275(3):2063–70.
49. Satokata I, Ma L, Ohshima H, Bei M, Woo I, Nishizawa K, et al. Msx2 deficiency in mice causes pleiotropic defects in bone growth and ectodermal organ formation. *Nat Genet*. 2000 Apr;24(4):391–5.
50. Cohen MM. Craniofacial disorders caused by mutations in homeobox genes MSX1 and MSX2. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 2000;20(1):19–25.
51. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng M, Behringer RR, et al. The Novel Zinc Finger-Containing Transcription Factor Osterix Is Required for Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Development*. 2002;129(16):4097–108. Available from: <http://www.cell.com/cgi/content/full/108/1/17/>
52. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997 Mar;386(6620):78–81.
53. Boström K, Tsao D, Shen S, Wang Y, Demer LL. Matrix GLA Protein Modulates Differentiation Induced by Bone Morphogenetic Protein-2 in C3H10T1/2 Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Apr 27;276(17):14044–52.
54. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: Key roles for calcium and phosphate. Vol. 109, *Circulation Research*. 2011. p. 697–711.
55. Guiu-Jurado E, Unthan M, Böhler N, Kern M, Landgraf K, Dietrich A, et al. Bone morphogenetic protein 2 (BMP2) may contribute to partition of energy storage into visceral and subcutaneous fat depots. *Obesity*. 2016 Oct 1;24(10):2092–100.
56. Chen Y, Ma B, Wang X, Zha X, Sheng C, Yang P, et al. Potential Functions of the BMP Family in Bone, Obesity, and Glucose Metabolism. Vol. 2021, *Journal of Diabetes Research*. Hindawi Limited; 2021.
57. Jin W, Takagi T, Kanesashi SN, Kurahashi T, Nomura T, Harada J, et al. Schnurri-2 controls BMP-dependent adipogenesis via interaction with Smad proteins. *Dev Cell*. 2006 Apr;10(4):461–71.
58. AHRENS M, ANKENBAUER T, SCHRÖDER D, HOLLNAGEL A, MAYER H, GROSS G. Expression of Human Bone Morphogenetic Proteins-2 or -4 in Murine Mesenchymal Progenitor C3H10T $\frac{1}{2}$ Cells Induces Differentiation into Distinct Mesenchymal Cell Lineages. *DNA Cell Biol*. 1993 Dec;12(10):871–80.
59. Shin S, Seong JK, Bae YS. Ahnak stimulates BMP2-mediated adipocyte differentiation through Smad1 activation. *Obesity*. 2016 Feb 1;24(2):398–407.
60. Hata K, Nishimura R, Ikeda F, Yamashita K, Matsubara T, Nokubi T, et al. Differential Roles of Smad1 and p38 Kinase in Regulation of Peroxisome Proliferator-activating Receptor during Bone Morphogenetic Protein 2-induced Adipogenesis. *Mol Biol Cell*. 2003;14:545–55.
61. Lee SY, Lee JH, Kim J young, Bae YC, Suh KT, Jung JS. BMP2 Increases Adipogenic Differentiation in the Presence of Dexamethasone, which is Inhibited by the Treatment of TNF- α in Human Adipose Tissue-Derived Stromal Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;34(4):1339–50.
62. Zuk P, Chou YF, Mussano F, Benhaim P, Wu BM. Adipose-derived Stem cells and BMP2: Part 2. BMP2 may not influence the osteogenic fate of human adipose-derived stem cells. *Connect Tissue Res*. 2011 Apr 11;52(2):119–32.
63. Cruz ACC, Silva ML, Caon T, Simões CMO. Addition of bone morphogenetic protein type 2 to ascorbate and β -glycerophosphate supplementation did not enhance osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Journal of Applied Oral Science [Internet]*. 2012 Dec;20(6):628–35. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572012000600007&lng=en&tng=en

64. Panetta NJ, Gupta DM, Lee JK, Wan DC, Commons GW, Longaker MT. Human Adipose-Derived Stromal Cells Respond to and Elaborate Bone Morphogenetic Protein-2 during In Vitro Osteogenic Differentiation. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Feb;125(2):483–93.
65. Van Zoelen EJ, Duarte I, Hendriks JM, Van Der Woning SP. TGF β -induced switch from adipogenic to osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells: Identification of drug targets for prevention of fat cell differentiation. *Stem Cell Res Ther*. 2016 Aug 26;7(1).
66. Donoso O, Pino AM, Seitz G, Osses N, Rodríguez JP. Osteoporosis-associated alteration in the signalling status of BMP-2 in human MSCs under adipogenic conditions. *J Cell Biochem*. 2015 Jul 12;116(7):1267–77.
67. Schreiber I, Dörpholz G, Ott CE, Kragestein B, Schanze N, Lee CT, et al. BMPs as new insulin sensitizers: Enhanced glucose uptake in mature 3T3-L1 adipocytes via PPAR γ and GLUT4 upregulation. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
68. Liu J, Chen L, Zhou Y, Liu X, Tang K. Insulin-like growth factor-1 and bone morphogenetic protein-2 jointly mediate prostaglandin E2-induced adipogenic differentiation of rat tendon stem cells. *PLoS One*. 2014 Jan 9;9(1).
69. Sun J, Li J, Li C, Yu Y. Role of bone morphogenetic protein-2 in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep*. 2015 Sep 1;12(3):4230–7.
70. Li X, Yang HY, Giachelli CM. BMP-2 promotes phosphate uptake, phenotypic modulation, and calcification of human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2008 Aug;199(2):271–7.
71. Abe E, Yamamoto M, Taguchi Y, Lecka-Czernik B, O'Brien CA, Economides AN, et al. Essential requirement of BMPs-2/4 for both osteoblast and osteoclast formation in murine bone marrow cultures from adult mice: Antagonism by noggin. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(4):663–73.
72. Koga M, Engberding N, Dikalova AE, Chang KH, Seidel-Rogol B, Long JS, et al. The bone morphogenic protein inhibitor, noggin, reduces glycemia and vascular inflammation in db/db mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2013;305:747–55. Available from: www.ajpheart.org



Tinjauan Pustaka

Akurasi Diagnostik Pemeriksaan *Point-Of-Care* pada Infeksi Saluran Kemih Anak: Tinjauan Sistematis

Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Tests for Pediatric Urinary Tract Infection: A Systematic Literature Review

Siti Ayu Raychika Syampera¹, Astrid Kristina Kardani^{2*}

¹ Rumah Sakit Hermina Pasuruan, Kab. Pasuruan, Jawa Timur, Indonesia

² Divisi Nefrologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

Diterima 30 Januari 2026; direvisi 6 Februari 2026; publikasi 25 Februari 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Astrid Kristina Kardani. Divisi Nefrologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia
Email: astridkardani.fk@ub.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu infeksi bakteri tersering pada populasi pediatrik dan memerlukan diagnosis yang cepat serta akurat untuk mencegah komplikasi. Pemeriksaan *point-of-care testing* (POCT) memungkinkan diagnosis secara cepat di fasilitas pelayanan kesehatan, namun akurasi diagnostiknya pada anak masih perlu dievaluasi secara sistematis.

Tujuan: Menilai akurasi diagnostik pemeriksaan *point-of-care* pada infeksi saluran kemih anak berdasarkan publikasi ilmiah periode tahun 2015–2025.

Metode: Pencarian literatur dilakukan secara sistematis melalui basis data PubMed, EuropePMC, OpenAlex, dan ScienceDirect. Studi yang diikutsertakan adalah penelitian yang mengevaluasi pemeriksaan diagnostik *point-of-care* (seperti uji dipstick dan pemeriksaan diagnostik cepat lainnya) pada populasi pediatrik usia 0–18 tahun serta melaporkan luaran akurasi diagnostik.

Hasil: Dari 115 artikel yang teridentifikasi pada tahap awal, empat studi memenuhi kriteria inklusi. Uji dipstick menunjukkan variasi sensitivitas dan spesifisitas antar penelitian, sedangkan pemeriksaan uNGAL serta sampel urin yang diperoleh melalui kateter menunjukkan akurasi diagnostik tertinggi. Secara umum, POCT memberikan hasil yang cepat dan cukup andal, meskipun memiliki keterbatasan akurasi dalam mendeteksi keton.

Kesimpulan: Pemeriksaan *point-of-care* memberikan diagnosis yang cepat dan relatif andal pada infeksi saluran kemih anak, sehingga dapat mendukung pengambilan keputusan klinis. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk meningkatkan akurasi dan validitas penggunaannya pada populasi pediatrik.

Kata Kunci: Infeksi saluran kemih anak; Point-of-care testing; uji dipstick; Akurasi diagnostik;

ABSTRACT

Background: Urinary tract infections (UTIs) are among the most common bacterial infections in pediatric patients, requiring rapid and accurate diagnosis to prevent complications. Point-of-care tests offer immediate diagnostic capabilities, but their accuracy in pediatric populations requires systematic evaluation.

Objective: To evaluate the diagnostic accuracy of point-of-care tests for pediatric urinary tract infections published between 2015–2025.

Methods: Comprehensive searches were conducted across PubMed, EuropePMC, Openalex, and ScienceDirect. Studies were included if they evaluated point-of-care diagnostic tests (dipstick tests, rapid diagnostics) in pediatric populations (0–18 years) with reported diagnostic outcomes.

Results: From 115 initially identified records, four studies were included. Among four included studies, dipstick tests showed variable sensitivity and specificity, while



uNGAL and catheter-obtained samples had highest accuracy. POCTs were rapid and generally reliable, though less accurate for ketones.

Conclusions: *POCTs provide rapid and generally reliable diagnosis of pediatric UTIs, supporting clinical decision-making and highlighting areas for further research.*

Keywords: *Pediatric urinary tract infection, Point-of-care testing, Dipstick test, Diagnostic accuracy.*

PENDAHULUAN

Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan salah satu infeksi bakteri tersering pada populasi pediatrik dengan prevalensi sekitar 3–5%, terutama pada bayi dan anak perempuan, serta berpotensi menimbulkan komplikasi serius seperti pielonefritis, jaringan parut ginjal, hipertensi, sepsis, hingga gangguan fungsi ginjal jangka panjang apabila tidak ditangani secara adekuat [1,2].

Diagnosis pasti ISK ditegakkan melalui pemeriksaan kultur urin sebagai baku emas [3]. Namun, proses kultur yang memerlukan waktu 24–48 jam dan fasilitas laboratorium sering kali menghambat pengambilan keputusan klinis yang cepat, khususnya di unit gawat darurat dan layanan kesehatan primer. Oleh karena itu, dibutuhkan metode diagnostik yang cepat, mudah, dan andal.

Point-of-care testing (POCT) urin, terutama pemeriksaan dipstick dengan parameter leukocyte esterase dan nitrit, banyak digunakan sebagai alat bantu diagnosis awal ISK pada anak karena memberikan hasil yang cepat dan praktis [4]. Sejumlah studi menunjukkan bahwa POCT memiliki sensitivitas yang cukup baik sebagai alat skrining, namun spesifisitasnya bervariasi sehingga belum dapat menggantikan kultur urin sepenuhnya [5]. Meskipun demikian, akurasi diagnostik POCT dilaporkan bervariasi, dipengaruhi oleh usia pasien, metode pengambilan sampel urin, serta setting klinis [6].

Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menilai akurasi diagnostik pemeriksaan POCT urin dalam mendiagnosis ISK pada anak, berdasarkan studi diagnostik yang dipublikasikan antara tahun 2015–2025, dengan memasukkan empat studi utama sebagai dasar analisis,

serta membahas implikasi klinis penggunaannya.

METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis literatur yang bertujuan untuk mengevaluasi akurasi diagnostik berbagai tes POCT yang digunakan dalam diagnosis ISK pada anak-anak. Tinjauan ini mengikuti pedoman PRISMA-DTA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses of Diagnostic Test Accuracy Studies) dan menggunakan pendekatan kualitatif untuk menganalisis data dari berbagai sumber yang relevan.

Standar referensi (gold standard) untuk diagnosis infeksi saluran kemih dalam tinjauan ini adalah kultur urin, dengan kriteria positif sesuai dengan definisi yang digunakan pada masing-masing studi yang diikutsertakan. Kultur urin dipilih sebagai standar referensi karena merupakan metode baku dalam konfirmasi diagnosis ISK pada populasi pediatrik. Hasil pemeriksaan diklasifikasikan sebagai true positive apabila hasil pemeriksaan POCT menunjukkan positif dan dikonfirmasi positif oleh kultur urin. *False positive* didefinisikan sebagai hasil POCT positif dengan hasil kultur urin negatif. True negative ditetapkan apabila kedua pemeriksaan menunjukkan hasil negatif, sedangkan false negative ditentukan apabila hasil POCT negatif tetapi kultur urin menunjukkan hasil positif.

Analisis dilakukan terhadap studi-studi yang dipublikasikan di berbagai database elektronik global, seperti PubMed, EuropePMC, OpenAlex, dan ScienceDirect, yang diterbitkan antara Januari 2015 hingga Desember 2025. Populasi yang diteliti dalam studi ini adalah pasien pediatrik berusia antara 0 hingga 18 tahun dengan kecurigaan

ISK. Sampel yang dipilih terdiri dari studi yang mengevaluasi penggunaan tes POCT untuk diagnosis ISK pada populasi tersebut.

Proses seleksi studi dilakukan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan sebelumnya untuk memastikan bahwa hanya studi-studi yang relevan dengan kriteria inklusi yang dimasukkan. Data dikumpulkan melalui pencarian sistematis dengan menggunakan kata kunci yang relevan terkait dengan populasi pediatrik, ISK, dan tes POCT. Studi yang memenuhi kriteria inklusi dipilih untuk dianalisis lebih lanjut.

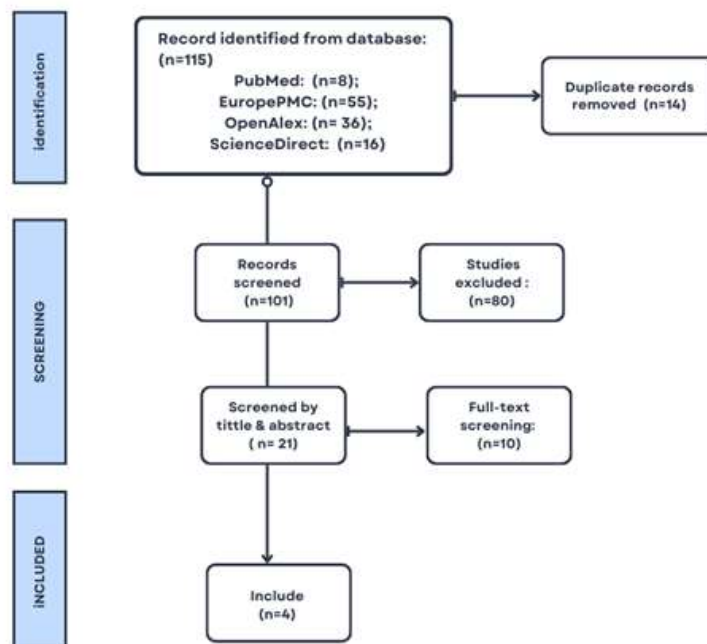
Penilaian risiko bias dan kualitas metodologis studi yang diikutsertakan dilakukan menggunakan *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2* (QUADAS-2). Instrumen ini menilai empat domain utama, yaitu pemilihan pasien, indeks tes, standar referensi, serta alur dan waktu. Setiap domain dievaluasi terhadap risiko bias dan kekhawatiran penerapan (applicability concerns). Penilaian dilakukan

secara independen oleh dua penelaah, dan perbedaan pendapat diselesaikan melalui diskusi.

HASIL

Tinjauan sistematis ini mencakup beberapa penelitian akurasi diagnostik yang mengevaluasi pemeriksaan urin untuk diagnosis infeksi saluran kemih (ISK) pada populasi pediatrik. Dari pencarian literatur yang dilakukan, sebanyak 115 artikel teridentifikasi pada tahap awal. Setelah melalui proses seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, empat studi memenuhi kriteria untuk dianalisis lebih lanjut sesuai gambar 1.

Populasi penelitian mencakup bayi, anak, hingga remaja, dengan variasi rentang usia antar studi. Metode pengambilan sampel urin juga bervariasi, meliputi urin spontan, urin dengan kateter, dan urin menggunakan kantong, yang disesuaikan dengan usia dan kemampuan anak untuk berkemih secara mandiri.



Gambar 1. PRISMA Flow Diagram

Populasi penelitian mencakup bayi, anak, hingga remaja, dengan variasi rentang usia antar studi. Metode pengambilan sampel urin juga bervariasi, meliputi urin spontan, urin dengan kateter, dan urin menggunakan kantong, yang disesuaikan dengan usia dan kemampuan anak untuk berkemih secara mandiri.

Pemeriksaan urin konvensional menggunakan dipstick merupakan tes indeks yang paling sering dievaluasi. Parameter nitrit menunjukkan spesifisitas yang relatif tinggi, namun sensitivitas yang rendah hingga sedang. Sebaliknya, *leukocyte esterase* menunjukkan sensitivitas yang lebih tinggi dengan variasi spesifisitas yang cukup luas. Performa diagnostik dipstick terlihat lebih baik pada kelompok usia anak yang lebih tua dibandingkan bayi, terutama pada pemeriksaan nitrit.

Selain dipstick konvensional, beberapa studi mengevaluasi tes *point-of-care* nonkonvensional, seperti Utriplex, Rapidbac, dan Uriscreen. Tes-tes ini menunjukkan variasi performa diagnostik dengan kecenderungan sensitivitas yang masih terbatas, meskipun beberapa di antaranya memiliki spesifisitas yang relatif tinggi. Satu penelitian menilai biomarker urin uNGAL, baik dalam bentuk pemeriksaan kuantitatif maupun dipstick. Pemeriksaan uNGAL menunjukkan sensitivitas yang tinggi, namun spesifisitas dipengaruhi oleh metode pengambilan sampel urin, dengan hasil yang lebih baik pada sampel urin kateter dibandingkan urin dengan kantong.

Pada tabel 1. merangkum akurasi diagnostik berbagai pemeriksaan urin untuk diagnosis infeksi saluran kemih pada anak. Studi Boon dkk. menunjukkan bahwa dipstick urin konvensional memiliki sensitivitas rendah (32%) dengan spesifisitas sedang hingga tinggi (86%), sementara tes *point-of-care* nonkonvensional seperti Utriplex dan Rapidbac memperlihatkan spesifisitas tinggi (83–94%) tetapi sensitivitas rendah hingga

sedang. Uriscreen menunjukkan sensitivitas relatif lebih tinggi (67%) dengan penurunan spesifisitas (69%)^[7]. Waterfield dkk. melaporkan bahwa pemeriksaan nitrit memiliki spesifisitas sangat tinggi (98%) namun sensitivitas rendah (35%), sedangkan *leukocyte esterase* menunjukkan sensitivitas lebih tinggi (82%) dengan spesifisitas lebih rendah (65%)^[8]. Suresh dkk. menemukan bahwa akurasi dipstick bervariasi menurut usia, dengan sensitivitas *leukocyte esterase* tinggi pada bayi <6 bulan (92,0%) dan performa yang sangat baik pada anak usia 6 bulan–12 tahun untuk kedua parameter nitrit dan *leukocyte esterase* (sensitivitas dan spesifisitas >94%)^[9]. Lubell dkk. melaporkan bahwa biomarker urin uNGAL memiliki sensitivitas tinggi (90,5%) baik pada pemeriksaan kuantitatif maupun dipstick, dengan spesifisitas yang lebih tinggi pada sampel urin kateter dibandingkan urin dengan kantong, serta nilai AUC yang tinggi (0,93–0,96), yang menunjukkan performa diskriminatif yang sangat baik^[10].

Secara keseluruhan, sensitivitas pemeriksaan POCT berada pada rentang sedang hingga tinggi, sementara spesifisitas menunjukkan variasi antar studi, yang kemungkinan dipengaruhi oleh perbedaan karakteristik populasi, usia pasien, setting klinis, serta metode pengambilan sampel urin. Studi pendukung melaporkan bahwa pendekatan diagnostik yang lebih baru, seperti pemeriksaan urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL), serta penggunaan sampel urin melalui kateter, menunjukkan akurasi diagnostik yang lebih konsisten dan lebih tinggi dibandingkan metode konvensional^[7].

Hasil tinjauan ini menunjukkan bahwa meskipun pemeriksaan POCT seperti uji dipstick urin memberikan hasil yang cepat, tingkat akurasinya masih bervariasi, terutama untuk parameter tertentu. Teknologi POCT yang lebih baru, seperti uNGAL, menunjukkan potensi yang lebih

besar dalam mendeteksi infeksi saluran kemih pada anak dengan akurasi yang lebih tinggi dan waktu respons yang lebih singkat. Meskipun demikian, diperlukan penelitian lanjutan untuk menilai efektivitas dan konsistensi penggunaannya dalam berbagai setting klinis.

PEMBAHASAN

Tinjauan sistematis ini merangkum dan menganalisis bukti terkini mengenai penggunaan *point-of-care testing* (POCT) dalam diagnosis infeksi saluran kemih (ISK)

pada populasi pediatrik. Hasil tinjauan menunjukkan adanya perkembangan pendekatan diagnostik, mulai dari metode konvensional seperti uji dipstick urin hingga pemanfaatan teknologi inovatif, termasuk biomarker urin dan perangkat diagnostik non-invasif. Perkembangan ini mencerminkan kebutuhan klinis yang meningkat akan metode diagnosis ISK yang cepat, akurat, dan mudah diterapkan, terutama pada anak-anak yang sering kali sulit dilakukan pengambilan sampel urin secara optimal.

Tabel 1. Akurasi Diagnostik Pemeriksaan Urin pada Infeksi Saluran Kemih Anak

Penulis	Tahun	Kategori Tes	Populasi	Jenis tes / Biomarker	Jenis sampel	Ambang batas	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (95% CI)
Boon, dkk ⁽⁷⁾	2022	Konvensional urinalisis	3 bulan – 18 th	Nitrite	Urine	positive	32	86	–
			3 bulan – 18 th	Leukocyte esterase	Urine	≥ trace / 1+	67	69	–
			3 bulan – 18 th	Utriplex	Urine	≥2 lines	21	94	–
			3 bulan – 18 th	Rapidbac	Urine	Positive	40	83	–
			3 bulan – 18 th	Uriscreeen	Urine	Foam formation	67	69	–
Waterfield, dkk ⁽⁸⁾	2022	Konvensional urinalisis	3 bulan – 18 th	Nitrite	Urine	Positive	35	98	–
			3 bulan – 18 th	Leukocyte esterase	Urine	≥1+	82	65	–
Suresh, dkk ⁽⁹⁾	2021	Konvensional urinalisis	<6 bulan	Leukocyte esterase	Urine	≥1+	92.0	89.7	–
			<6 bulan	Nitrite	Urine	Positive	38.0	97.0	–
			6 bulan–12 th	Leukocyte esterase	Urine	≥1+	96.4	95.8	–
			6 bulan –12 th	Nitrite	Urine	Positive	94.7	99.5	–
Lubell, dkk ⁽¹⁰⁾	2021	Biomarker	3 bulan – 18 th	uNGAL (quantitative)	Kateter	≥39.1 ng/mL	90.5	94.3	0.96 (0.89–1.00)
			3 bulan – 18 th	uNGAL (quantitative)	Kantong Urin	≥39.1 ng/mL	90.5	73.8	0.93 (0.87–0.99)
			3 bulan – 18 th	uNGAL (dipstick)	Kateter	>50 ng/mL	90.5	95.3	–
			3 bulan – 18 th	uNGAL (dipstick)	Kantong Urin	>50 ng/mL	90.5	73.8	–

Keterangan: LE = leukocyte esterase; POCT = *point-of-care test*; uNGAL = *urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin*; AUC = *area under the curve*; IK = interval kepercayaan.

Uji dipstick urin masih menjadi metode POCT yang paling luas digunakan dalam praktik klinis karena kemudahan dan kecepatan pemeriksaannya. Namun, hasil tinjauan ini menunjukkan bahwa akurasi diagnostik uji dipstick bervariasi antar parameter. Pemeriksaan nitrit umumnya memiliki spesifisitas yang tinggi tetapi sensitivitas yang rendah, sedangkan leukocyte esterase menunjukkan sensitivitas yang lebih baik namun dengan spesifisitas yang lebih bervariasi. Temuan ini sejalan dengan laporan sebelumnya yang menyatakan bahwa kinerja uji dipstick sangat dipengaruhi oleh faktor biologis dan teknis, termasuk waktu retensi urin di kandung kemih, jenis bakteri penyebab ISK, serta kualitas dan metode pengambilan sampel urin [11,12]. Oleh karena itu, hasil uji dipstick tidak dapat digunakan sebagai satu-satunya dasar untuk menyingkirkan diagnosis ISK, terutama pada populasi berisiko tinggi.

Faktor usia terbukti berperan penting dalam menentukan performa diagnostik POCT. Pada bayi dan anak usia dini, sensitivitas pemeriksaan nitrit cenderung lebih rendah, yang kemungkinan disebabkan oleh frekuensi berkemih yang tinggi dan rendahnya produksi nitrit oleh bakteri akibat waktu inkubasi urin yang singkat di kandung kemih [13,14]. Sebaliknya, pada anak usia yang lebih besar, akurasi pemeriksaan dipstick, baik nitrit maupun leukocyte esterase, dilaporkan lebih baik. Temuan ini menegaskan bahwa interpretasi hasil POCT harus mempertimbangkan usia pasien serta konteks klinis secara menyeluruh.

Selain uji dipstick, pemeriksaan biomarker urin seperti *urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (uNGAL) menunjukkan akurasi diagnostik yang lebih konsisten, terutama pada sampel urin yang diperoleh melalui kateter. uNGAL merupakan biomarker yang berkaitan dengan respons inflamasi dan kerusakan tubulus ginjal, sehingga berpotensi

mendeteksi ISK lebih dini dibandingkan parameter konvensional [15]. Meskipun hasil yang dilaporkan menjanjikan, penggunaan uNGAL masih memiliki keterbatasan, termasuk ketersediaan alat, biaya pemeriksaan, serta keterbatasan bukti dari jumlah studi yang masih relatif sedikit. Oleh karena itu, uNGAL saat ini lebih tepat diposisikan sebagai pemeriksaan tambahan daripada pengganti kultur urin.

Metode pengambilan sampel urin juga berpengaruh signifikan terhadap akurasi hasil POCT. Sampel urin yang diperoleh melalui kateter atau aspirasi suprapubik umumnya memberikan hasil yang lebih andal dibandingkan dengan sampel urin yang dikumpulkan menggunakan kantong urin (*bagged urine*), yang lebih rentan terhadap kontaminasi dan hasil positif palsu [16,17]. Namun, penggunaan metode invasif seperti kateterisasi harus mempertimbangkan kenyamanan pasien dan risiko prosedural, sehingga pemilihan metode pengambilan sampel perlu disesuaikan dengan usia, kondisi klinis, dan setting pelayanan kesehatan.

Tinjauan ini juga menyoroti potensi penggunaan perangkat POCT inovatif, termasuk teknologi non-invasif dan perangkat diagnostik yang dirancang untuk bayi dan anak yang belum terlatih berkemih. Beberapa studi melaporkan bahwa perangkat ini mampu memberikan hasil yang lebih cepat dan relatif konsisten dibandingkan metode konvensional, sehingga berpotensi meningkatkan deteksi dini ISK pada kelompok usia tersebut. Namun, bukti yang tersedia masih terbatas dan heterogen, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai validitas, konsistensi hasil, serta kelayakan implementasinya dalam praktik klinis sehari-hari.

Beberapa keterbatasan metodologis juga diidentifikasi pada studi yang disertakan dalam tinjauan ini, termasuk variasi standar referensi kultur urin,

perbedaan ambang batas koloni bakteri, serta variasi waktu antara pemeriksaan indeks dan standar baku. Selain itu, Beberapa keterbatasan dalam tinjauan pustaka juga perlu diperhatikan, antara lain keterbatasan jumlah dan kualitas studi yang tersedia serta adanya heterogenitas antar penelitian. Heterogenitas ini dapat memengaruhi interpretasi akurasi diagnostik POCT dan perlu dipertimbangkan saat menerapkan temuan ini dalam praktik klinis.

Secara keseluruhan, tinjauan sistematis ini menunjukkan bahwa meskipun POCT seperti uji dipstick urin menawarkan keuntungan berupa kecepatan dan kemudahan, tingkat akurasinya masih bervariasi dan dipengaruhi oleh usia pasien, metode pengambilan sampel, serta setting klinis. Kultur urin tetap merupakan standar emas dalam diagnosis ISK pediatrik. Pendekatan diagnostik yang lebih baru, seperti pemeriksaan uNGAL dan perangkat POCT inovatif, menunjukkan potensi yang menjanjikan untuk meningkatkan efisiensi dan akurasi diagnosis, namun belum dapat sepenuhnya menggantikan pemeriksaan kultur urin. Penelitian lanjutan dengan desain yang lebih beragam dan populasi yang lebih luas masih diperlukan sebelum metode-metode ini dapat diimplementasikan secara luas dalam praktik klinis rutin.

RINGKASAN

Tinjauan sistematis ini berhasil menetapkan kerangka metodologis yang ketat untuk mengevaluasi tes diagnostik dalam mendiagnosis ISK pada anak. Strategi pencarian yang komprehensif mengidentifikasi empat studi yang memenuhi kriteria inklusi, yang mewakili basis bukti yang terfokus pada topik klinis yang sangat penting. Pemeriksaan point-of-care test urin memiliki akurasi diagnostik yang cukup baik sebagai alat skrining awal infeksi saluran

kemih pada anak. Pemeriksaan ini dapat mendukung pengambilan keputusan klinis secara cepat, namun tidak dapat menggantikan kultur urin sebagai standar baku diagnosis. Maka dari itu, Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan mengeksplorasi penerapan POCT dalam praktik klinis sehari-hari di berbagai fasilitas kesehatan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan tinjauan pustaka ini.

COMPETING INTEREST

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Simões SAC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;96(Suppl 1):65–79.
2. Shaikh N, Campbell EA, Curry C, et al. Accuracy of screening tests for the diagnosis of urinary tract infections in young children. *Pediatrics*. 2024;154(6):e2024066600.
3. Stein R, Dogan HS, Hoebcke P, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015;67(3):546–558.
4. Keitel K, Lacroix L, Gervais A. Point-of-care testing in pediatric infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(1):108–110.
5. Debono W, et al. Comparing point of care urinalysis to laboratory urinalysis at Mater Dei Hospital. *Arch Dis Child*. 2021;106(Suppl 2):A1–A218.
6. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, et al. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):240–250.
7. Boon HA, Struyf T, Ieven M, et al. Point-of-care tests for pediatric urinary tract infections in general practice: a diagnostic accuracy study. *Fam Pract*. 2021;38(6):733–739. doi:10.1093/fampra/cmab118.
8. Waterfield T, Maney JA, Hanna M, et al. Diagnostic test accuracy of dipstick urinalysis for diagnosing urinary tract infection in febrile infants attending the emergency department. *Arch Dis Child*. 2022;107(9):e23. doi:10.1136/archdischild-2022-324300.
9. Suresh S, Al-Ghamdi S, Al-Harbi N. Diagnostic accuracy of point-of-care nitrite and leukocyte esterase dipstick test for the screening of pediatric urinary tract infections. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2021;32(5):1234–1241. doi:10.4103/1319-2442.336765.

10. Lubell TR, et al. Urinary tract infections in children: testing a novel, noninvasive, point-of-care diagnostic marker. *Acad Emerg Med.* 2022;29:326–333. doi:10.1111/acem.14402.
11. Alharsan T, Alessa M, Nemri A, Alghamdi F, Algoraini Y. Diagnostic accuracy of urine dipstick testing and urinalysis for pediatric patients with urinary tract infections in the emergency department: a retrospective study from Riyadh, Saudi Arabia. *Int J Med Dev Ctries.* 2025.
12. Sultana N, Rahman MM, Haque MA. Diagnostic role of urinary nitrites and leukocyte esterase in detection of urinary tract infection in children. *Am J Pediatr.* 2024;10(4):234–239.
13. Hunt KM, Dayan PS, Kuppermann N, et al. Urine dipstick for the diagnosis of urinary tract infection in febrile infants aged 2 to 6 months. *Pediatrics.* 2025;155(2):e2024068671.
14. Fernandes M, Vieira S, Pires C. Utility of dipstick test and microscopic analysis of urine compared to culture in pediatric urinary tract infection. *Int J Contemp Pediatr.* 2017;4(6):2012–2016.
15. Forster CS, Lubell TR, Dayan PS, Shaikh N. Accuracy of NGAL as a biomarker for urinary tract infection in young febrile children: an individual patient data meta-analysis. *J Pediatr.* 2023;258:113394. doi:10.1016/j.jpeds.2023.113394.
16. Kim, G. A., & Koo, J. W. Validity of bag urine culture for predicting urinary tract infections in febrile infants: a paired comparison of urine collection methods. *Korean journal of pediatrics.* (2015). 58(5), 183–189. <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.5.183>
17. Diviney, J., Jaswon, M.S. Urine collection methods and dipstick testing in non-toilet-trained children. *Pediatr Nephrol* (2021). 36, 1697–1708



Laporan Kasus

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) dengan Dugaan Anemia Hemolitik Autoimun (AIHA): Sebuah Laporan Kasus**Systemic Lupus Erythematosus (SLE) with Suspected Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA): A Case Report**Nely Masruroh¹, Irawan Fajar Kusuma²¹ RSUD Kalisat, Jember, Indonesia² RSUD dr. Soebandi, Jember, Indonesia

Diterima 8 Maret 2025; direvisi 29 April 2025; publikasi 25 Februari 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Nely Masruroh.

RSUD Kalisat, Jember, Indonesia

Email: nelymasruroh@gmail.com

ABSTRAK

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah penyakit autoimun kronis yang banyak dijumpai di seluruh dunia. Abnormalitas hematologis, salah satunya Anemia Hemolitik Autoimun (AIHA), sering diamati pada pasien SLE dan menyebabkan tingkat morbiditas yang tinggi. Kami membahas kasus mengenai seorang wanita berusia 27 tahun yang mengeluhkan kelelahan, pusing, mual, muntah, nyeri tubuh, dan sesak napas, yang datang IGD dengan riwayat 13 kali rawat inap sebelumnya. Pasien menunjukkan gejala SLE seperti ruam wajah saat terpapar sinar matahari, nyeri tubuh difus yang terutama terasa di jari-jari, urin berwarna coklat kemerahan, kerontokan rambut, dan kelelahan. Pemeriksaan fisik menunjukkan tanda vital yang stabil namun terdapat purpura pada ekstremitasnya. Terdapat pula edema ringan dan ruam pada wajah. Hasil laboratorium menunjukkan anemia gravis dengan kadar hemoglobin 5,2 g/dL, hematokrit 14,5%, jumlah eritrosit yang sangat rendah sebesar $1,24 \times 10^6/\mu\text{L}$, dan kadar bilirubin yang meningkat. Pasien didiagnosis dengan SLE dengan hasil tes ANA positif dan pola bercak homogen yang sesuai dengan SLE. Pasien mendapatkan metilprednisolon intravena sebagai pengobatan lini pertama serta *packed red blood cell* yang telah dileukositasi, yang memberikan respons positif. Ketidakterediaan alat diagnostik utama di rumah sakit Indonesia merupakan suatu tantangan, terutama dalam kasus di mana pengenalan dini dan inisiasi pengobatan yang tepat waktu sangat krusial.

Kata Kunci: Lupus Eritematosus Sistemik; Anemia Hemolitik Autoimun

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease widely prevalent worldwide. Hematological abnormalities, one of them being AIHA, are commonly observed among SLE patients and brings high morbidity rates. We present a 27-year-old woman with complaints of fatigue, dizziness, nausea, vomiting, body pain, and shortness of breath who came to the emergency department with 13 prior hospitalizations. She was present with SLE-related symptoms such as facial rash upon sun exposure, diffuse body pain mainly pronounced in her fingers, reddish-brown urine, hair loss, and fatigue. Physical examination observed stable vital signs yet copious purpura on her extremities. Facial examination revealed mild edema with rashes. Lab results show severe anemia with hemoglobin level of 5.2g/dL, hematocrit of 14.5%, a markedly reduced erythrocyte count of $1.24 \times 10^6/\mu\text{L}$, and an elevated bilirubin level. She has been diagnosed with SLE with a positive ANA test and a homogenous speckled pattern consistent with SLE. The patient received intravenous methylprednisolone as first-line treatment as well as leukodepleted packed red blood cells, which she responded positively. The absence of key diagnostic tools in Indonesian hospitals remain as a challenge, particularly in cases where early recognition and timely treatment initiation is crucial.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus; Autoimmune Hemolytic Anemia

PENDAHULUAN

Systemic lupus erythematosus (SLE) merupakan penyakit autoimun kronis yang bersifat heterogen secara klinis dan mempengaruhi berbagai sistem organ. Penyakit ini ditandai dengan produksi autoantibodi terhadap antigen nuklir yang menyebabkan kerusakan jaringan akibat mekanisme imun. SLE memiliki angka prevalensi sekitar 1 per 1.000 individu secara global, dengan dominasi kasus pada perempuan, yang tercermin dalam rasio perempuan terhadap laki-laki sebesar 10:1.^{1,2} Sebanyak 3,4 juta individu di dunia diperkirakan mengalami kondisi ini. Di Indonesia, prevalensi SLE tergolong tinggi, menjadikannya salah satu negara dengan jumlah pasien SLE terbanyak di dunia.^{3,4}

Patogenesis SLE melibatkan interaksi antara kerentanan genetik dan pemicu lingkungan yang memicu produksi autoantibodi, seperti antinuclear antibodies (ANA). Antibodi ini menyebabkan kerusakan jaringan melalui deposisi kompleks imun dan inflamasi.^{1,5} Kelainan hematologis sering ditemukan pada pasien SLE dan sering kali menjadi manifestasi awal penyakit.⁶ Leukopenia, trombositopenia, dan anemia merupakan kelainan hematologis yang sering terjadi, dengan anemia sebagai komplikasi hematologis yang paling umum.^{6,7} Salah satu penyebab utama anemia pada SLE adalah anemia hemolitik autoimun (AIHA). Penelitian menunjukkan bahwa AIHA terjadi pada sekitar 11,8% pasien SLE dan lebih sering ditemukan pada individu dengan antibodi antiphospholipid.⁸

Patofisiologi AIHA pada SLE melibatkan hilangnya toleransi imun, yang menyebabkan produksi autoantibodi patogenik. Proses ini mengakibatkan destruksi sel darah merah yang dapat bermanifestasi secara klinis sebagai kelelahan, pucat, ikterus, dan splenomegali.^{9,10} Kasus ini menjadi penting karena kompleksitas presentasinya, yang melibatkan rawat inap berulang akibat anemia berat, kebutuhan transfusi berulang, serta

gejala yang menetap meskipun pengobatan sudah dilakukan. Laporan kasus ini bertujuan untuk menyoroti tantangan dalam mendiagnosis dan menangani SLE yang disertai anemia dengan dugaan penyebab AIHA.

LAPORAN KASUS

Ny. D.E., seorang perempuan berusia 27 tahun, datang ke Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr. Soebandi, Jember, pada 12 Januari 2025. Pasien mengeluhkan kelelahan, pusing, mual, muntah, nyeri badan, dan sesak napas. Gejala tersebut telah berulang sejak September 2023, dengan 13 kali rawat inap sebelumnya di rumah sakit yang sama. Pasien sebelumnya dirawat di rumah sakit lain sebanyak empat kali tanpa perbaikan, sehingga memutuskan untuk melanjutkan perawatan di RSUD Dr. Soebandi. Gejala sering kambuh setelah aktivitas fisik berlebihan atau stres, ditandai nyeri badan menyeluruh terutama pada jari, ruam merah di pipi dan leher saat terpapar sinar matahari, rambut rontok, urine kemerahan, dan kelelahan yang menetap. Pasien tidak melaporkan demam atau perubahan kebiasaan buang air besar selama episode tersebut.

Pasien adalah seorang ibu rumah tangga yang tinggal bersama suami, dua anak, dan mertua di rumah dengan ventilasi serta pencahayaan yang baik. Ia tidak merokok atau mengonsumsi alkohol, tetapi menyebutkan bahwa suaminya adalah perokok aktif.

Riwayat medis meliputi hiperurisemia dan hiperkolesterolemia yang tidak terkontrol. Pasien rutin kontrol ke klinik penyakit dalam dan mengonsumsi metilprednisolon 4 mg dua kali sehari, azatioprin 50 mg dua kali sehari, asam folat 1 mg dua kali sehari, serta vitamin D sekali sehari. Tidak ditemukan riwayat keluarga dengan penyakit serupa, diabetes, hipertensi, atau alergi. Vaksinasi saat anak-anak dilaporkan lengkap. Aktivitas sehari-hari dilakukan dengan melindungi kulit dari sinar matahari, seperti memakai kacamata

hitam dan tabir surya. Paparan sinar matahari menyebabkan ruam merah, nyeri, serta sensasi hangat di pipi.

Pada pemeriksaan fisik, pasien tampak cukup sakit tetapi sadar dan terorientasi. Tanda vital menunjukkan tekanan darah 115/70 mmHg, nadi 80 kali per menit, frekuensi napas 25 kali per menit, dan saturasi oksigen 95% dengan udara ruangan. Pucat konjungtiva ditemukan pada kedua mata tanpa edema perifer atau limfadenopati. Pemeriksaan kardiovaskular dan paru tidak menunjukkan kelainan. Pemeriksaan abdomen tidak menemukan hepatosplenomegali, massa, atau asites. Purpura terlihat pada ekstremitas bawah dan punggung tangan, dengan edema ringan pada wajah serta ruam merah di pipi.



Gambar 1. Temuan klinis pada pasien

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan anemia berat dengan kadar hemoglobin 5,2 g/dL, hematokrit 14,5%, dan jumlah eritrosit $1,24 \times 10^6/\mu\text{L}$. Makrositosis (MCV 116,9 fL) dan MCH tinggi (41,9 pg) ditemukan, dengan MCHC dalam batas normal. Jumlah leukosit dan trombosit berada dalam rentang normal. Uji imunologi pada 18 Desember 2024 menunjukkan hasil anti-nuclear antibody (ANA) positif dengan titer 1:320 dan pola homogen speckled, konsisten dengan SLE. Pemeriksaan biokimia menunjukkan bilirubin indirek yang tinggi (1,88 mg/dL), mengindikasikan hemolisis. Hasil laboratorium dari rawat inap sebelumnya konsisten dengan anemia (Hb 3,5–10,1 g/dL), makrositosis (MCV 101,8–120,0 fL), dan bilirubin indirek meningkat (hingga 3,91 mg/dL). Peningkatan marker inflamasi (LED 84–177 mm/jam) dan enzim hati ringan (SGOT 56–91, SGPT 34–64) juga ditemukan. Analisis gas darah menunjukkan

alkalosis respiratorik (pH 7,56, pCO₂ 24,3 mmHg) serta hipoksia (SO₂ 70%), yang mencerminkan beratnya anemia.

Diagnosis *systemic lupus erythematosus* dengan dugaan anemia hemolitik autoimun ditegakkan berdasarkan presentasi klinis, hasil laboratorium, dan profil imunologi.

Terapi yang diberikan meliputi metilprednisolon intravena 62,5 mg dua kali sehari, parasetamol untuk manajemen nyeri, dan transfusi packed red cell yang sudah dileukositasi untuk anemia berat. Diphenhydramine dan deksametason diberikan sebagai premedikasi guna mencegah reaksi transfusi. Pasien dipantau secara ketat untuk tanda vital, gejala, serta parameter laboratorium.

Pasien menunjukkan perbaikan signifikan setelah terapi. Kadar hemoglobin meningkat menjadi 10,6 g/dL pasca transfusi, dan gejala kelelahan serta pusing berkurang. Pasien melaporkan kepatuhan terhadap pengobatan dan diberikan edukasi tentang modifikasi gaya hidup untuk mencegah flare penyakit. Jadwal kontrol disusun untuk memantau kondisi dan menyesuaikan terapi immunosupresif. Tidak ditemukan efek samping atau komplikasi selama perawatan.

Pasien memberikan persetujuan tertulis atas penggunaan data kasus ini dengan jaminan kerahasiaan identitas. Ia bersedia berbagi pengalaman medis untuk mendukung pemahaman dan penanganan kasus serupa.

DISKUSI

Kasus ini melibatkan seorang perempuan berusia 27 tahun dengan *systemic lupus erythematosus* (SLE) yang mengalami rawat inap berulang akibat anemia berat yang memerlukan transfusi darah berulang kali. Presentasi klinisnya menunjukkan keterlibatan multisistem, termasuk fotosensitivitas, artritis, dan nefropati. Tingkat keparahan dan

kekambuhan anemia, bersama spektrum gejala yang luas, memberikan tantangan diagnostik dan terapeutik yang signifikan. Komplikasi utama pada kasus ini adalah dugaan anemia hemolitik autoimun (AIHA), suatu kondisi di mana sistem imun menghancurkan sel darah merah, memperburuk anemia dan menyulitkan strategi penanganan.

Kelainan hematologis merupakan salah satu manifestasi paling umum pada SLE dan sering kali menjadi penanda penting aktivitas penyakit serta prognosis. Anemia, khususnya, terjadi pada lebih dari 50% pasien SLE dan secara signifikan memengaruhi morbiditas dan mortalitas. Etiologi anemia pada SLE bersifat multifaktorial, termasuk hemolisis autoimun, anemia penyakit kronis (ACD), dan anemia defisiensi zat besi.^{11,12} Penelitian menunjukkan kontribusi substansial anemia terhadap mortalitas pasien SLE, dengan *population attributable fractions* (PAFs) sebesar 40,4% dan 37,5% pada kelompok aktivitas penyakit awal yang rendah-sedang dan tinggi.¹³

Pada kasus Ny. D.E., anemia beratnya yang ditunjukkan dengan kadar hemoglobin 5,2 g/dL disertai temuan klinis berupa pucat, purpura, dan kelelahan. Gejala tersebut sesuai dengan manifestasi hematologis SLE dan mengarah pada proses hemolitik yang mendasarinya. Penanda laboratorium yang mengindikasikan hemolisis, seperti peningkatan bilirubin indirek (1,88 mg/dL), makrositosis (MCV 116,9 fL), dan peningkatan *mean corpuscular hemoglobin* (MCH), mendukung diagnosis anemia hemolitik.¹⁴

Anemia hemolitik dapat terjadi secara intravaskular maupun ekstrasvaskular, dengan hemolisis ekstrasvaskular sebagai proses yang dominan pada sebagian besar kasus. Hemolisis ekstrasvaskular ditandai oleh hiperbilirubinemia tidak terkonjugasi, yang biasanya ringan pada pasien dengan fungsi

hati normal, serta peningkatan kadar aspartat aminotransferase (AST) dan urobilinogen dalam darah dan feses, seperti yang ditemukan pada kasus ini.^{14,15} Sebaliknya, hemolisis intravaskular sering kali disertai hemoglobinuria, hemoglobin bebas dalam serum, peningkatan LDH, penurunan haptoglobin, dan kemungkinan sedikit peningkatan kadar bilirubin serum. Meskipun temuan laboratorium pada Ny. D.E. konsisten dengan hemolisis ekstrasvaskular, tidak adanya penanda tambahan seperti LDH, haptoglobin, dan hitung retikulosit menyulitkan untuk memastikan jenis hemolisis secara definitif.

Proses diagnosis AIHA melibatkan konfirmasi pola morfologi anemia, membedakan jenis hemolisis (imun vs non-imun), dan mengidentifikasi antibodi yang bertanggung jawab. Pada AIHA, sel darah merah umumnya bersifat normositik atau makrositik, sesuai dengan makrositosis pada Ny. D.E. Uji antiglobulin langsung (*direct antiglobulin test* atau DAT) merupakan langkah penting untuk mengonfirmasi AIHA dengan mendeteksi imunoglobulin G (IgG) atau komponen komplemen yang terikat pada eritrosit.¹⁶

Langkah ini tidak dilakukan pada kasus ini karena keterbatasan sumber daya, sehingga diagnosis AIHA sangat dicurigai tetapi belum terkonfirmasi. AIHA tipe panas, bentuk yang paling umum pada SLE, terjadi melalui autoantibodi IgG yang menargetkan antigen sel darah merah, menyebabkan hemolisis ekstrasvaskular.¹⁷ Mekanisme ini didukung oleh penanda tidak langsung seperti peningkatan bilirubin dan kemungkinan adanya sferosit pada apusan darah tepi, meskipun data tersebut tidak tersedia.

Patogenesis anemia pada SLE bersifat kompleks dan multifaktorial. Anemia penyakit kronis (ACD) merupakan jenis yang paling umum, dipicu oleh sitokin inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) yang meningkatkan hepcidin. Mekanisme ini

mengganggu homeostasis zat besi dan menghambat eritropoiesis.¹¹ Anemia defisiensi zat besi, yang sering dikaitkan dengan perdarahan gastrointestinal akibat penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) atau glukokortikoid, juga menjadi faktor penyebab lainnya.^{11,18,19} Pada kasus Ny. D.E., ketiadaan indeks hipokromik atau mikrositik membuat ACD dan anemia defisiensi zat besi kurang mungkin terjadi, meskipun keduanya tidak dapat sepenuhnya dikesampingkan tanpa pemeriksaan kadar feritin dan saturasi transferin. Kombinasi gejala klinis dan hasil laboratorium pasien menunjukkan bahwa hemolisis autoimun merupakan penyebab utama anemia pada kasus ini.

Anemia hemolitik autoimun adalah komplikasi hematologis yang ditemukan pada sekitar 10% pasien SLE dan ditandai oleh destruksi eritrosit yang dimediasi sistem imun.^{11,20} Pada AIHA, anemia umumnya normositik, meskipun makrositosis dapat terjadi karena beberapa faktor. Salah satu penyebab utama adalah peningkatan produksi retikulosit, yaitu eritrosit muda yang ukurannya lebih besar dibandingkan eritrosit matang. Marrow melepaskan lebih banyak retikulosit ke sirkulasi untuk mengimbangi destruksi eritrosit yang meningkat, yang menyebabkan peningkatan nilai MCV (*mean corpuscular volume*). Makrositosis akibat retikulositosis merupakan karakteristik umum pada anemia hemolitik.²¹ Defisiensi vitamin B12 atau asam folat juga dapat memperburuk makrositosis pada pasien AIHA. Kekurangan ini mengganggu sintesis DNA, sehingga menghasilkan eritrosit yang lebih besar dari ukuran normal, suatu kondisi yang dikenal sebagai anemia megaloblastik. Terdapat beberapa laporan pasien dengan AIHA yang juga mengalami anemia pernisiiosa, suatu jenis defisiensi vitamin B12, yang menyebabkan indeks makrositik.²²⁻²⁴

Azatioprin, obat immunosupresif yang umum digunakan dalam pengelolaan SLE, diketahui memiliki efek samping hematologis, termasuk supresi sumsum tulang. Kondisi ini dapat menyebabkan sitopenia seperti leukopenia, trombositopenia, dan anemia.^{3,25} Anemia akibat azatioprin sering bersifat makrositik, ditandai oleh pembesaran eritrosit, dan dapat muncul sebagai anemia megaloblastik. Kondisi ini timbul akibat gangguan sintesis DNA pada sel-sel yang membelah dengan cepat, termasuk prekursor eritroid di sumsum tulang.^{26,27}

Dengan dosis azatioprin saat ini sebesar 50 mg dua kali sehari, kemungkinan besar obat ini turut berkontribusi terhadap anemia pasien, terutama mengingat sifat makrositik dari eritrositnya. Pemantauan rutin hitung darah lengkap sangat penting untuk mendeteksi tanda awal supresi sumsum tulang. Jika terjadi anemia signifikan atau sitopenia lain, penyesuaian dosis azatioprin atau pertimbangan terapi immunosupresif alternatif mungkin diperlukan.³

Pasien diobati dengan metilprednisolon intravena pada dosis 62,5 mg dua kali sehari, disertai perawatan suportif seperti cairan intravena dan analgesik. Pasien juga menerima transfusi *packed red blood cell* yang telah dileukositasi, dengan premedikasi diphenhydramine dan deksametason untuk mencegah reaksi terkait transfusi. Pemberian kortikosteroid dosis tinggi seperti metilprednisolon merupakan terapi lini pertama standar pada AIHA yang berhubungan dengan SLE.²⁸ Kortikosteroid bekerja dengan menekan serangan sistem imun terhadap eritrosit, sehingga mengurangi hemolisis.²⁹ Respons positif pasien terhadap terapi ini ditunjukkan oleh peningkatan kadar hemoglobin yang signifikan, dari 3,5 g/dL menjadi 10,1 g/dL dalam sembilan hari, yang menunjukkan pengendalian hemolisis secara efektif.

Selama masa perawatan, pasien tidak mengalami efek samping signifikan dari terapi kortikosteroid maupun transfusi. Hasil yang menguntungkan ini menegaskan efektivitas dan keamanan intervensi terapeutik yang dipilih dalam menangani anemia berat akibat dugaan AIHA pada konteks SLE.

Penanganan kasus ini menyoroti kelebihan dan keterbatasan. Inisiasi terapi yang tepat waktu, termasuk metilprednisolon intravena dan transfusi *packed red blood cell* yang telah dileukositasi, kemungkinan besar berkontribusi terhadap perbaikan cepat pasien, yang tercermin dari peningkatan kadar hemoglobin dan resolusi gejala. Pemantauan ketat terhadap tanda vital dan parameter laboratorium selama rawat inap memastikan keselamatan pasien serta membantu pengambilan keputusan terapeutik.

Namun, ketergantungan pada penilaian klinis tanpa adanya alat diagnostik utama, seperti uji Coombs langsung dan apusan darah tepi, menyoroti keterbatasan signifikan. Tidak adanya konfirmasi diagnostik definitif mengarah pada diagnosis presumtif AIHA berdasarkan penanda hemolisis tidak langsung, seperti peningkatan bilirubin indirek dan makrositosis. Situasi ini mencerminkan tantangan yang dihadapi di fasilitas dengan keterbatasan sumber daya, di mana ketiadaan fasilitas diagnostik lanjut dapat memperlambat atau menyulitkan diagnosis yang akurat dan pengelolaan yang tepat.

Kasus ini menekankan pentingnya pengenalan dini komplikasi hematologis pada SLE dan peran pendekatan multidisiplin dalam mengatasinya. Edukasi pasien menjadi krusial untuk mencegah flare penyakit, dengan penekanan pada pengenalan pemicu seperti stres dan paparan sinar matahari, kepatuhan terhadap terapi yang diresepkan, serta penerapan modifikasi gaya hidup. Perawatan lanjutan

diperlukan untuk memantau efektivitas terapi, mendeteksi komplikasi, dan melakukan penyesuaian terapi secara tepat waktu.^{3,16} Memperkuat kemampuan diagnostik dan memprioritaskan perawatan berbasis pasien dapat lebih meningkatkan hasil pada kasus-kasus kompleks seperti ini.

SIMPULAN

Kasus ini menggambarkan tantangan dalam menangani SLE dengan dugaan AIHA di lingkungan dengan keterbatasan sumber daya. Anemia berat, rawat inap berulang, dan keterlibatan multi-sistem menunjukkan perlunya intervensi yang tepat waktu. Meskipun tidak ada tes definitif seperti uji Coombs langsung, penilaian klinis dan terapi segera dengan kortikosteroid dosis tinggi, imunosupresan, serta transfusi memberikan perbaikan yang signifikan. Hal ini menegaskan pentingnya pengenalan dini, perawatan multidisiplin, dan edukasi pasien dalam menangani komplikasi hematologis pada SLE.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada guru saya, dr. Irawan Fajar, Sp.PD, yang sudah meluangkan waktu untuk membantu dalam penulisan laporan ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Manson JJ, Rahman A. Systemic lupus erythematosus. *Orphanet J Rare Dis*. 2006 Dec 27;1(1):6.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. *Medicine*. 2003 Sep;82(5):299–308.
3. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic lupus erythematosus. *JAMA*. 2024 May 7;331(17):1480.
4. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar;82(3):351–6.
5. Moulton VR, Suarez-Fueyo A, Meidan E, Li H, Mizui M, Tsokos GC. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: A cellular perspective. *Trends Mol Med*. 2017 Jul;23(7):615–35.
6. Bathina A, Chintada DC, Yellu NKR, Vijayashree J, Khatija begum M, Unnikrishnan P. Clinical and hematological manifestations of systemic lupus erythematosus at initial presentation in a tertiary healthcare center. *Cureus*. 2024 Dec 18;

7. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*. 2006 Feb;65(2):144–8.
8. Bernardoff I, Picq A, Loiseau P, Foret T, Dufrost V, Moulinet T, et al. Antiphospholipid antibodies and the risk of autoimmune hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022 Jan;21(1):102913.
9. Suzuki E, Kanno T, Saito Y, Shimbo T. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome accompanied by mixed-type autoimmune hemolytic anemia. *Case Rep Rheumatol*. 2023 Sep 19;2023:1–7.
10. Crawford LR, Neparidze N. Refractory autoimmune hemolytic anemia in a systemic lupus erythematosus patient: A clinical case report. *Clin Case Rep*. 2022 Mar 18;10(3).
11. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, Pulido S, Rodriguez-Salas G, Londono J. A practical perspective of the hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Cureus*. 2022 Mar 7;
12. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015 Mar 3;2(1):e000078.
13. Jin Z, Chen Z, Pan W, Liu L, Wu M, Hu H, et al. Comparison of contributors to mortality differences in SLE patients with different initial disease activity: A larger multicenter cohort study. *J Clin Med*. 2023 Jan 30;12(3):1061.
14. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical applications of hemolytic markers in the differential diagnosis and management of hemolytic anemia. *Dis Markers*. 2015;2015:1–7.
15. Kahdina M, Nugroho CW. Diagnosis and management of autoimmune hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Current Internal Medicine Research and Practice Surabaya Journal*. 2024 Aug 27;5(2).
16. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. *Diagnosis dan pengelolaan lupus eritematosus sistemik*. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2019.
17. Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immunity & Ageing*. 2020 Dec 20;17(1):38.
18. Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Aug 19;13(4):291–9.
19. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus — Old and new. *Autoimmun Rev*. 2013 May;12(7):784–91.
20. Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, Glenn S, Kamen D, Kelly J, et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus*. 2008 Aug 1;17(8):739–43.
21. Phillips J, Henderson AC. Hemolytic anemia: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018 Sep 15;98(6):354–61.
22. Vucelić V, Stancić V, Ledinsky M, Getaldić B, Sović D, Dodig J, et al. Combined megaloblastic and immunohemolytic anemia associated--a case report. *Acta Clin Croat*. 2008 Dec;47(4):239–43.
23. Yeruva SLH, Manchandani RP, Oneal P. Pernicious anemia with autoimmune hemolytic anemia: A case report and literature review. *Case Rep Hematol*. 2016;2016:1–4.
24. Bhalla K, Verma N, Nanda S, Gupta A, Mehra S. Idiopathic autoimmune hemolytic anemia along with concomitant vitamin B12 deficiency in an adolescent girl: A rare occurrence. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(7):3756.
25. Bashal F. Hematological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2013 Oct 18;7(1):87–95.
26. DeClerck YA. Macrocytosis and pure RBC anemia caused by azathioprine. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1980 Apr 1;134(4):377.
27. Kim CJ, Park KI, Inoue H, Yoshida T, Yoshiki T, Tomoyoshi T, et al. Azathioprine-induced megaloblastic anemia with pancytopenia 22 years after living-related renal transplantation. *International Journal of Urology*. 1998 Jan;5(1):100–2.
28. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica*. 2014 Oct 1;99(10):1547–54.
29. Xiao Z, Murakhovskaya I. Development of new drugs for autoimmune hemolytic anemia. *Pharmaceutics*. 2022 May 11;14(5):1035.



Laporan Kasus

Hipotiroid Sebagai Pemicu Gangguan Irama Jantung: Sebuah Laporan Kasus Ventrikular Takikardia pada Pasien Hipotiroid***Hypothyroid As a Trigger for Heart Rhythm Disorders: A Case Report of Ventricular Tachycardia in a Hypothyroid Patient***Sahlan Abadi¹, Indra Prasetya¹¹ Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Diterima 30 April 2025; direvisi -; publikasi 25 Februari 2026

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Sahlan Abadi. Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Email: alanabadi7@gmail.com

ABSTRAK

Kondisi hipotiroid dikaitkan dengan bradiaritmia, kelainan konduksi, gangguan kinerja miokard, dan aritmia ventrikel. Prevalensi takikardia ventrikel pada individu hipotiroid adalah 2,6%.

Perempuan, usia 52 tahun, dengan keluhan jantung berdebar, disertai pandangan kabur dan pingsan. EKG didapatkan ventrikel takikardia (VT). Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan TSH, penurunan T3 dan FT4. Dari ekokardiografi didapatkan globalnormokinetik, fungsi sistolik LV normal (EF 57%), fungsi sistolik RV normal, dan dimensi ruang-ruang jantung normal. Dari DCA evaluasi didapatkan arteri koroner normal. Pasien dilakukan ablasi pada frequent PVC yang berasal dari anteroseptal RVOT. Setelah ablasi dan diberikan pengobatan hipotiroid, tidak didapatkan lagi episode VT.

Mekanisme patofisiologis yang mendasari hubungan antara hipotiroid dengan aritmia jantung adalah adanya efek regulasi hormon tiroid terhadap hemodinamik kardiovaskular serta saluran ion jantung. Hormon tiroid secara langsung mengatur fungsi dari saluran ion seperti saluran natrium, kalsium, dan kalium. Disfungsi saluran ion dapat memperpanjang repolarisasi ventrikel, sehingga dapat memicu VT.

Laporan kasus ini menunjukkan potensi bahaya dari disfungsi tiroid terutama hipotiroid dalam menyebabkan VT. Identifikasi dan pengobatan hipotiroid yang tepat waktu dapat mencegah kekambuhan aritmia dan memperbaiki fungsi jantung.

Kata Kunci: Aritmia; Ventrikel takikardia; Hipotiroidisme.

ABSTRACT

*Hypothyroidism was associated with bradyarrhythmia, conduction abnormalities, impaired myocardial function, and ventricular arrhythmia. The prevalence of ventricular tachycardia in hypothyroid was 2.6%.**The patient was a 52-year-old woman who was experiencing palpitations, blurred vision, and syncope. ECG showed ventricular tachycardia (VT). Laboratory tests showed increased TSH and decreased T3 and FT4. Echocardiography showed global normokinetic, normal LV systolic function (EF 57%), normal RV systolic function, and normal heart chamber dimensions. DCA evaluation showed normal coronary artery. The patient underwent ablation of frequent PVCs originating from the anteroseptal RVOT. After ablation and hypothyroid treatment, there were no more VT episodes.**The pathophysiological mechanism underlying the relationship between hypothyroidism and cardiac arrhythmias was the regulatory effect of thyroid hormones on cardiovascular hemodynamics and cardiac ion channels. Thyroid hormones directly regulate the function of ion channels such as sodium, calcium, and potassium channels. Ion channel dysfunction can prolong ventricular repolarization, which can trigger VT.*

This case report demonstrates the potential danger of thyroid dysfunction, especially hypothyroidism, in causing VT. Timely identification and treatment of hypothyroidism can prevent recurrence of arrhythmia and improve cardiac function.

Keywords: Arrhythmia; Ventricular tachycardia; Hypothyroidism.

PENDAHULUAN

Hormon tiroid memainkan peran penting dalam mengatur berbagai aspek fungsi jantung normal, termasuk kontraktibilitas miokard, denyut jantung, dan repolarisasi ventrikel. Kondisi hipotiroid didiagnosis ketika kadar hormon pemicu sekresi tiroid (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) di atas 10 mIU/L dengan kadar triiodotironin (*triiodothyronine*, T3) dan tiroksin (*thyroxine*, T4) yang rendah. Kondisi hipotiroid umumnya dikaitkan dengan bradiaritmia, kelainan konduksi, gangguan kinerja miokard, dan aritmia ventrikel.^{1,2}

Prevalensi aritmia ventrikel pada individu eutiroid adalah 1,31%, pada individu hipotiroid adalah 6,58%, dan takikardia ventrikel (VT) pada individu hipotiroid adalah 2,6%. Berbagai mekanisme potensial, termasuk disfungsi saluran kalium dan kalsium, interval QT yang memanjang, variabilitas denyut jantung yang menurun, dan keseimbangan simpatis-parasimpatis yang terganggu, secara sinergis berkontribusi terhadap peningkatan kerentanan terhadap aritmia ventrikel pada pasien dengan hipotiroid. Hubungan antara hipotiroid dan takiaritmia ventrikel, khususnya *ventricular tachycardia* (VT) masih merupakan fenomena yang jarang ditemui dan jarang dilaporkan.¹

Laporan kasus ini akan menjelaskan mengenai VT yang berpotensi mengancam jiwa dan dipicu oleh hipotiroidisme.

ILUSTRASI KASUS

Perempuan, usia 52 tahun, datang ke IGD RS Tipe C dengan keluhan jantung berdebar yang dirasakan terus menerus sejak 4 jam sebelum masuk rumah sakit saat

berjalan beberapa langkah menuju kamar, disertai pandangan kabur dan kemudian pingsan (durasi < 1 menit, tanpa disertai kejang, kesadaran kembali spontan dengan ingatan baik, tidak ada kelemahan salah satu sisi tubuh atau bicara pelo).

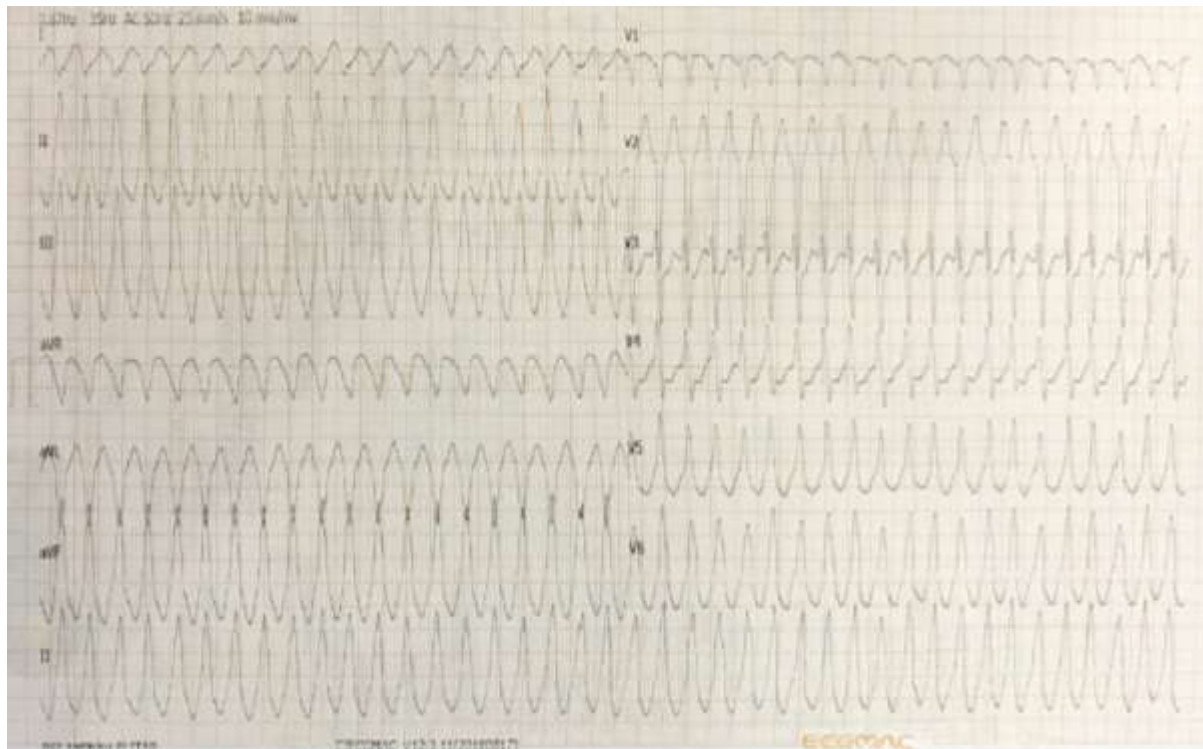
Pasien riwayat pingsan, berdebar disertai benjolan di leher sekitar 4 tahun yang lalu, hasil laboratorium didapatkan hipotiroid kemudian dilakukan reseksi massa, pasien awalnya rutin kontrol ke internist dengan konsumsi propranolol dan euthyrox, sejak 1 tahun terakhir berhenti kontrol dan berobat sehingga keluhan pingsan berulang yang diawali dengan berdebar sejak 1 tahun terakhir timbul kembali. Pasien riwayat kejang sejak usia muda, sudah dilakukan EEG dan didiagnosis epilepsi, rutin kontrol dan berobat ke neurologist, sejak 1 tahun terakhir berhenti kontrol dan minum obat.

Pada saat di IGD, pasien dengan GCS 15, TD 106/62 mmHg, HR 250 bpm regular, RR 22 tpm, dan SpO₂ 97% pada oksigen ruangan (*room air*). Dari pemeriksaan EKG didapatkan ventrikel takikardia (VT) dengan rate 250 bpm (Gambar 1) dan sinus rhythm dengan PVC *couplet* asal RVOT setelah protokol amiodarone diberikan (Gambar 2). Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan TSH, penurunan T3 dan FT4, peningkatan trigliserida dan LDL. Dari pemeriksaan CXR didapatkan jantung dan paru-paru dalam batas normal. Dari pemeriksaan ekokardiografi didapatkan globalnormokinetik, fungsi sistolik LV normal (EF 57%), fungsi sistolik RV normal, dan dimensi ruang-ruang jantung dalam batas normal. Dari riwayat pemeriksaan EEG sebelumnya didapatkan indikasi adanya

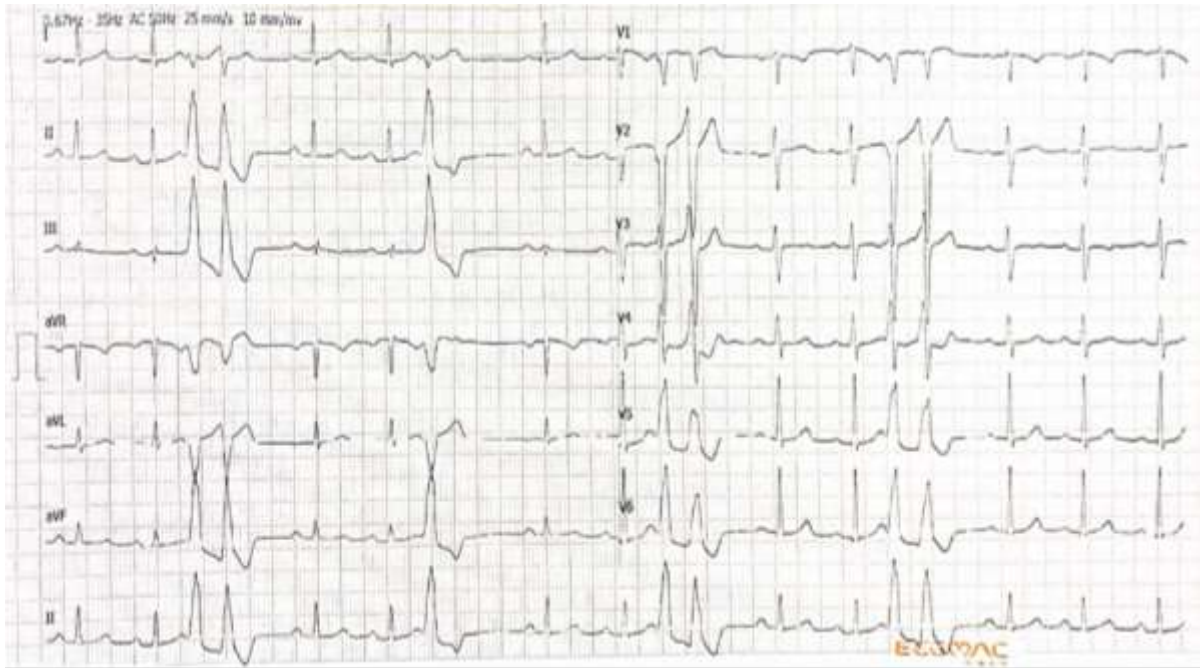
potential epileptogenicity multiregional di regio frontoparietal bilateral, serta dari pemeriksaan USG leher sebelumnya didapatkan *benign* nodul kistik kompleks pada tiroid kanan.

Pasien diberikan IV amiodarone 150 mg bolus dalam 10 menit, kemudian diikuti dengan dosis pemeliharaan (1mg/menit selama 6 jam, dilanjutkan 0.5mg/menit selama 18 jam) dan IV magnesium sulfat 3 gr dalam 100cc NS selama 4 jam. Pasien kemudian dirawat di ICU untuk penanganan lebih lanjut. Selama 24 jam awal observasi di ICU, pasien dengan hemodinamik stabil

tanpa palpitasi dan tidak ada VT yang terekam di monitor. Satu jam setelah protocol amiodarone selesai diberikan, monitor kembali menunjukkan VT. Pasien kemudian kembali diberikan IV amiodarone 600 mg selama 24 jam dan tidak ada VT yang terekam pada monitor. Pada 5 jam setelah pemberian IV amiodarone selama 24 jam selesai, pasien kembali mengalami VT sehingga kembali diberikan IV amiodarone 600 mg selama 24 jam dan IV kalsium glukonas 1 g selama 5 menit. Karena VT berulang, pasien dirujuk ke RS Tipe A untuk evaluasi dan penanganan lebih lanjut.



Gambar 1. ECG saat admisi menunjukkan VT



Gambar 2. ECG post protokol amiodarone

Saat tiba di RS Tipe A, pasien kemudian dilakukan DCA evaluasi dan didapatkan normal koroner. Pasien selanjutnya dilakukan ablasinya dengan hasil sukses ablasinya pada *frequent* PVC yang berasal anteroseptal RVOT. Setelah dilakukan ablasinya, dan dikonsultasikan ke internis untuk tatalaksana pengobatan hipotiroid, tidak didapatkan lagi episode VT dengan evaluasi terakhir didapatkan pasien dengan TSH, T3 dan FT4 yang normal.

PEMBAHASAN

Kondisi hipotiroid telah dikaitkan erat dengan berbagai kelainan kardiovaskular termasuk aritmia jantung. Laporan kasus ini berfokus pada hubungan antara hipotiroid dengan risiko timbulnya VT, tanpa adanya penyakit jantung struktural yang mendasarinya. Mekanisme patofisiologis yang mendasari hubungan antara hipotiroid dengan aritmia jantung ini telah dijelaskan secara luas dengan hormon tiroid T3 dan T4 yang memiliki efek regulasi yang luas pada hemodinamik kardiovaskular serta saluran ion jantung.^{1,3,4,5,6,7}

Hormon tiroid T3 secara langsung

mengatur fungsi dari saluran ion kardiomiosit yang penting seperti saluran natrium, kalsium, dan kalium. Disfungsi saluran kalsium dan kalium yang diinduksi kondisi hipotiroid dapat memperpanjang repolarisasi ventrikel secara tidak normal, seperti yang ditunjukkan pada pemanjangan interval QT pada EKG. Hal ini menciptakan substrat aritmogenik untuk afterdepolarisasi dini yang dapat memicu VT. Mekanisme tambahan yang dikaitkan adalah regulasi otonom yang tidak seimbang, variabilitas denyut jantung yang berkurang, dan peningkatan kerentanan serta iritabilitas ventrikel. Dislipidemia, yang merupakan ciri umum pasien dengan hipotiroid (pada kasus ini pasien juga dengan dislipidemia), semakin memperburuk risiko aritmogenik dengan mendestabilisasi membran sel jantung, mengubah aktivitas saluran ion, dan meningkatkan stres oksidatif, seperti yang dijelaskan dalam beberapa penelitian sebelumnya. Risiko kejadian kardiovaskular yang merugikan dan aritmia meningkat secara bertahap dengan tingkat keparahan dan durasi defisiensi tiroid yang lebih besar. Hipotiroid,

yang menyebabkan keadaan depresi kardiovaskular dengan penurunan kontraktilitas miokard, jika tidak diobati dapat menyebabkan penurunan EF.^{1,3,4,5,6,7,8}

Pasien mengalami VT yang kembali ke irama sinus dengan protokol amiodarone. Ekokardiografi menunjukkan fungsi sistolik LV normal (EF 57%) dengan global normokinetik. Angiografi koroner menunjukkan arteri epikardial normal. Setelah pemeriksaan ekstensif, VT yang dipicu oleh hipotiroid jelas terbukti. Dengan dimulainya penggantian levotiroksin, pasien tetap bebas dari aritmia ventrikel berulang selama rawat inap dengan telemetri EKG. Hasil ini mendukung reversibilitas ketidakstabilan listrik jantung dalam kasus hipotiroid dan juga pengaruh signifikan yang diberikan oleh kadar hormon tiroid yang optimal untuk mempertahankan fungsi jantung.^{1,3,4,7,8,9,10}

Seperti laporan kasus yang dilaporkan oleh Goyal *et al*, dimana hipotiroidisme bermanifestasi sebagai VT, gangguan patofisiologis yang mendasarinya kemungkinan melibatkan ketidakseimbangan elektrolit, saluran ion jantung yang tidak berfungsi, dan repolarisasi ventrikel yang berkepanjangan, semuanya diperburuk oleh defisiensi hormon tiroid. Hal ini sesuai dengan hasil temuan Kandan *et al*, yang mendokumentasikan VT pada kasus hipotiroid. Dalam kasus ini juga berfokus pada ketidakstabilan elektrofisiologis yang disebabkan oleh kondisi hipotiroid, yang ditandai dengan gangguan repolarisasi dan afterdepolarisasi awal, sehingga membuat individu rentan terhadap aritmia ventrikel yang berpotensi mengancam.^{1,3,4,7}

Menariknya, meskipun mengalami kondisi hipotiroid, pasien tidak menunjukkan efusi perikardial atau miksedema, yang umumnya dikaitkan dengan defisiensi hormon tiroid kronis. Efusi perikardial pada hipotiroid biasanya disebabkan oleh peningkatan permeabilitas kapiler dan gangguan drainase limfatik, yang menyebabkan

akumulasi cairan di kantung perikardial. Dutta *et al*, menekankan bahwa gejala hipotiroid sangat bervariasi antar individu, dengan pasien tertentu terhindar dari komplikasi karena fungsi fisiologi dan adaptasi yang baik atau intervensi dini. Miksedema, merupakan komplikasi yang mengancam dan ditandai dengan akumulasi cairan jaringan yang meluas dan keterlibatan neurologis, biasanya terjadi pada kondisi hipotiroid yang tidak diobati dalam waktu lama, sering dipicu oleh infeksi atau stresor lainnya. Tidak adanya faktor pencetus, dikombinasikan dengan inisiasi levotiroksin yang tepat waktu, kemungkinan menjelaskan mengapa pasien dalam kasus ini tidak berkembang menjadi miksedema. Karena variabilitas dalam presentasi klinis, sangat penting untuk dapat melakukan penilaian dan manajemen individual pada pasien dengan hipotiroid.^{1,3,4,7,9,11}

Batas kadar TSH dan kadar hormon tiroid yang tepat, yang meningkatkan risiko aritmia dan memerlukan pengobatan masih belum jelas. Skrining EKG untuk pemanjangan interval QT dan pemantauan Holter dapat membantu meningkatkan stratifikasi risiko pada pasien dengan hipotiroid. Dalam kasus ini menunjukkan perlunya evaluasi dan pemeriksaan secara dini untuk disfungsi tiroid pada pasien yang menunjukkan perubahan interval QT yang tidak dapat dijelaskan atau kasus ventrikular aritmia dengan sebab yang tidak jelas. Diagnosis yang cepat dan pengobatan yang tepat dapat menyelamatkan nyawa pada pasien hipotiroid yang berisiko mengalami aritmia jantung yang mengancam nyawa. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan kelompok berisiko dengan lebih baik dan menentukan protokol pemantauan dan target tiroid yang optimal. Pemahaman yang lebih baik tentang patofisiologi aritmia pada kondisi hipotiroid dapat membantu menyempurnakan strategi pengobatan dan pencegahan.^{1,3,4,7,11}

KESIMPULAN

Kondisi hipotiroid dapat memicu VT yang dapat mengancam jiwa, pada pasien tanpa kelainan jantung yang jelas. Kasus ini menunjukkan potensi bahaya dari disfungsi tiroid terutama hipotiroid dalam menyebabkan timbulnya VT. Identifikasi dan pengobatan hipotiroid yang tepat waktu dapat mencegah kekambuhan aritmia dan memperbaiki fungsi jantung. Kasus ini juga menunjukkan bahwa pertimbangan evaluasi fungsi tiroid dalam setiap kasus aritmia ventrikel dengan sebab yang tidak jelas perlu untuk selalu dipertimbangkan.

Poin pembelajaran/*take home messages* :

- Kondisi hipotiroid sering menyebabkan bradiaritmia, tetapi juga dapat memicu VT
- Mekanisme VT pada hipotiroid melibatkan disregulasi saluran ion jantung, menyebabkan repolarisasi ventrikel yang berkepanjangan sehingga dapat memicu VT
- Dislipidemia, ciri umum hipotiroid, dapat memperburuk risiko aritmia dengan meningkatkan stres oksidatif dan mengganggu fungsi saluran ion jantung
- Pemanjangan interval QT yang tidak dapat dijelaskan, aritmia, atau perubahan EKG (terutama tanpa kelainan jantung yang jelas), harus segera dilakukan evaluasi dan skrining untuk disfungsi tiroid

DAFTAR PUSTAKA

1. Waddankeri SS, Kohir GV, Bijapur KJ, Yelsangikar GR, Patil V. Ventricular tachycardia unveiling severe undiagnosed hypothyroidism. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*. 2025;14(1):1-4. doi:10.1097/XCE.0000000000000324.
2. Ram N, Salik M. A Review of Arrhythmias in Endocrinology. *Bangladesh Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2023;2:123-33. doi:10.4103/bjem.bjem_17_23.
3. Ahmad M, Reddy S, Barkhane Z, Elmadi J, Kumar LS, Pugalenth LS. Hyperthyroidism and the Risk of Cardiac Arrhythmias: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(4):2-9. doi:10.7759/cureus.24378.
4. Lee B, Lee WF, Lim BL. Rare case of Torsades de Pointes in severe hypothyroidism: literature review and challenges in management. *International Journal of Emergency Medicine*. 2022;15(11):1-4. <https://doi.org/10.1186/s12245-022-00417-5>
5. Bogdan C, Ivan VM, Apostol A, Sandu OE, Maralescu FM, Lighezan DF. Hypothyroidism and Heart Rate Variability: Implications for Cardiac Autonomic Regulation. *Diagnostics*. 2024;14:1-10. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14121261>.
6. Pirga IA, Popescu ML, Ungureanu AL. Impact of untreated hypothyroidism on the cardiac conduction system: a case report and review of pathophysiology. *Romanian Journal of medical Practice*. 2024;19(1):79-83. doi:10.37897/RJMP.2024.1.13.
7. Marrakchi S, Kanoun F, Idriss S, Kammoun I, Kachboura S. Arrhythmia and thyroid dysfunction. *Herz Cardiovascular Diseases*. 2015;40:101-109. doi:10.1007/s00059-014-4123-0.
8. Ozcan EE, Dural M, Gorenek B. Tips for management of arrhythmias in endocrine disorders from an European Heart Rhythm Association position paper. *Anatol J Cardiol*. 2018;20:241-5. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2018.87260.
9. Gluvic Z, Obradovic M, Stewart AJ, Essack M, Pitt SJ, Samardzic V, et al. Levthyroxine Treatment and the Risk of Cardiac Arrhythmias—Focus on the Patient Submitted to Thyroid Surgery. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:1-12. doi:10.3389/fendo.2021.758043.
10. Ruocco JF, Gallego M, Yurre AR, Arrabal JZ, Echeazarra L, Alquiza A, et al. High Thyrotropin Is Critical for Cardiac Electrical Remodeling and Arrhythmia Vulnerability in Hypothyroidism. *Thyroid*. 2019;29(7):934-45. doi:10.1089/thy.2018.0709.
11. Esposito F, Liguori V, Maresca G, Cerrone A, Filippo OD, Trimarco B, et al. Subclinical Hypothyroidism A Reversible Cause of Complete Loss of Ventricular Lead Capture. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7(1):182-4. doi:10.1161/CIRCEP.113.001058.