

PROCEEDING BOOK

Jakarta Internal Medicine **2022**
in Daily Practice
02-04 DECEMBER 2022
HARRIS HOTEL & CONVENTIONS
KELAPA GADING, JAKARTA

Upgrading the Competence in Internal Medicine
Current and Future Challenge

**JAKARTA INTERNAL
MEDICINE IN DAILY
PRACTICE 2022**

**Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 28 Tahun 2014
Tentang Hak Cipta
Pasal 113**

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama **1 (satu) tahun** dan/atau pidana denda paling banyak **Rp100.000.000 (seratus juta rupiah)**.
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama **3 (tiga) tahun** dan/atau pidana denda paling banyak **Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)**.
3. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama **4 (empat) tahun** dan/atau pidana denda paling banyak **Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah)**.
4. Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama **10 (sepuluh) tahun** dan/atau pidana denda paling banyak **Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah)**.

BUKU PROSIDING

**JAKARTA INTERNAL MEDICINE IN
DAILY PRACTICE 2022**

*“Upgrading the Competence in Internal Medicine:
Current and Future Challenge”*

2-4 Desember 2022
Hotel Harris Kelapa Gading Jakarta

Penerbit:

PAPDI JAYA

Gedung Cimandiri Lt. 3, Jl. Cimandiri No. 1, Cikini,
Jakarta Pusat 10330

Telp. 021-31923499 / 0812-8872-3886

papdijaya@gmail.com, www.papdijaya.org

JAKARTA INTERNAL MEDICINE IN DAILY PRACTICE 2022

“Upgrading the Competence in Internal Medicine: Current and Future Challenge”

SUSUNAN PANITIA

- Pelindung : Dr. dr. Ika Prasetya Wijaya, SpPD, K-KV, FINASIM, FACP, FICA
Penasehat : dr. Muhadi, SpPD, K-KV, M.Epid, FINASIM
Dr. med. Benny Santosa, SpPD, K-EMD, FINASIM
- Ketua : Dr. dr. Gurmeet Singh, SpPD, K-P, FINASIM
Wakil Ketua : dr. Nikko Darnindro, SpPD, FINASIM
Sekretaris : dr. Ika Fitriana, SpPD, K-Ger
Bendahara : dr. Hayatun Nufus, SpPD, K-HOM, FINASIM

Sie Ilmiah & Dana

- Ketua : Dr. dr. Wismandari Wisnu, SpPD, K-EMD, FINASIM
Anggota : dr. Herikurniawan, SpPD, K-P, FINASIM
dr. Suzy Maria, SpPD, K-AI
dr. Elizabeth Yasmine Wardoyo, SpPD, K-GH, FINASIM
dr. Saut Horas Hatoguan Nababan, PhD, SpPD, K-GEH, FINASIM
dr. Robert Sinto, SpPD, K-PTI, FINASIM
dr. Susie Setyowati, SpPD, K-EMD, FINASIM
dr. R.M. Suryo Anggoro Kusumo Wibowo, SpPD, K-R, FINASIM
dr. Martha Iskandar, SpPD, K-HOM, FINASIM
dr. Rahmah Safitri Meutia, SpPD, K-Ger, FINASIM
dr. Dede Moeswir, SpPD, K-KV, FINASIM, FAPSC, FSCAI
dr. Rabbinu Rangga Pribadi, SpPD, K-GEH
dr. Edward Faisal, SpPD

Sie Pelaksana Acara, Publikasi dan Pameran:

- Ketua : dr. Indra Marki, SpPD, K-GEH, FINASIM
dr. Agasjtya Wisjnu Wardhana, SpPD, K-GEH, FINASIM
dr. Ryan Herardi, SpPD, FINASIM
dr. Bhanu, BMedSc, SpPD, FINASIM
dr. Muhammad Alkaff, SpPD
dr. Jerry Eddy Putra Boer, SpPD
dr. Stefanus Satrio Ranty, SpPD
dr. Adeputri Tanesha Idhayu, SpPD, FINASIM
dr. Deka Larasati, M.Biomed, SpPD, K-GEH

Koordinator Komisariat:

Pusat : dr. Arlyando H. Saragih, SpPD, K-GEH, FINASIM
Selatan : dr. Femmy Nurul Akbar, SpPD, K-GEH, FINASIM
Barat : dr. Duddy Mulyawan Djajadisastra, SpPD, K-GEH, FINASIM
Timur : dr. R.R. Rahayu, SpPD, FINASIM
Utara : dr. Titos Ahimsa, SpPD, K-GEH, FINASIM

Editor:

dr. Robert Sinto, SpPD, K-PTI, FINASIM
dr. Elizabeth Yasmine Wardoyo, SpPD, K-GH, FINASIM
dr. Edward Faisal, SpPD

Ukuran :

xviii + 453 hlm, Uk: 15,5 cm x 23 cm

ISBN xxx-xxx-xxx-xxx-x

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Penerbit:**PAPDI JAYA**

Gedung Cimandiri Lt. 3, Jl. Cimandiri No. 1, Cikini,
Jakarta Pusat 10330

Telp. 021-31923499 / 0812-8872-3886

papdijaya@gmail.com, www.papdijaya.org

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang berkat rahmat dan karunia-Nya, buku prosiding simposium ***“Jakarta Internal Medicine in Daily Practice” (JIM DACE)*** ini dapat selesai disusun.

Dengan semakin meningkatnya tuntutan dan tantangan peningkatan standar pelayanan kedokteran khususnya di bidang ilmu penyakit dalam diharapkan simposium ***“Jakarta Internal Medicine in Daily Practice” (JIM DACE)*** yang diselenggarakan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia Cabang Jakarta Raya (PAPDI JAYA) mampu menjawab tantangan tersebut dengan menekankan pada pendalaman ilmu penyakit dalam dan penerapan ilmu tersebut pada prakteknya sehari-hari.

Buku prosiding ini tidak hanya menyampaikan materi ilmiah simposium tetapi juga materi workshop yang juga merupakan bagian dari kegiatan ilmiah ***“Jakarta Internal Medicine in Daily Practice” (JIM DACE)*** yang meliputi topik-topik dibidang ilmu penyakit dalam diantaranya Kardiologi, Pulmonologi, Gastroentero-Hepatologi, Penyakit Tropik Infeksi, Alergi-Imunologi, Hematologi Onkologi Medik, Reumatologi, Endokrin Metabolik dan Diabetes, Ginjal Hipertensi, Psikosomatik dan Paliatif, dan Geriatri. Kami mengucapkan banyak terima kasih kepada para pembicara yang telah menyusun materinya dalam buku ini.

Sesuai dengan tema JIM DACE 2022 ini, ***“Upgrading the Competence in Internal Medicine: Current & Future Challenges”***, kami berharap semoga materi dalam buku ini dapat memberikan panduan dan meningkatkan kualitas, dan peran dokter sebagai ujung tombak pelayanan kesehatan dan peran dokter spesialis sebagai pendukung utama dalam menangani kasus-kasus penyakit dalam pada praktik sehari-hari di lapangan. Semoga buku ini bermanfaat bagi para Sejawat dalam upaya memberikan pelayanan terbaik kepada masyarakat.

Salam Sejawat

Jakarta, Desember 2022

Tim Editor

DAFTAR KONTRIBUTOR

Dr. dr. Alvina Widhani, SpPD, K-AI

Divisi Alergi Imunologi Klinik

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta/Rumah Sakit UI

Dr. med. Benny Santosa, SpPD, K-EMD, FINASIM

Subbagian Endokrinologi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

Rumah Sakit Gading Pluit, Jakarta

dr. Birry Karim, SpPD, K-KV, FINASIM

Divisi Kardiologi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Prof. Dr. dr. C. Martin Rumende, SpPD, K-P, FINASIM

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

dr. Ceva Wicaksono Pitoyo, SpPD, K-P, FINASIM, KIC

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. Chrispian Oktafbipian Mamudi, SpPD, K-P, FINASIM

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

Universitas Kristen Krida Wacana, Jakarta

dr. Dede Moeswir, SpPD, K-KV, FINASIM, FAPSC, FSCAI

Divisi Kardiovaskular

FK UIN Syarif Hidayatullah-RS Pendidikan Haji Jakarta

Prof. Dr. dr. Dwiana Ocviyanti, SpOG(K), MPH

Divisi Obstetri dan Ginekologi Sosial

Departemen Obsteri dan Ginekologi

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. R.R. Dyah Purnamasari, SpPD, K-EMD, FINASIM

Divisi Metabolik Endokrin dan Diabetes

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

dr. Edy Rizal Wahyudi, SpPD, K-Ger, FINASIM

Divisi Geriatri

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. Eka Ginanjar, SpPD, K-KV, FINASIM, FACP, FICA, MARS

Divisi Kardiologi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. Em Yunir, SpPD, K-EMD, FINASIM

Divisi Metabolik Endokrin

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

dr. Fatira Ratri Audita,

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. Gurmeet Singh, SpPD, K-P, FINASIM

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Dr. dr. Hamzah Shatri, SpPD, K-Psi, FINASIM, M.Epid

Divisi Psikosomatik dan Paliatif

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Dr. dr. Ikhwan Rinaldi, SpPD, K-HOM, M.Epid, MPd.Ked, FINASIM,

FACP

Divisi Hematologi Onkologi Medik

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

dr. Irwan Idris, SpPK

Bagian Laboratorium dan Bank Darah

Rumah Sakit Pantai Indah Kapuk Jakarta

Dr. dr. Juferdy Kurniawan, SpPD, K-GEH, FINASIM

Divisi Hepatobilier

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

Dr. dr. Maruhum Bonar Hasiholan Marbun, SpPD, K-GH, FINASIM

Divisi Ginjal Hipertensi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta

dr. Pringgodigdo Nugroho, SpPD, K-GH, FINASIM

Divisi Ginjal Hipertensi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. Robet Sinto, SpPD, K-PTI, FINASIM

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. Rudi Putranto, SpPD, K-Psi, FINASIM, MPH

Divisi Psikosomatik dan Paliatif

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	ix
DAFTAR KONTRIBUTOR.....	xi
DAFTAR ISI	xv

SIMPOSIUM

OPTIMAL USE OF FLUOROQUINOLONE IN SEVERE PNEUMONIA.	1
PERAN ANTIKOAGULAN PADA PASIEN NSTEMI.....	19
MANAKAH ANTIKOAGULAN ORAL YANG MEMBERIKAN TATALAKSANA LEBIH BAIK PADA TROMBOEMBOLI VENA.....	39
TANTANGAN DALAM TATALAKSANA PROGRESSIVE FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASE.....	49
GUT-LUNG AXIS: FROM CLINICAL STRATEGIES TO REAL WORLD PRACTICES	67
HOW LONG SHOULD WE GO FOR TREATING DYSLIPIDEMIA IN CHRONIC CORONARY SYNDROME PATIENTS?.....	83
THE ROLE OF SGLT2 INHIBITOR IN NON-DIABETIC KIDNEY DISEASE	109
THE ROLE OF LONG-ACTING BENZODIAZEPINE FOR INSOMNIA	119
PENTINGNYA IGRA UNTUK PENAPISAN TUBERKULOSIS SEBELUM TERAPI TERTENTU	147
STARTING BASAL INSULIN IN NEW DECADE	175
PENGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIK DAN DEFINITIF RASIONAL PADA ERA INFEKSI OLEH ORGANISME MULTI DRUG RESISTANT	185
RATIONALE FOR THE USE OF FDC SGLT2I/DPP4I IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES	214

WORKSHOP

COMPREHENSIVE APPROACH IN MULTIMORBIDITY PATIENTS FOCUS ON PROTEIN & HYDROXYTYROZOL	230
ATRIAL DAN VENTRICULAR ARRHYTMIA.....	258
MESH NEBULIZER THERAPY	268
DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA GANGGUAN ASAM BASA.....	294
HOW TO SCREEN AND DIAGNOSE DIABETIC FOOT IN CLINICAL PRACTICE	310
PREPARATION SHIFTING PALLIATIVE CARE : FROM HOSPITAL TO HOME	322
PERDARAHAN VARISES SALURAN CERNA BAGIAN ATAS	336
HORMONAL AND HAEMODYNAMIC CHANGES IN PREGNANCY	364
DIABETES IN PREGNANCY	388
LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK PADA KEHAMILAN	400
HEART DISEASES IN PREGNANCY	426
PEMERIKSAAN LABORATORIUM PADA INFEKSI H. PYLORI	446

SIMPOSIUM

OPTIMAL USE OF FLUOROQUINOLONE IN SEVERE PNEUMONIA

Gurmeet Singh

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

Pneumonia

Pneumonia didefinisikan sebagai infeksi di parenkim paru, terutama di rongga alveolar. Infeksi pada rongga ini menyebabkan pengisian oleh sel inflamasi dan sekresi, yang menyebabkan gangguan pertukaran gas. Pneumonia komunitas/*community-acquired pneumonia* (CAP) merupakan tipe pneumonia paling umum, diikuti pneumonia nosokomial/*hospital-acquired pneumonia* (HAP) dan pneumonia terkait ventilasi/*ventilator-associated pneumonia* (VAP)¹

Terdapat sekitar 2,7 juta kematian di dunia yang disebabkan oleh infeksi respirasi di 2015. Pada tahun berikutnya, infeksi saluran napas bawah merupakan penyebab utama kematian urutan ke-3 (3 juta kematian) setelah penyakit jantung iskemik dan stroke (15,2 juta kematian)². Sebuah studi di Indonesia menemukan bahwa kematian 30-hari untuk pneumonia komunitas yaitu 37%, dengan tingkat kematian lebih tinggi pada pasien pria (43.1%) dibandingkan pasien wanita (30.6%)³

Klasifikasi⁴

Tabel 1 Klasifikasi Pneumonia

Pneumonia	Definisi
Pneumonia komunitas (CAP)	<ul style="list-style-type: none">• Pneumonia yang didapat di luar fasilitas kesehatan• Pneumonia komunitas berat merupakan pneumonia komunitas yang memerlukan perawatan kritis dan umumnya menyebabkan tingkat kematian yang lebih tinggi
Pneumonia nosokomial (HAP)	Pneumonia yang didapat dalam rentang waktu 48 jam atau lebih setelah masuk perawatan rumah sakit
<i>Ventilator-associated Pneumonia (VAP)</i>	<ul style="list-style-type: none">• Pneumonia yang terjadi 48-72 jam setelah intubasi endotrakeal• VAP onset lama: VAP yang terjadi 4 hari setelah intubasi, lebih mungkin disebabkan oleh bakteri <i>multi-drug resistant (MDR)</i>
<i>Health-care associated pneumonia (HCAP)</i>	Panduan terbaru merekomendasikan penghapusan HCAP dari istilah medis. Pada awalnya, HCAP dikembangkan untuk

	<p>mengidentifikasi pasien dengan faktor risiko infeksi resistensi obat untuk mencegah pemberian antibiotik empiris yang tidak tepat. Namun mengikuti panduan tersebut menyebabkan banyaknya pemberian antibiotik spektrum luas tanpa meningkatnya isolasi organisme resisten obat</p>
--	--

Diagnosis⁵

- Selain manifestasi klinis, infiltrat yang ditemukan pada radiograf toraks atau metode radiologi lain dengan atau tanpa data mikrobiologi, dibutuhkan untuk diagnosis pneumonia.
- Pasien CAP harus diidentifikasi untuk pathogen spesifik yang akan merubah tatalaksana standar secara signifikan.
- Untuk pasien CAP rawat jalan, pemeriksaan diagnostik rutin untuk identifikasi etiologi tidak wajib dilakukan.
- Untuk pasien rawat inap, disarankan untuk dilakukan pengambilan sampel darah dan sputum sebelum tatalaksana.
- Pengambilan sampel pewarnaan Gram dan kultur sputum dilakukan hanya jika kualitas spesimen baik dan kualitas selama pengambilan, transport, dan proses dapat terjaga.
- Pada CAP berat, setidaknya harus dilakukan pengambilan sampel darah untuk kultur, pemeriksaan antigen urin untuk

Legionella pneumophila dan *Streptococcus pneumoniae*, dan sampel sputum untuk kultur. Pada pasien yang terintubasi, sampel dari aspirasi endotrakeal harus dilakukan.

Sistem skoring⁶

Dikarenakan CAP merupakan penyakit dengan prevalensi tinggi, maka sistem skoring yang baik diperlukan untuk penilaian derajat keparahan, stratifikasi risiko, prediksi *outcome*, dan tatalaksana yang tepat. Skoring *Pneumonia Severity Index* (PSI) menilai risiko kematian dengan algoritme dua langkah, sementara skor CURB65 menilai risiko mortalitas pada pasien rawat inap

Tabel 2 Sistem skoring Pneumonia Severity Index

Parameter	Poin	Parameter	Poin
Usia		Suhu <35 ⁰ C atau ≥40 ⁰ C	15
Pria	Tahun	HR ≥125 x/m	10
Wanita	Tahun-10	Temuan laboratorium	
Rumah perawatan	10	BUN ≥30 mg/dL	20
Komorbid		Na <130 mmol/L	20
Penyakit neoplastik	30	Glukosa ≥250 mg/dL	10
Penyakit hati kronis	20	Htc <30%	10
Gagal jantung kongestif	10	Oksigenasi	
ASHD/CVD	10	pH <7.35	30
Gagal ginjal	10	SpO2 <90%	10

Tanda vital		PaO ₂ <60 mmHg	10
Gangguan mental	20	Radiologi	
RR ≥30 x/m	20	Cairan pleura	10
TD sistolik <90 mmHg	20		

Pembagian kelas untuk skor ini yaitu:

- Kelas I: usia <50 tahun, tanpa komorbid, dan tanpa kelainan tanda vital (0.1% mortalitas)
- Kelas II: <70 poin (0.6% mortalitas)
- Kelas III: 71-90 poin (0.9% mortalitas)
- Kelas IV: 91-130 poin (9.3% mortalitas)
- Kelas V: >130 poin (27% mortalitas)

Tabel 3 Sistem Skoring CURB-65

Skor CURB-65
<p>Fitur prognostik</p> <p><i>Confusion-abbreviated mental test score</i> ≤8, atau disorientasi pada orang, tempat, atau waktu</p> <p>Urea darah >7 mmol/L</p> <p>Laju napas ≥30 bpm</p> <p>Tekanan darah: sistolik <90 mmHg atau diastolic ≤60 mmHg</p> <p>Usia ≥65 tahun</p>
Startifikasi risiko (setiap fitur prognostic bernilai 1 poin)

0-1: risiko rendah, pasien dapat dirawat jalan (<3% risiko mortalitas)

2 : risiko sedang, kemungkinan tinggi memerlukan rawat inap (3-15% risiko mortalitas)

3-5: risiko tinggi, rawat sebagai CAP berat/ICU (>15% risiko mortalitas)

Pneumonia komunitas berat

Berdasarkan panduan ATS/IDSA, seseorang dikatakan menderita pneumonia komunitas berat jika memenuhi 1 kriteria mayor atau 3 atau lebih kriteria minor di bawah⁵

Tabel 4 Kriteria pneumonia komunitas berat berdasarkan ATS/IDSA

Kriteria Minor
Laju napas 30x/menit
Rasio PaO ₂ /FiO ₂ <250
Kebingungan/disorientasi
Uremia (kadar BUN >20 mg/dl)
Leukopenia (<4000 sel/mul)
Trombositopenia (<100000/mul) (<36 C)
Hipotensi (memerlukan resusitasi cairan yang agresif)
Kriteria mayor
Syok sepsis (memerlukan vasopressor)
Gagal napas yang membutuhkan ventilasi mekanik

Tatalaksana pneumonia bergantung pada mikroorganisme penyebab pneumonia dan juga keadaan umum pasien. *Streptococcus pneumoniae* merupakan etiologi pneumonia yang paling umum yang terkait dengan tingkat kematian yang tinggi. Pilihan terapi empiris untuk pneumonia menjadi semakin terbatas karena banyaknya resistensi terhadap Penisilin dosis tinggi dan *S. pneumoniae* yang resisten terhadap obat. Antibiotik dengan spektrum luas seperti Fluorokuinolon dapat digunakan sebagai pilihan untuk mengatasi infeksi dari berbagai patogen, termasuk *S. pneumoniae* yang resisten obat. Tingkat resistensi terhadap Fluorokuinolon di sebagian besar negara belum tinggi (\pm 3%). Berdasarkan hal tersebut, Fluorokuinolon mulai dipertimbangkan sebagai pilihan utama atau alternatif untuk pneumonia⁷

Pemberian Obat

Pemberian obat untuk pasien dengan pneumonia komunitas dijelaskan dalam tabel berikut⁵

Tabel 5 Pilihan obat pada beberapa kondisi pneumonia komunitas

Kondisi	Pengobatan
Sebelumnya sehat dan tanpa faktor risiko untuk <i>S. Pneumonia</i> resisten obat	Makrolid (Azitromisin, Klaritromisin atau Eritromisin)
Komorbid (penyakit	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorokuinolon (Moksifloksasin

<p>jantung, paru, ginjal, atau liver kronis, diabetes mellitus, keganasan, imunosupresi)</p>	<p>atau Levofloksasin 750 mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-laktam dengan makrolid • Amoksisilin dosis tinggi (1 gram 3 kali sehari) atau Amoksisilin-klavulanat (2 gram 2 kali sehari)
<p>Rawat inap, non-ICU</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorokuinolon • β-laktam dengan makrolid
<p>Rawat inap, ICU</p>	<ul style="list-style-type: none"> • β-laktam (Cefotaksim, Ceftriakson, atau Ampisilin-sulbaktam) dengan Azitromisin atau fluorokuinolon • Untuk infeksi Pseudomonas, berikan β-laktam anti-pneumokokal, anti-pseudomonal (Piperasilin-tazobactam, Cefepim, Imipenem, atau Meropenem) dengan Siprofloksasin atau levofloksasin (750 mg) atau β-laktam di atas dengan Aminoglikosid dan Azitromisin atau β-laktam di atas dengan Aminoglikosid dan Fluorokuinolon anti-pneumokokal

	<ul style="list-style-type: none">• Untuk infeksi Staphylococcus aureus, resisten metisilin (MRSA), tambahkan Vankomisin atau Linezolid
--	---

Untuk pengobatan pneumonia nosokomial, beberapa hal berikut harus diperhatikan:

- Pada pengobatan empiris, berikan antibiotik dengan aktivitas terhadap S. aureus.
- Untuk pengobatan empiris pada pasien yang memiliki risiko MRSA atau risiko tinggi mortalitas, berikan antibiotik dengan aktivitas terhadap MRSA.
- Untuk pasien yang memerlukan pengobatan empiris MRSA, berikan Vankomisin atau Linezolid.
- Untuk pengobatan empiris tanpa risiko MRSA dan/atau mortalitas, berikan antibiotik dengan aktivitas terhadap S. aureus sensitive metisilin (MSSA), seperti Piperasilin-tazobaktam, Cefepim, Levofloksasin, Imipenem, atau Meropenem).
- Untuk pengobatan empiris dengan faktor risiko yang meningkatkan kemungkinan infeksi Pseudomonas atau infeksi gram-negatif lainnya atau memiliki risiko tinggi mortalitas, berikan antibiotik dari dua kelas berbeda dengan aktivitas terhadap P. aeruginosa.

- Untuk pengobatan empiris, jangan berikan Aminoglikosid sebagai agen anti-pseudomonal tunggal.⁸

Pada VAP, panduan pengobatan yang diikuti sebagai berikut:

- Pada pasien suspek VAP, berikan antibiotik yang dapat melawan *S. aureus*, *P. aeruginosa*, dan basili gram-negatif lainnya pada semua regimen empiris.
- Libatkan agen yang aktif terhadap MRSA pada pengobatan empiris suspek VAP pada pasien dengan factor risiko resisten antimicrobial, pasien yang diobati di mana >10-20% isolate *S. aureus* resisten metisilin, dan pasien yang diobati di tempat di mana prevalensi MRSA tidak diketahui.
- Jika dibutuhkan pengobatan empiris MRSA, berikan Vankomisin atau Linezolid.
- Jika pengobatan empiris yang melibatkan pengobatan MSSA dibutuhkan, berikan regimen yang melibatkan Piperasilin-tazobaktam, Cefepim, Levofloksasin, Imipenem, atau Meropenem.
- Berikan antibiotik anti-pseudomonal dari dua kelas berbeda untuk pengobatan empiris suspek VAP dengan risiko resistensi, pasien yang diobati di mana >10% isolate gram-negatif resisten terhadap agen monoterapi, dan pasien ICU di mana tingkat kerentanan antimikrobia tidak diketahui.
- Berikan satu antibiotik yang aktif terhadap *P. aeruginosa* untuk suspek VAP tanpa risiko resisten Antimikrobia yang dirawat di

ICU di mana <10% isolate gram-negatif resisten terhadap agen monoterapi.

- Pada pasien suspek VAP, hindari pemberian Aminoglikosid dan Kolistin jika agen dengan aktivitas terhadap gram-negatif tidak tersedia.⁸

Peralihan Obat IV ke Oral

Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa peralihan obat IV ke oral dapat dilakukan jika kondisi umum pasien sudah menunjukkan perbaikan, yang ditentukan dengan kriteria klinis (penurunan nilai skor CURB-65 dan PSI) dan umumnya dilakukan pada hari ke-3 perawatan. Namun begitu, keputusan peralihan terapi tetap dikembalikan kepada dokter yang merawat pasien⁹

Fluorokuinolon

Fluorokuinolon merupakan agen antibakteri spektrum luas yang bekerja dengan cara inhibisi tipe II DNA topoisomerase (yang dibutuhkan untuk sintesis mRNA bakteri/transkripsi dan replikasi DNA). Agen ini memiliki aktivitas terhadap berbagai organisme Gram positif dan Gram negatif seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Neisseria meningitidis*. Fluorokuinolon umum digunakan untuk mengobati berbagai infeksi seperti gastroenteritis, infeksi sendi dan tulang, penyakit radang panggul, infeksi uretra

dan ginekologi, dan beberapa infeksi pernapasan seperti bronkitis dan pneumonia. Efek samping yang umum timbul dari obat ini yaitu gangguan pencernaan, nyeri kepala, dan ruam kulit¹⁰

Beberapa fluorokuinolon dikatakan terkait dengan efek samping jantung seperti pemanjangan gelombang QT dan torsades de pointes pada EKG dan juga aritmia. Studi-studi sebelumnya menyatakan bahwa beberapa fluorokuinolon seperti Moksifloksasin, Siprofloksasin, Levofloksasin, dan Gatifloksasin meningkatkan risiko untuk terjadinya aritmia berat, dengan Moksifloksasin yang memiliki potensi paling tinggi untuk meningkatkan risiko kejadian artemia^{11,12}

Fluorokuinolon pada Pneumonia Komunitas

Sebuah studi oleh Kuzman dkk menilai efektivitas dan keamanan Moksifloksasin untuk pasien pneumonia komunitas yang dirawat di rumah sakit. Studi observasional prospektif ini melibatkan 12 negara dan 2733 pasien. Moksifloksasin diberikan sebanyak 400 mg, sekali sehari selama 10 hari. Ditemukan bahwa Moksifloksasin memiliki efektivitas yang tinggi, di mana 96.7% pasien mengalami perbaikan dan 93.2% pasien sembuh selama studi dilakukan. Derajat beratnya penyakit juga menurun dari sedang-berat ke ringan-tidak ada infeksi. Terdapat sebanyak 4.9% pasien yang mengalami kejadian ikutan terkait pengobatan. Studi ini menyimpulkan bahwa Moksifloksasin dapat digunakan sebagai

terapi utama pasien pneumonia komunitas yang dirawat di rumah sakit¹³

Sebuah studi multinasional oleh Lode dkk menilai efektivitas Moksifloksasin IV/PO pada pasien yang dirawat karena pneumonia komunitas berat. Pasien diberikan Moksifloksasin 400 mg IV/PO selama 7-14 hari 2 kali sehari, atau Amoksisilin Klavulanat IV/PO 1200/625 mg 3 kali sehari + Klaritromisin 500 mg 2 kali sehari. Pada pusat studi lain, pasien diberikan Moksifloksasin 400 mg IV/PO 2 kali sehari selama 7-14 hari, Alatrofloksasin/Trovafloksasin 200 mg IV/PO 2 kali sehari atau Levofloksasin 500 mg IV/PO 2 kali sehari. Didapatkan *clinical success rate* pada kelompok Moksifloksasin sebesar 88% dan pada kelompok pembanding sebesar 83%. Peralihan terapi IV ke PO dilakukan pada hari ke-5 pada 73% pasien kelompok Moksifloksasin dan 60% pasien pada kelompok pembanding ($p < 0.01$). Angka mortalitas pada kelompok Moksifloksasin sebesar 6% dan pada kelompok pembanding sebesar 10%. Disimpulkan bahwa Moksifloksasin 400 mg IV/PO merupakan pilihan terapi yang aman dan efektif untuk diberikan pada pasien dalam perawatan karena pneumonia komunitas berat¹⁴

Fluorokuinolon pada Pneumonia Nosokomial

Moksifloksasin

Hoffken dkk melakukan sebuah studi yang membandingkan efektivitas dan keamanan Moksifloksasin 400 mg IV sekali sehari

diikuti Moksifloksasin oral 400 mg sekali sehari dan Ceftriakson 2 gram IV sekali sehari diikuti oleh Sefuroksim oral 500 mg dua kali sehari pada pasien pneumonia nosokomial. Peneliti menilai respon klinis 7-10 hari paska pengobatan 7-14 hari. Dari 161 pasien yang dilibatkan, respon klinis yang baik didapat sebanyak 87% pada pasien yang diberikan Moksifloksasin dan 83% pada pembandingnya (95% CI (-9.77-15.96%). Kedua pengobatan aman dan dapat ditoleransi dengan baik¹⁵

Siprofloksasin

Sebuah studi dilakukan oleh Okimoto dkk untuk menilai efek Siprofloksasin IV pada pasien dengan pneumonia nosokomial yang belum mendapatkan pengobatan sebelumnya. Siprofloksasin 300 mg IV diberikan sebanyak 2 kali selama 3-14 hari. Luaran yang dinilai dalam studi ini yaitu efek klinis, efek bakteriologis, dan efek samping. Ditemukan bahwa Siprofloksasin efektif pada 21 dari 32 pasien, dengan tingkat efektivitas 65,6%. Untuk efek bakteriologis, ditemukan eradikasi pada 4 dari 5 *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (MRSA), 2 dari 3 *Klebsiella pneumoniae*, 1 dari 2 *Streptococcus pneumoniae*, 1 dari 2 *Streptococcus agalactiae*, 1 dari 2 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 dari 2 *Serratia marcescens*, dan 1 strain *Kelbsiella oxytoca*, dengan tingkat eradikasi 42.3%. Efek samping didapatkan pada 11 dari 32 pasien (34,45%), namun semuanya bersifat ringan. Peneliti menyimpulkan bahwa

Siprofloksasin IV dapat menjadi pilihan terapi pertama pada pasien pneumonia nosokomial¹⁶

Daftar Pustaka

1. Morgan A, Glossop A. Severe community-acquired pneumonia. *BJA Edu.* 2016; 16(5): 167-72
2. Global Health Estimates 2016: deaths by Cause, Age, Sex, by Country, and by Region. 2000-2016. World Health Organization. 2018.
3. Buharman BF. Validasi C-reactive protein dan CURB-65 pada Awal Perawatan Pasien Pneumonia Komunitas sebagai Prediktor Mortalitas 30 Hari. Jakarta: Universitas Indonesia. 2018.
4. Burnham JP, Kollef MH. CAP, HCAP, HAP, VAP. *Chest.* 2017; 152(5): 909-10
5. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Inf Dis.* 2007; 44: 27-72
6. Alici IO, Capan N, Erturk A, Canbakan S. Comparison of Severity Scoring Systems in Community-Acquired Pneumonia. *Eurasian J Pulmonol.* 2015; 17: 15-21

7. Low DE. Fluoroquinolones for Treatment of Community-Acquired Pneumonia and Tuberculosis: Putting the Risk of Resistance into Perspective. *CID*. 2009; 48: 1361-3
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *CID*. 2016; 6(63): 61-111
9. Engel MF, Postma DF, Hulscher MEJL, Berkhout FT, Emmelot-Vonk MH, Sankatsing S, et al. Barriers to an early switch from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalized patients with CAP. *Eur Respir J*. 2013; 41: 123-30
10. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; 2012
11. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Abbasi M, Muszkat M, et al. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systemic Review, meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug Saf*. 2019; 42(4): 529-38
12. Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R, et al. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias. A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96(44): e8273

13. Kuzman I, Bezlepko A, Topuzovska IK, Rokusz L, Iudina L, Marschall HP, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in community acquired pneumonia: a prospective, multicenter, observational study (CAPRIVI). *BMC Pulm Med*. 2014; 14 (105): 1-14
14. Lode H, Grossman C, Choudri S, Haverstock D, McGivern J, Herman-Gnjidic Z, et al. Sequential IV/PO moxifloxacin treatment of patients with severe community-acquired pneumonia. *Resp med*. 2003; 97: 1134-42
15. Hoffken G, Barth J, Rubinstein E, Beckmann H. A Randomized Study of Sequential Intravenous/Oral Moxifloxacin in Comparison to Sequential Intravenous Ceftriaxone/Oral Cefuroxime Axetil in Patients with Hospital-Acquired Pneumonia. *Infection*. 2007; 35: 414-20
16. Okimoto N, Yamato K, Honda Y, Kurihara T, Osaki K, Asaoka N, et al. Clinical effect of intravenous ciprofloxacin on hospital-acquired pneumonia. *J Infect Chemother*. 2005; 11(1): 52-4

PERAN ANTIKOAGULAN PADA PASIEN NSTEMI

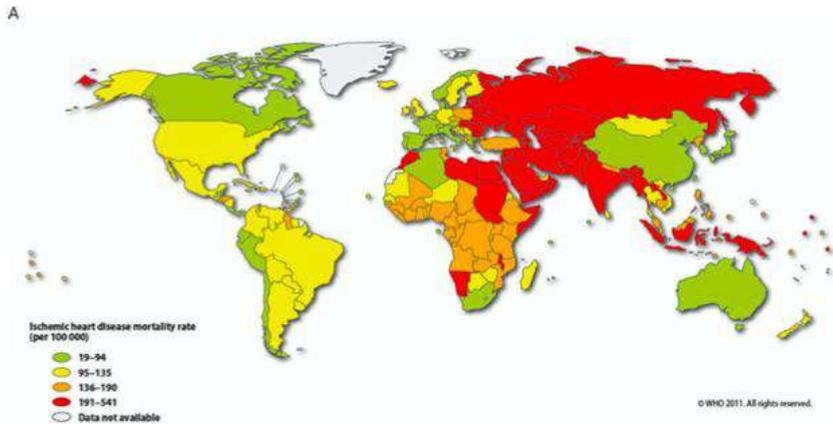
Dede Moeswir

Kardiovaskular

FK UIN Syarif Hidayatullah-RS Pendidikan Haji Jakarta

Pendahuluan

Sindroma Koroner Akut (SKA) merupakan suatu penyakit yang ditandai rasa nyeri, tekanan, sesak dan terbakar di area dada. Hal tersebut dapat disebabkan oleh infark miokard akut (IMA) yang didefinisikan sebagai kondisi iskemia akut yang menyebabkan nekrosis kardiomyosit. Kondisi IMA diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu IMA dengan ST elevasi (STEMI) dan tanpa ST elevasi (NSTEMI). *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa Indonesia merupakan salah satu negara dengan angka mortalitas akibat penyakit jantung iskemik yang mencapai 191-541 kematian per 100.000 penduduk (Gambar 1.1). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa sekitar 70% pasien dengan penyakit jantung iskemik merupakan pasien dengan NSTEMI yang biasanya memiliki komorbiditas lebih banyak dibandingkan pasien STEMI.^{1,2}



Gambar 1.1 Peta angka mortalitas akibat penyakit jantung iskemik global¹

Penatalaksanaan NSTEMI, walaupun tidak disertai fibrilasi atrium, meliputi pemberian antikoagulan, baik sebagai terapi sebelum masuk rumah sakit dan terapi peri-prosedur IKP Primer. Terapi antikoagulan berperan penting dalam menghambat kaskade trombotik yang sedang berlangsung dan mereduksi risiko komplikasi tindakan IKP Primer.³⁻⁵

Beberapa penelitian sudah melakukan uji coba klinis besar terkait keamanan dan efektivitas terapi antikoagulan, meliputi *unfractionated heparin* (UFH), enoxaparin, fondaparinux dan bivalirudin dalam menurunkan angka mortalitas akibat penyakit kardiovaskular. Pemberian terapi antikoagulan harus dapat menyeimbangkan antara risiko iskemia dan kejadian perdarahan. Pada *European Society of Cardiology* (ESC) 2020, pemberian antikoagulan, baik UFH maupun fondaparinux sudah menjadi

rekomendasi kelas I dan sudah berdasarkan bukti ilmiah dengan peringkat tertinggi. Begitu pula pada rekomendasi pemberian enoxaparin yang merupakan salah satu rekomendasi kelas IIa, saat ini sudah berdasarkan bukti ilmiah dengan peringkat tertinggi. Namun, rekomendasi penggunaan bivalirudin menurun menjadi IIb berdasarkan bukti ilmiah terbaru.⁵⁻⁸ Oleh karena itu, peran antikoagulan pada pasien dengan NSTEMI penting untuk dibahas.

Definisi dan Diagnosis NSTEMI

SKA merupakan penyakit yang ditandai rasa nyeri, tekanan, sesak dan terbakar di area dada. Hal tersebut disebabkan oleh IMA yang didefinisikan sebagai kondisi iskemia akut yang menyebabkan nekrosis kardiomyosit. Kondisi infark miokard akut diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu STEMI dan NSTEMI (Tabel 1.1).⁹⁻¹¹

Tabel 1.1. Klasifikasi IMA⁵

Definisi	Hasil EKG
STEMI	ST elevasi persisten selama lebih dari 20 menit
NSTEMI	ST elevasi tidak persisten, ST depresi persisten atau tidak persisten, inversi, gelombang T datar, gelombang T pseudonormal atau EKG normal

Diagnosis NSTEMI dapat ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang. Seluruh rangkaian

asesmen pasien dengan gejala SKA juga diperlukan untuk menyingkirkan diagnosis banding (Gambar 1.2).^{2,5,10}

Tabel 1.2 Anamnesis pasien dengan gejala SKA⁵

Keluhan utama	Keluhan penyerta	Faktor risiko
Nyeri dada dengan durasi ≥ 10 menit, nyeri seperti ditekan benda berat yang biasanya muncul saat istirahat maupun aktivitas ringan di area retrosternal. Nyeri dapat menjalar atau dimulai dari area lain, seperti lengan atas, leher, rahang, maupun epigastrium.	Berkeringat, sesak napas, mual, muntah, nyeri perut, atau pingsan.	Usia lanjut, laki-laki, riwayat SKA pada keluarga, riwayat penyakit pembuluh darah perifer, diabetes mellitus (DM), gangguan ginjal, riwayat infark miokard dan revaskularisasi koroner sebelumnya.

Pasien NSTEMI biasanya memiliki hasil pemeriksaan fisik dalam batas normal, sehingga pemeriksaan fisik dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis banding NSTEMI (Tabel 1.3).^{5,11,12}

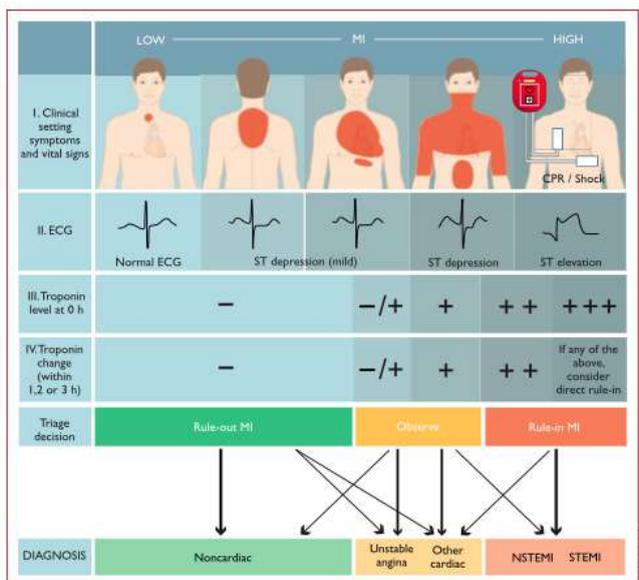
Tabel 1.3 Temuan pemeriksaan fisik dan kemungkinan diagnosis banding NSTEMI⁵

Pemeriksaan fisik	Diagnosis Banding
Nyeri bertambah saat palpasi area nyeri	Penyakit muskuloskeletal
Inflamasi disertai massa abdomen yang berdenyut	Aneurisma aorta abdominal
Nyeri punggung, volume nadi tidak seimbang, perbedaan tekanan darah sistolik tangan kiri dan kanan ≥ 15 mm Hg atau bising jantung	Diseksi aorta
Bunyi friksi perikardium	Perikarditis akut
Pulsus paradoksus	Tamponade jantung
Sesak napas akut, nyeri dada pleuritik, perubahan pada bunyi napas	Pneumotoraks
Bunyi friksi pleura	Pleuritis atau pneumonitis

Pemeriksaan penunjang pada pasien dengan IMA NSTE, meliputi elektrokardiogram (EKG), pemeriksaan biomarker, serta pemeriksaan pencitraan (Tabel 1.4)^{2,5,11}

Tabel 1.4 Pemeriksaan diagnostik pada pasien NSTEMI⁵

Elektrokardiogram	Pemeriksaan biomarker	Pemeriksaan pencitraan
<p>EKG 12 lead dilakukan dan diinterpretasi dalam waktu 10 menit dengan hasil: ST depresi, ST elevasi transien, atau inversi gelombang T. Jika hasil EKG normal, lakukan pemeriksaan pada lead V7 hingga V9 atau V3R dan V4R untuk mendeteksi infark pada ventrikel kanan.</p>	<p>Pemeriksaan <i>high sensitivity cardiac troponin</i> (hs-cTn) merupakan pemeriksaan biomarker wajib karena meningkat pada jam pertama IMA dan terus meningkat hingga beberapa hari. Namun jika tidak tersedia, maka pemeriksaan penggantinya ialah troponin I dan troponin T kardiak. Jika tidak ada juga, maka dapat dilakukan pemeriksaan CK-MB.</p>	<p>Pemeriksaan pencitraan meliputi pemeriksaan X-ray toraks, echocardiography, CT kardiak, CT angiografi, dan MRI kardiak.</p>



Gambar 1.2 Algoritma penegakkan diagnosis IMA tanpa ST elevasi⁵

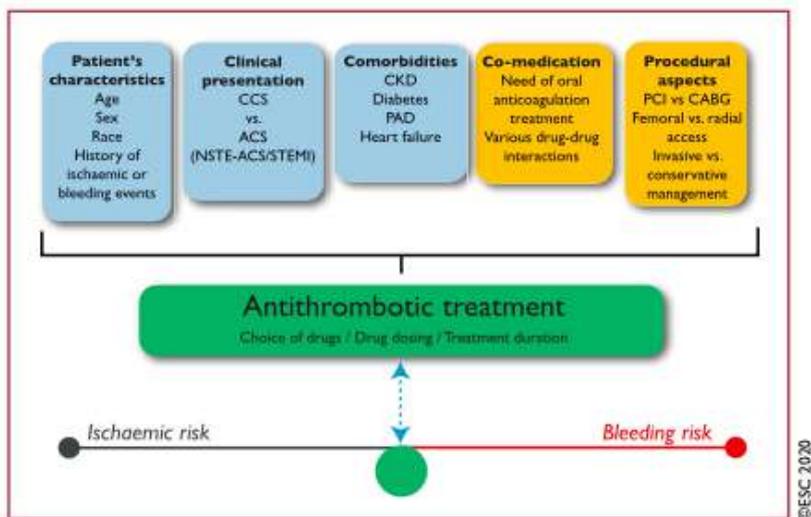
Peran Antikoagulan dalam Penatalaksanaan NSTEMI

Penatalaksanaan pasien NSTEMI diawali menentukan tindak lanjut pasien dengan SKA berdasarkan proses asesmen awal. Pasien dengan gejala SKA dapat dipulangkan, diobservasi, dirawat inap di ruang rawat inap, maupun di ruang ICU kardiak. Setelah proses asesmen awal, perlu dilakukan validasi diagnosis dan asesmen risiko. Jika diagnosis NSTEMI sudah ditegakkan, pada fase akut pasien dapat diberikan terapi nitrat, baik secara sublingual maupun intravena dan penyekat beta. Setelah itu, pasien dapat diberikan terapi antitrombotik yang terdiri dari antiplatelet dan antikoagulan, disertai dengan pemberian penghambat P2Y₁₂.^{5,13,14}

Trombosis pembuluh darah koroner hingga respon terhadap plak aterosklerosis yang ruptur dapat menyebabkan SKA. Erosi dari lapisan intima dan media pembuluh darah koroner menyebabkan kolagen dan *von Willebrand factor* terekspos, sehingga terjadi vasokonstriksi serta aktivasi platelet. Platelet direkrut secara berkelanjutan dan menyebabkan ekspresi glikoprotein IIb/IIIa, tromboksan A₂, ADP dan trombin. Kemudian trombin mengubah fibrinogen menjadi fibrin yang membentuk bekuan darah. Bekuan darah ini dapat bersifat stabil, sehingga membuat oklusi in-situ atau bersifat tidak stabil, sehingga membentuk emboli. Tindakan IKP Primer yang dilakukan dalam keadaan kadar trombosis tinggi dapat meningkatkan risiko komplikasi iskemia, mengaktivasi agregasi platelet dan kaskade koagulasi. Oleh karena itu, pemberian terapi antitrombotik penting dilakukan untuk mencegah aktivasi dan adesi platelet dengan COX dan penghambat P2Y₁₂ dan untuk menyekat jalur trombin dengan antikoagulan.^{6,13,14}

Obat antikoagulan utama dan direkomendasikan pada pasien NSTEMI ialah UFH yang merupakan mukopolisakarida tersulfasi berfungsi mengikat anti-trombin III (AT-III), sehingga dapat menghambat trombin dan faktor Xa secara langsung. Kemudian inhibisi faktor Xa mencegah aktivasi protrombin menjadi trombin. Antikoagulan alternatif UFH yang direkomendasikan pada ESC *Guidelines* 2020 ialah fondaparinux yang merupakan pentasakarida sintesis berperan sebagai penghambat faktor Xa, walaupun sebelumnya pada ESC *Guidelines* 2017 tidak disarankan.

Selanjutnya, antikoagulan yang direkomendasikan ialah enoxaparin yang dapat diberikan pada pasien gagal ginjal, sedangkan bivalirudin yang berperan sebagai penghambat trombin secara langsung, pada ESC *Guidelines* 2020, kelas rekomendasinya menurun menjadi IIb. Oleh karena itu, antikoagulan sebelum dan selama tindakan IKP Primer berperan dalam menyeimbangkan risiko iskemia dan risiko perdarahan yang dapat menyebabkan mortalitas secara cepat.^{5,8,14}



Gambar 2.1 Peran terapi antikoagulan dalam menyeimbangkan risiko iskemia dan perdarahan

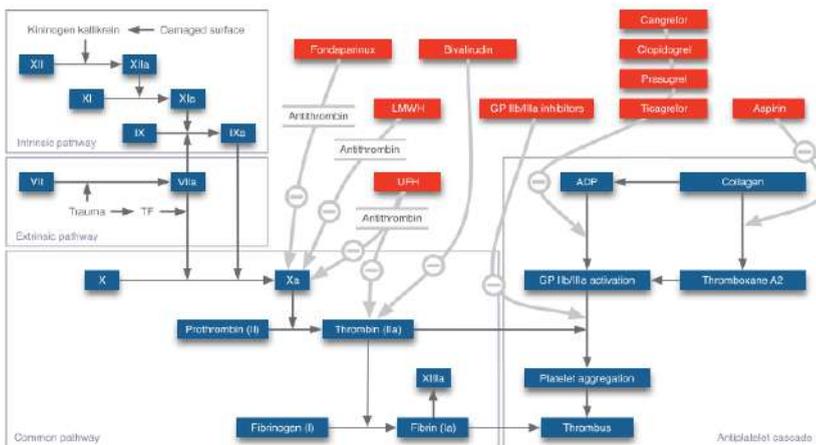
A. *Unfractionated heparin* (UFH)

Pemberian UFH sebelum dan selama IKP Primer pada pasien NSTEMI sudah direkomendasikan sebagai antikoagulan standar sejak beberapa dekade terakhir. Pada 2017,

pemberian UFH memiliki bukti ilmiah peringkat terendah, namun pada ESC Guidelines tahun 2020, studi dengan peringkat tertinggi yang membandingkan penggunaan heparin dengan placebo, baik dikombinasikan dengan maupun tanpa aspirin dan P2Y₁₂. Studi tersebut membedakan dosis UFH jika diberikan dengan aspirin dan P2Y₁₂, yaitu 50-70 U/kg secara bolus intravena, sedangkan jika diberikan tanpa aspirin dan P2Y₁₂, maka dosis yang digunakan ialah 70 -100 U/kg secara bolus intravena sebelum tindakan IKP Primer dan secara drip selama tindakan IKP Primer. Pemberian UFH dapat menyebabkan trombositopenia yang dipicu heparin (HIT) pada 0,2% pasien yang mendapatkan UFH tidak lebih dari 4 hari.^{5,8,14}

Tabel 2.1 Kelas rekomendasi pemberian obat antikoagulan pada ESC Guidelines 2017 dan 2020⁵

No	Obat Antikoagulan	ESC 2017		ESC 2020	
		Kelas	Bukti Ilmiah	Kelas	Bukti Ilmiah
1	UFH	I	C	I	A
2	Enoxaparin	Ila	A	Ila	B
3	Fondaparinux	III	B	I	B
4	Bivalirudin	Ila	A	IIb	A



Gambar 2.2 Cara kerja obat antikoagulan pada kaskade koagulasi¹⁴

B. *Low-molecular-weight heparin (enoxaparin)*

Enoxaparin merupakan penghambat aktivasi faktor Xa pada kaskade koagulasi. Sebuah penelitian melaporkan bahwa angka mortalitas, komplikasi IMA, kegagalan IKP Primer dan insidensi perdarahan berat tidak berbeda secara signifikan pada pasien yang diberikan enoxaparin dengan dosis 0,5 mg/kg secara intravena dan pasien yang diberikan UFH dengan 70–100 U/kg secara bolus, maupun 50–70 U/kg secara bolus dengan penghambat GP IIb/IIIa sebelum tindakan IKP Primer.^{5,6}

C. Penghambat trombin (bivalirudin)

Bivalirudin bekerja dengan mencegah inisiasi dan pembentukan bekuan darah berkelanjutan. Obat antikoagulan bivalirudin dilaporkan lebih aman dibandingkan dengan obat

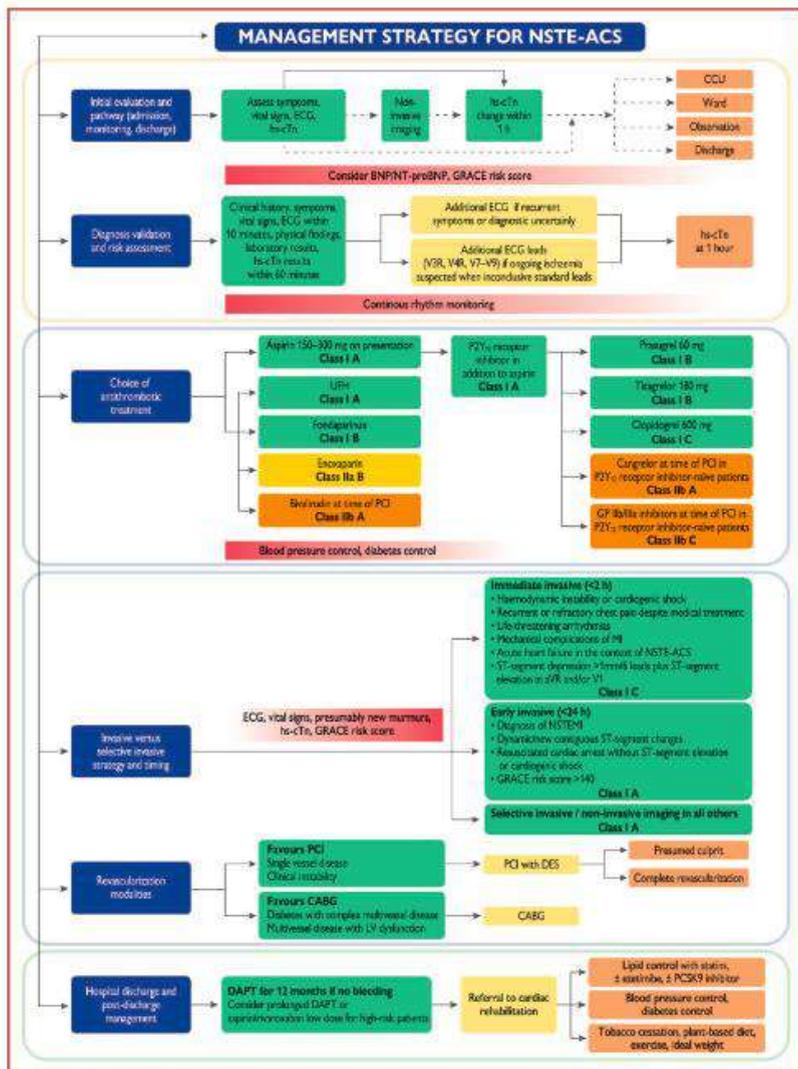
UFH yang dikombinasikan dengan penghambat GP IIb/IIIa. Insidensi perdarahan berat pada pasien yang diberikan bivalirudin lebih rendah (8,3%) dibandingkan pasien yang diberikan UFH dengan penghambat GP IIb/IIIa (4,9%). Akan tetapi, insidensi trombosis *stent* akut lebih tinggi (1,3%) pada kelompok bivalirudin dibandingkan dengan kelompok UFH (0,3%). Studi lain yang membandingkan pemberian bivalirudin dan UFH menunjukkan tidak adanya perbedaan angka mortalitas dan IMA berulang, namun ada peningkatan signifikan pada kejadian perdarahan berat pada kelompok bivalirudin. Bukti-bukti ilmiah tersebut menyebabkan tingkat rekomendasi bivalirudin menjadi IIb.^{5,7,14}

Tabel 2.2 Dosis obat antikoagulan sebelum dan selama IKP Primer⁵

No	Obat Antikoagulan	Dosis dan Cara Pemberian
1	UFH	Tanpa penghambat GP IIb/IIIa: 70 – 100 U/kg iv bolus, dilanjutkan drip selama tindakan Dengan penghambat GP IIb/IIIa: 50 – 70 U/kg iv bolus
2	Enoxaparin	0,5 mg/kg iv bolus
3	Bivalirudin	0,75 mg/kg iv bolus, dilanjutkan drip 1,75 mg/kg/jam selama 4 jam setelah tindakan
4	Fondaparinux	2,5 mg/dl subkutan sebelum IKP Primer

D. Penghambat Faktor Xa inhibitors (fondaparinux)

Fondaparinux bekerja dengan menetralkan Faktor Xa melalui antithrombin. Studi OASIS-6 sebelumnya melaporkan bahwa pemberian fondaparinux dengan dosis 2.5 mg dapat meningkatkan mortalitas dan IMA berulang jika dibandingkan dengan pemberian UFH. Akan tetapi, pada tahun 2010, penelitian FUTURA/OASIS-8 melaporkan insidensi perdarahan berat sebelum dan selama IKP Primer pada 1,5% pasien yang mendapatkan fondaparinux, serta pada 3,6% pasien yang mendapatkan enoxaparin. Selain itu, pemberian fondaparinux dapat menurunkan angka mortalitas sebanyak 17% dan insidensi trombus kateter sebanyak 50% dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan enoxaparin.^{5,8,14}



Gambar 2.3 Penatalaksanaan pasien NSTEMI⁵

Setelah pasien diberikan terapi antikoagulan, tindakan IKP Primer dapat dipertimbangkan menjadi terapi invasif emergensi (<2

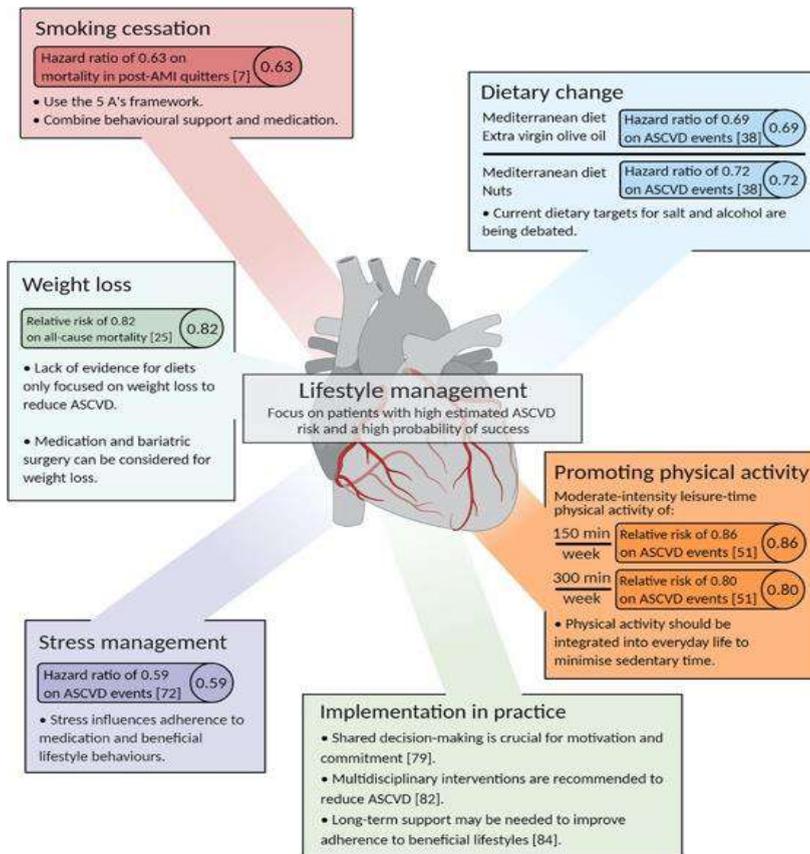
jam), terapi invasif dini (<24 jam) atau terapi invasif selektif dengan melihat kondisi klinis pasien, gambaran EKG, skor risiko GRACE. Pada pasien diabetes dengan penyakit IMA yang melibatkan banyak pembuluh darah, maupun penyakit IMA yang melibatkan banyak pembuluh darah disertai disfungsi ventrikel kiri, perlu dipertimbangkan tindakan CABG sebagai pengganti IKP Primer.³⁻⁵

Tabel 2.3 Terapi jangka panjang untuk mencegah IMA berulang⁵

Jenis Obat	Rekomendasi	Keterangan
Penurun lemak	Statin direkomendasikan untuk menurunkan LDL-C >50% dari ambang batas dan mencapai kadar <55 mg/dL. Kerja statin dievaluasi setiap 4-6 minggu.	Jika evaluasi buruk, maka dikombinasikan dengan ezetimibe. Jika masih tidak tercapai, maka dapat dikombinasikan lagi dengan PCSK9 inhibitor
ACEi atau ARB	ACEi direkomendasikan pada pasien HF dengan FEVK <40%, diabetes atau CKD untuk menurunkan mortalitas dan morbiditas kardiovaskular	Jika terjadi intoleransi ACEi, maka dapat diganti dengan ARB
Beta-	Beta-blocker	

blocker	direkomendasikan pada pasien HF dengan FEVK <40%	
MRA	MRA direkomendasikan pada pasien HF dengan FEVK <40%	
PPI	PPI direkomendasikan pada pasien yang mendapatkan monoterapi aspirin, DAPT, DAT, TAT atau OAC dengan risiko tinggi mengalami perdarahan lambung	

Apabila pasien dinyatakan sudah stabil, maka pasien NSTEMI dapat dipulangkan dengan diberikan terapi DAPT atau aspirin/rivaroxaban selama 12 bulan disertai pemantauan risiko perdarahan secara rutin.



Gambar 2.4 Modifikasi gaya hidup untuk pasien NSTEMI⁴

Terapi pengontrol kadar lemak darah dan terapi penyakit komorbid seperti antihipertensi dan antidiabetes penting untuk tetap diberikan (Tabel 2.3). Selain itu, modifikasi gaya hidup pasien meliputi berhenti merokok, menjaga berat badan ideal, mengatur stress, merubah konsumsi menjadi diet sehat dan promosi aktivitas fisik (berolahraga) penting dilakukan untuk mencegah IMA berulang (Gambar 2.5).^{4,5}

Referensi

1. Reith C, Baigent C. Epidemiological data on the use of traditional anticoagulants in cardiovascular disease. *ESC CardioMed*. 2018;281–8.
2. Guedeney P, Collet JP. Diagnosis and management of acute coronary syndrome: What is new and why? insight from the 2020 european society of cardiology guidelines. *J Clin Med*. 2020;9(11):1–16.
3. Fabris E, Bhatt DL. Variation in treatment strategy for NSTEMI: A complex phenomenon. *Int J Cardiol*. 2021;331:14–6.
4. Cohen M, Visveswaran G. Defining and managing patients with non-ST-elevation myocardial infarction: Sorting through type 1 vs other types. *Clin Cardiol*. 2020;43(3):242–50.
5. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Dendale P, Edvardsen T, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289–367.
6. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344(7844):16.
7. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S, Rothenbühler M, Gagnor A,

- Calabrò P, et al. Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;373(11):997–1009.
8. Group TF-8 T. Heparin for Percutaneous Coronary. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2010;104(12):1339–49.
 9. Body R, Morris N, Reynard C, Collinson PO. Comparison of four decision AIDS for the early diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency department. *Emerg Med J*. 2020;37(1):8–13.
 10. Iannattone PA, Zhao X, VanHouten J, Garg A, Huynh T. Artificial Intelligence for Diagnosis of Acute Coronary Syndromes: A Meta-analysis of Machine Learning Approaches. *Can J Cardiol*. 2020;36(4):577–83.
 11. Harjola VP, Parissis J, Bauersachs J, Brunner-La Rocca HP, Bueno H, Čelutkienė J, et al. Acute coronary syndromes and acute heart failure: a diagnostic dilemma and high-risk combination. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1298–314.
 12. Body R. Acute coronary syndromes diagnosis, version 2.0: Tomorrow's approach to diagnosing acute coronary syndromes? *Turkish J Emerg Med*. 2018;18(3):94–9.
 13. Zeitouni M, Kerneis M, Nafee T, Collet JP, Silvain J, Montalescot G. Anticoagulation in Acute Coronary Syndrome- State of the Art. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;60(4–5):508–13.
 14. van Gameren M, Lemmert ME, Wilschut JM, Daemen J, De

Jaegere PPT, Zijlstra F, et al. An update on the use of anticoagulant therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(13):1441–50.

MANAKAH ANTIKOAGULAN ORAL YANG MEMBERIKAN TATALAKSANA LEBIH BAIK PADA TROMBOEMBOLI VENA

Ikhwan Rinaldi

Divisi Hemato-Onkologi Medik
KSM Ilmu Penyakit Dalam
FKUI RSCM

Pendahuluan

Tromboemboli vena (*Venous thromboembolism/VTE*), yang meliputi trombosis vena dalam dan emboli paru, merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Data dari Silverstein dkk menunjukkan bahwa VTE merupakan penyakit kardiovaskular paling umum ketiga setelah penyakit arteri koroner dan penyakit serebrovaskular. Hal yang perlu diperhatikan adalah bahwa kejadian VTE lebih tinggi pada pasien rawat inap. Kejadian VTE memperpanjang durasi rawat inap di rumah sakit dan meningkatkan biaya perawatan. Selain itu, VTE meningkatkan risiko mortalitas pasien. Walaupun demikian, sebagian besar kejadian VTE dapat dicegah dengan penilaian rutin risiko VTE dan profilaksis VTE.

Pasien yang mengalami VTE dapat ditatalaksana dengan heparin berat molekul rendah (*Low molecular weight heparins/LMWH*) dan antagonis vitamin K (*Vitamin K antagonist/VKA*). Heparin dan VKA memiliki keterbatasan seperti perlunya akses subkutaneus (SK) untuk heparin dan efek terapeutik

yang sempit pada VKA. Untuk mengatasi tantangan ini, obat antikoagulan baru telah dikembangkan berupa *Direct oral anticoagulants* (DOAC)

DOAC

DOAC seperti dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dan betrixaban adalah farmakoterapi antikoagulasi yang digunakan untuk pencegahan trombosis pada beberapa penyakit kardiovaskular. DOAC dikategorikan menjadi 2 kelas utama: 1) penghambat faktor Xa (yaitu: rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dan betrixaban) dan 2) penghambat trombin langsung (yaitu: dabigatran).

DOAC adalah terapi relatif baru yang menunjukkan keunggulan atau non-inferioritas untuk terapi standar perawatan sebelumnya yang berupa VKA atau heparin. Keuntungan DOAC dibandingkan dengan VKA termasuk waktu pemantauan lebih pendek, efek obat yang lebih cepat, dan interaksi obat dan makanan yang lebih sedikit. Karakteristik ini membuat DOAC lebih disukai secara klinis daripada heparin atau VKA. Kelemahan DOAC adalah tidak adanya *antidote*, kecuali pada dabigatran antidotanya adalah idarucizumab. Untuk karakteristik DOAC dapat dilihat di Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Obat Oral Antikoagulan

Karakteristik	Inhibitor	Inhibitor Faktor Xa		
	Trombin	Apixaban	Edoxa	Rivaroxaban
	Dabigatran	n	ban	ban
Prodrug	Iya	Tidak	Tidak	Tidak
Bioavailabilitas	3-7%	50%	62%	80%
Waktu sampai konsentrasi tertinggi	1-3 jam	1-3 jam	1-3 jam	2-4 jam
Waktu paruh	12-17 jam	8-15 jam	8-10 jam	7-13 jam
Eliminasi ginjal	80%	25%	35%	66%

Sebuah meta-analisis oleh Chai dkk yang mencakup 12 RCT, ada penurunan yang signifikan dalam perdarahan mayor pada pasien yang diobati dengan DOAC dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan warfarin. Risiko perdarahan fatal dan perdarahan intrakranial juga lebih rendah bila dibandingkan dengan warfarin. Dosis DOAC dapat dilihat di table 2.

DOAC	Tatalaksana VTE	Profilaksis VTE
Dabigatran	Antikoagulasi parenteral selama 5-10 hari; selanjutnya dabigatran 150mg 2x1	110 mg untuk hari pertama, selanjutnya 220mg 1x1
Apixaban	10 mg 2x1 selama 1 minggu, diikuti dengan 5mg 2x1	2.5 mg 2x1
Edoxaban	Antikoagulasi parenteral selama 5-10 hari; selanjutnya edoxaban 60mg 1x1	-
Rivaroxaban	15 mg 2x1 selama 3 minggu; selanjutnya 20 mg 1x1	10mg 1x1

Tabel 2. Dosis DOAC

Perbandingan Efektivitas DOAC

Saat ini tidak ada uji RCT yang membandingkan langsung antara obat DOAC pada pasien dengan VTE sehingga sulit menentukan DOAC yang superior. Sebuah telaah sistematis oleh Li dkk membandingkan DOAC secara tidak langsung dengan memakai data dari 16 RCT. Telaah sistematis tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan dalam luaran risiko VTE dan luaran pendarahan mayor pada dabigatran, rivaroxaban, apixaban, dan edoxaban.

Sebuah meta-analisis pada tahun 2022 oleh Mamas dkk menunjukkan bahwa apixaban memberikan efek penurunan risiko

stroke atau emboli sistemik yang lebih baik dibandingkan dengan rivaroxaban (*Hazard ratio*: 0.88). Akan tetapi, meta-analisis ini memakai penelitian observasional sehingga masih diperlukan konfirmasi dari uji klinis.

Pemilihan DOAC

Karena beberapa penelitian menunjukkan bahwa risiko pendarahan saluran cerna lebih tinggi bila dibandingkan dengan warfarin, maka pada pasien dengan risiko tinggi pendarahan saluran cerna, disarankan untuk menghindari obat-obat berikut: dabigatran, rivaroxaban, dan edoxaban. Data meta-analisis dari Aryal, dkk menunjukkan bahwa apixaban memiliki risiko pendarahan yang lebih rendah dari rivaroxaban pada pasien VTE. Sedangkan studi Chan, dkk. menunjukkan bahwa risiko rawat inap atau mortalitas akibat perdarahan lebih tinggi pada pasien dialisis yang menggunakan dabigatran dan rivaroxaban dibandingkan dengan warfarin. Akan tetapi, perlu studi lanjut untuk menentukan risiko pendarahan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal.

Dabigatran telah terbukti dapat melintasi plasenta dan masuk ke janin. Penelitian pada hewan telah menunjukkan keguguran dan kerusakan janin dengan dabigatran dan rivaroxaban. Sampai saat ini masih belum diketahui apakah dabigatran dan rivaroxaban disekresikan dalam ASI. Oleh karena itu, DOAC harus dihindari pada kehamilan dan menyusui.

Beberapa uji RCT membandingkan DOAC dengan LMWH untuk pengobatan VTE pada pasien dengan kanker. Akan tetapi, uji RCT tersebut memberikan hasil yang berbeda-beda. Sebagian RCT menunjukkan bahwa DOAC memiliki risiko pendarahan lebih tinggi pada pasien kanker bila dibandingkan dengan LMWH. Pada pasien dengan terapi kemoterapi, dabigatran memiliki interaksi obat yang lebih sedikit karena metabolisme dabigatran yang tidak melalui jalur sitokrom P450.

Referensi:

1. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998 Mar 23;158(6):585-93. doi: 10.1001/archinte.158.6.585. PMID: 9521222.
2. Aronis KN, Hylek EM. Evidence gaps in the era of non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: e007338. DOI: 10.1161/JAHA.117.007338.
3. Rose DK, Bar B. Direct oral anticoagulant agents: pharmacologic profile, indications, coagulation monitoring, and reversal agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27:2049–2058.
4. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2014; 124: 2450-2458.
5. Li G, Zeng J, Zhang J, Thabane L. Comparative Effects Between Direct Oral Anticoagulants for Acute Venous Thromboembolism: Indirect Comparison From Randomized Controlled Trials. *Front Med (Lausanne).* 2020 Jun 19; 7: 280. doi: 10.3389/fmed.2020.00280. PMID: 32637418; PMCID: PMC7316891.

6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361((12)):1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365((10)):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369((22)):2093–104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
9. Bapat P, Kedar R, Lubetsky A et al. Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. *Obstet Gynecol*. 2013;123((6)):1256–61. doi: 10.1097/AOG.0000000000000277.
10. Larsen TB, Nielsen PB, Skjoth F et al. Non-vitamin antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi-systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS One*. 2014;9((12)):e114445. doi: 10.1371/journal.pone.0114445.
11. Aryal MR, Gosain R, Donato A, Yu H, Katel A, Bhandari Y, Dhital R, Kouides PA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of apixaban compared to rivaroxaban in acute VTE in the real world. *Blood Adv*. 2019 Aug 13;3(15):2381-2387. doi:

10.1182/bloodadvances.2019000572. PMID: 31405948;
PMCID: PMC6693001.

12. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2015;147((2)):475–83. doi: 10.1378/chest.14-0402.
13. Short NJ, Connors JM. New oral anticoagulants and the cancer patient. *Oncologist*. 2014;19((1)):82–93. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0239.

TANTANGAN DALAM TATALAKSANA *PROGRESSIVE FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASE*

C. Martin Rumende

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis
KSM Ilmu Penyakit Dalam
FKUI RSCM

Pendahuluan

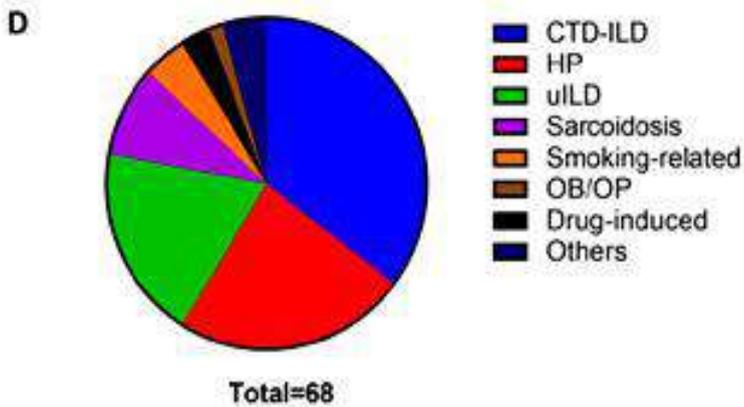
Interstitial lung disease (ILD) merupakan kelompok penyakit paru yang bersifat heterogen karena etiologi, patogenesis, perjalanan penyakit dan prognosinya masing-masing berbeda-beda. Beberapa dari penyakit yang termasuk dalam kelompok tersebut memperlihatkan karakteristik umum yang sama yaitu bahwa secara alamiah lesi paru yang ada dapat mengalami perburukan yang bersifat progresif sehingga dapat terjadi fibrosis paru lanjut yang tidak membaik dengan terapi kausal melalui pemberian obat-obat anti-inflamasi atau obat-obat immunosupresif (imunomodulator). Perburukan lesi paru tersebut yang disertai juga dengan penurunan fungsi paru dan memberatnya gejala klinis terjadi akibat komplikasi yang dikenal dengan istilah *progressive fibrosing ILD (PF-ILD)*. Dari suatu *international questionnaire survey* didapatkan bahwa prevalensi PF-ILD adalah 18 - 32% dari pasien-pasien yang didiagnosis sebagai ILD. Di Eropa prevalensi PF-ILD berkisar antara 2,2 - 20 per 100.000 penduduk, sedangkan di Amerika prevaesinya adalah 28 per 100.000 penduduk dan

diperkirakan merupakan 13 - 40% dari pasien-pasien yang didiagnosis sebagai ILD¹.

ILD sendiri terdiri dari beberapa tipe penyakit yaitu *idiopathic interstitial pneumonia* (IIP), *autoimmune ILDs* atau *connective tissue disease-related ILD* (CTD-ILD), *hypersensitivity pneumonitis* (HP), *sarcoidosis* and ILDs lainnya. Lebih lanjut masing-masing tipe ILD tersebut dibagi lagi menjadi beberapa sub tipe penyakit berdasarkan manifestasi klinisnya. *Progressive fibrosing ILD* hanya dapat terjadi pada sub tipe ILD tertentu dengan manifestasi berupa perburukan gejala klinis dan penurunan fungsi paru yang bersifat progresif. Contoh klasik *progressive fibrosing ILD* yang sering didapatkan adalah *idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF). *Idiopathic pulmonary fibrosis* adalah penyakit yang etiologinya tidak diketahui dengan morfologi lesi paru berupa *usual interstitial pneumonia* (UIP) dan diagnosisanya ditegakkan dengan menyingkirkan penyebab penyakit paru lain dengan lesi yang serupa. Pada *High Resolution CT Scan* (HRCT) toraks gambaran lesi paru IPF adalah berupa fibrosis subpleural yang terutama didapatkan pada kedua basal paru disertai dengan gambaran *honeycombing* dan bronkiektasis, tanpa adanya kelainan-kelainan paru yang mengarah ke penyakit lain.

IPF secara tak terduga dapat mengalami progresivitas dalam perjalanan penyakitnya yang ditandai dengan semakin memberatnya dari lesi fibrosis pada kedua paru sehingga menyebabkan semakin menurunnya fungsi paru yang ada dan pada

Dari suatu penelitian pada 68 pasien dengan non-IPF ILD, kejadian PF-ILD terutama didapatkan pada tipe CTD yaitu pada 24 pasien dan selanjutnya pada tipe HP dan sutipe uILD yaitu masing-masing 16 pasien dan 13 pasien (Gambar 2)³.



Gambar 2. Proporsi kejadian PF-ILD pada non-IPF ILD

Definisi Dan Faktor Risiko Terjadinya *Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease*.

Upaya untuk membuat definisi PF-IPF dengan menggunakan kriteria yang lebih spesifik dilakukan saat *clinical trial* untuk memilih kandidat pasien-pasien yang akan dilakukan penilaian setelah pemberian terapi antifibrotik. Fibrosis paru progresif pada ILD adalah suatu kondisi (fenotip) dimana terjadi perburukan lesi paru yang menetap walaupun telah diberikan terapi konvensional sesuai standard. Berdasarkan hal tersebut maka dibuat definisi PF-ILD sebagai suatu keadaan dimana terjadi perburukan lesi paru

berdasarkan HRCT disertai dengan penurunan fungsi paru dan peningkatan gejala klinis⁴.

Lebih lanjut untuk dapat memberikan tatalaksana yang optimal, diperlukan pemahaman mengenai berbagai faktor yang mungkin yang berperan. Secara umum faktor risiko untuk terjadinya PF-ILD adalah usia lanjut, respons yang buruk dengan terapi standard yang diberikan, *high-grade of mMRC dyspnea score*, hasil HRCT yang memperlihatkan adanya pola gambaran *usual interstitial pneumonia* (UIP) dan gambaran *traction bronchiectasis* (TBE) luas atau *proximal TBE*. Lebih lanjut faktor risiko yang lebih spesifik berkaitan dengan subtipeILD juga telah dilaporkan. Pada *rheumatoid arthritis* (RA), merokok dan tingginya kadar *cyclic citrullinated peptide (CCP) antibody* juga merupakan prediktor untuk terjadinya PFILD. Pada *systemic sclerosis* (SSc), fibrosis paru yang luas pada HRCT, penurunan FVC dan DLco juga merupakan prediktor perburukanILD. Pada *hypersensitivity pneumonitis*, paparan antigen yang belum diketahui jenisnya, lesi TBE dan *honeycombing*, kadar KL-6 (Krebs von den Lungen-6 protein), penurunan FVC dan DLco juga merupakan faktor risiko untuk terjadinya PFILD^{4,5,6}.

Patogenesis Terjadinya *Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease*.

Beberapa tipeILDs yang kelainan primernya adalah gangguan fibro-proliferasif, injuri pada epitel alveoli dan proliferasi fibroblas

akan menyebabkan terjadinya fibrosis. Pada tipe ILD yang lain, kelainan primernya diduga akibat inflamasi dimana dalam keadaan tertentu proses patogenesisnya dapat beralih ke jalur fibro-proliferatif. Apapun pencetusnya, fibrosing ILDs memperlihatkan adanya kesamaan dalam mekanisme yang melibatkan patogenesis dan progresifitasnya. Injuri epitel dan vaskular kronik berulang menyebabkan destruksi sel yang diikuti oleh proses perbaikan yang tidak teratur. Fibroblas bermigrasi dari berbagai sumber ke lokasi terjadinya injuri dan kemudian akan teraktifasi menjadi miofibroblas yang akan meningkatkan sekresi ekstraselular matriks. Bersamaan dengan proses tersebut, berkurangnya degradasi matriks akan menyebabkan kekakuan jaringan dan hilangnya fungsi jaringan alveoli. Makrofag dan limfosit akan direkrut ke lokasi injuri dan melepaskan *pro-fibrotic mediators* yang selanjutnya akan meningkatkan aktifasi fibroblas. Peningkatan kekakuan jaringan paru selanjutnya akan mengaktifkan fibroblas sehingga menyebabkan terjadinya fibrosis. Dengan terjadinya fibrosis paru tersebut maka volume paru akan berkurang dan pertukaran gas akan terganggu sehingga akan menyebabkan sesak yang semakin memberat akibat kapasitas paru yang berkurang dan pada akhirnya dapat terjadi gagal napas⁵.

Diagnosis *Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease*.

Diagnosis PF-ILD ditegakkan dengan bukti adanya progresivitas penyakit dalam 24 bulan terakhir, walaupun sudah diberikan terapi

yang adekuat. Namun demikian batasan waktu 24 bulan terakhir tersebut belum merupakan suatu kesepakatan, dan dari berbagai penelitian waktu tersebut dapat bervariasi antara 6 - 24 bulan. Kriteria yang digunakan untuk menyatakan adanya progresivitas penyakit adalah sebagai berikut¹:

1. Penurunan *forced vital capacity* (FVC) sebanyak $\geq 10\%$ dari nilai prediksi atau
2. Penurunan FVC sebanyak $\geq 5\%$ dari nilai prediksi disertai dengan penurunan kemampuan transfer karbon monoksida sebesar $\geq 15\%$ dari nilai prediksi, atau
3. Penurunan FVC sebanyak $\geq 5\%$ dari nilai prediksi disertai dengan peningkatan gejala pernapasan, atau
4. Penurunan FVC sebanyak $\geq 5\%$ dari nilai prediksi disertai dengan peningkatan luas fibrosis paru pada HCRT toraks, atau
5. Didapatkan adanya gejala pernapasan yang berat disertai dengan peningkatan luas lesi fibrosis paru pada HRCT toraks.

Dari penelitian-penelitian terakhir diperlihatkan bahwa identifikasi adanya *PF-ILD phenotype* yang disertai dengan pemberian terapi yang adekuat dapat memperbaiki prognosis pasien.

Tatalaksana *Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease*.

Tatalaksana PF-ILD terdiri dari terapi non-farmakologi dan terapi farmakologi dengan pendekatan secara multidisiplin.

Tatalaksana non-farmakologi terdiri dari pemberian oksigen, rehabilitasi paru, menghindari paparan asap rokok dan paparan di tempat kerja, upaya pencegahan infeksi sekunder dengan pemberian vaksin dan dukungan psikososial. Pemberian oksigen diperlukan bila didapatkan penurunan saturasi oksigen $\leq 88\%$, baik pada saat istirahat maupun pada saat aktifitas. Pemantauan saturasi O₂ semalam-malaman perlu juga dilakukan untuk mendeteksi terjadinya desaturasi pada saat tidur. Pemberian oksigen dapat meningkatkan toleransi aktifitas fisik pasien, sehingga dapat mengurangi sesak napas yang terjadi pada saat aktifitas. Rehabilitasi paru perlu juga dilakukan untuk meningkatkan toleransi aktifitas pasien, sehingga diharapkan akan meningkatkan kualitas hidup pasien. Untuk mencegah infeksi, pemberian *Pneumococcal*, *Influenza* dan COVID-19 *vaccination* harus diupayakan pada pasien-pasien dengan PF-ILD.

Terapi farmakologi juga diperlukan untuk mengatasi komorbid dan mengatasi komplikasiILD lebih lanjut. *Gastroesophageal reflux disease* (GERD) merupakan salah satu komorbid yang sering didapatkan baik pada IPF-ILD maupun pada *connective tissue diseases related-ILD* sehingga dapat meningkatkan progresifitas penyakit. Antasid dan prokinetik perlu diberikan bila didapatkan GERD untuk mencegah perburukan fungsi paru. Hipertensi pulmonal merupakan komorbid lain yang sering didapatkan padaILD yang dapat memperberat gejala klinis, memperburuk toleransi aktifitas fisik pasien dan dapat menyebabkan kematian dini. Adanya

hipertensi pulmonal patut dicurigai bila pada pemeriksaan ekokardiografi didapatkan adanya tanda-tanda peningkatan tekanan sistolik ventrikel kanan yang disertai dengan adanya disfungsi ventrikel kanan. Terapi yang disarankan untuk mengatasi hipertensi pulmonal pada ILD adalah dengan pemberian inhalasi Treprostinil 4 x sehari selama 16 minggu, karena dapat memperbaiki toleransi aktifitas fisik^{6,7}.

Lebih lanjut, terapi farmakologi pada pasien PF-ILD dilakukan dengan pemberian obat-obat antifibrotik dan obat-obat immunosupresif. Obat-obat antifibrotik yang dapat diberikan pada PF-ILD adalah nintedanib dan pirfenidone, sedangkan obat-obat immunosupresifnya adalah *mycophenolate mofetil (MMF)*, *cyclophosphamide*, *rituximab*, *azathioprine* dan *methotrexate*. Pemilihan terapi antara antifibrotik atau immunosupresif pada PF-ILD belum terjawab dari berbagai penelitian, karena belum ada penelitian yang membandingkan kedua obat tersebut secara langsung. Pemberian antifibrotik disarankan pada pasien PF-ILD dengan *IPF-like phenotype* dimana pada HRCT didapatkan gambaran *UIP pattern*. Selanjutnya terapi immunosupresif diindikasikan untuk pasien-pasien PF-ILD dengan *inflammatory phenotype* dimana pada HRCT didapatkan gambaran *organizing pneumonia pattern*. Diantara kedua fenotip kelainan paru tersebut didapatkan *grey-zone* (daerah abu-abu) yang berada diantara kedua dominasi kelainan paru tersebut. Keputusan untuk memilih terapi yang akan diberikan pada kelainan tersebut merupakan

suatu tantangan dan perlu dilakukan diskusi dengan berbagai disiplin ilmu yang terkait. Lebih lanjut pemberian kombinasi terapi antifibrotik dengan immunosupresif juga dapat merupakan pilihan terapi yang potensial karena obat-obat tersebut dapat bekerja pada berbagai target dari jalur biologi non-IPF ILD. Beberapa penelitian terakhir memperlihatkan keamanan dalam pemberian terapi kombinasi pirfenidone dan MMF pada *unclassifiable* ILD, dan juga pemberian kombinasi nintedanib dan MMF pada SSc-ILD⁶.

Pemberian terapi antifibrotik juga dapat dipertimbangkan pada pasien-pasien non-IPF ILD selain CTD yaitu HP, *sarcoidosis* dan ILD lainnya. (*Lymphangiomyomatosis, Langerhans cell histiocytosis, vasculitis, drug-associated ILD, dll*). Selain itu terapi antifibrotik tersebut dapat juga diberikan pada pasien-pasien CTD-ILD yang tidak menunjukkan perbaikan dengan terapi standard yang dianjurkan⁶.

Nintedanib merupakan obat golongan *tyrosine kinase inhibitor* dengan mekanisme kerja yang multi target yang menyebabkan hambatan pada *vascular endothelial growth factor* (VEGF 1-3), *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR 1-3) yang berperan dalam proses patogenesis terjadinya fibrosis. Pada *post-marketing studies* yang meneliti pemberian nintedanib pada pasien IPF didapatkan adanya efek yang menguntungkan untuk terapi jangka panjang tanpa memperhatikan tingkat penyakitnya, dan juga memperlihatkan penurunan risiko terjadinya eksaserbasi akut sehingga kemungkinan akan memperpanjang kesintasan pasien.

Hal yang sama diharapkan dapat juga diterapkan pada jenis PF-ILDs yang lain. Untuk pengobatan PF-ILD, nintedanib diberikan per oral dengan dosis 2 x 150 mg^{1,7}.

Untuk *antifibrotic agent* yang lain yaitu pirfenidone juga telah diteliti untuk non-IPF ILDs, namun sejauh ini obat tersebut belum teregritasi untuk indikasi pemakaiannya. Pirfenidone adalah golongan antifibrotik lain yang dapat mengurangi progresifitas fibrosis paru dengan menghambat *collagen synthesis* dan menghambat proliferasi fibroblas. Pirfenidone dapat memperlambat penurunan FVC pada IPF dan pada *unclassifiable progressive fibrotic-ILD*. Pada penelitian terkini (RELIEF trial) diperlihatkan bahwa pirfenidone berpotensi memperlambat penurunan FVC pada pasien-pasien dengan CTD-ILD, fHP, fibrotic NSIP dan *asbestosis related progressive pulmonary fibrosis*. Sayangnya penelitian tersebut dihentikan lebih awal karena perekrutan pasien yang kurang baik, sehingga power penelitiannya kurang. Pirfenidone diberikan 3 x sehari dengan peningkatan dosis secara bertahap selama 2 minggu⁷.

Dalam tatalaksana PF-ILD diperlukan pendekatan secara multidisiplin yang melibatkan dokter ahli paru (*pulmonologist*), *rheumatologist*, *radiologist* dan dokter spesialis rehabilitasi medis. Cara pendekatan tersebut diperlukan baik dalam tahap diagnostik maupun dalam tahap pengobatan. Dari suatu penelitian kohort (*the PROGRESS study*) pada pasien-pasien dengan PF-ILD yang mendapatkan terapi kombinasi kortikosteroid dengan berbagai

macam obat immunosupresif tanpa pemberian obat antifibrotik, didapatkan adanya penurunan fungsi paru yang berlangsung secara kontinyu dan diprediksi dapat menyebabkan kematian. Adapun obat-obat immunosupresif yang diberikan adalah *mycophenolate mofetil*, *cyclophosphamide*, *rituximab*, *azathioprine* dan *methotrexate*. Beberapa penelitian *randomized placebo-controlled clinical trial* telah dilakukan untuk mengetahui efektifitas pemberian antifibrotik yaitu pirfenidone dan nintedanib pada non-IPF PF-ILD. Pada penelitian-penelitian tersebut didapatkan bahwa kedua obat tersebut efektif dan secara signifikan dapat memperlambat progresivitas PF-ILD sehingga akan mengurangi laju penurunan FVC. Kedua obat tersebut telah disetujui untuk pengobatan IPF karena memberikan efek yang positif dalam praktek klinik dan memberikan kesintasan yang lebih panjang pada pasien-pasien yang diterapi dengan toleransi yang cukup baik. Diperlukan penelitian yang lebih lanjut untuk indikasi pemberian yang lebih luas pada pasien-pasien ILD yang mengalami fibrosis⁸.

Sejauh ini berdasarkan bukti penelitian *clinical trial* yang ada, hanya nintedanib yang telah mendapatkan persetujuan untuk pemakaian yang lebih luas yaitu untuk *systemic sclerosis-associated ILD (the SENSICIS study)* dan untuk non-IPF ILD lain yang mengalami fibrosis paru yang progresif selama perjalanan alamiah penyakitnya (*the INBUILD study*)¹.

Efektifitas nintedanib pada *ILD-associated systemic sclerosis*. *Systemic sclerosis* (SSc) merupakan penyakit autoimun yang

melibatkan berbagai multiorgan yang ditandai dengan adanya injuri dinding pembuluh darah, adanya autoantibodi dan adanya fibrosis kulit dan organ-organ internal yang terjadi secara progresif. Perjalanan penyakit SSc dapat bervariasi tergantung dari organ-organ yang terlibat. Keterlibatan paru pada sebagian besar pasien memberikan dampak yang signifikan terhadap prognosis pasien. Fibrosis paru dan hipertensi pulmonal merupakan penyebab utama kematian pasien terkait dengan progresivitas penyakit. Sayangnya terapi dengan obat-obat antiinflamasi dan imunomodulator kadang-kadang menyebabkan efek toksik dan hasilnya ternyata kurang efektif. Pemberian obat-obat tersebut dalam jangka panjang tidak dapat menghentikan progresivitas dari lesi interstisial paru. Pada penelitian *SENSCIS study* yang melibatkan 576 pasien SSc didapatkan bahwa terapi dengan nintedanib selama 52 minggu terbukti dapat menurunkan laju kecepatan penurunan fungsi paru secara signifikan, walaupun efek yang positif tersebut tidak didapatkan pada lesi-lesi di kulit.

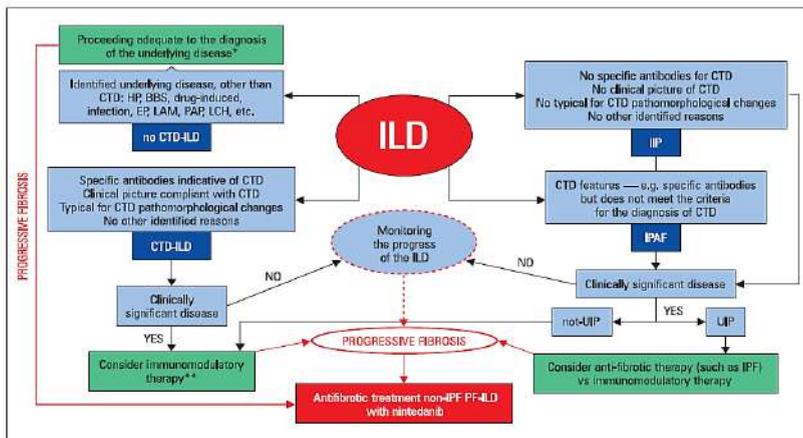
Penelitian RCT lain (*the INBUILD study*) juga telah dilakukan untuk melihat efektifitas nintedanib untuk terapi non-IPF ILD. Jenis non-IPF ILD yang terlibat dalam penelitian tersebut terutama terdiri dari *hypersensitivity pneumonitis*, *autoimmune disease*, idiopathic NSIP, uIIP dan ILDs lainnya (misalnya *sarcoidosis*). Dalam penelitian tersebut tampak bahwa nintedanib terbukti efektif untuk mengurangi penurunan FVC selama *follow up* 52 minggu. Nintedanib memperlihatkan manfaat untuk berbagai jenis ILD

tersebut. Tampak bahwa pemberian nintedanib dapat dipertimbangkan sebagai terapi antifibrotik pada pasien-pasien dengan PF-ILD dimana dengan terapi standard tidak memperlihatkan perbaikan. Pemberian nintedanib juga dapat dipertimbangkan untuk pasien-pasien tidak dapat menerima terapi standard karena adanya kontraindikasi.

Pada penelitian lain yaitu *INPULSIS study* didapatkan hasil yang berbeda, dimana dibandingkan dengan plasebo pemberian nintedanib memperlihatkan penurunan FVC yang relatif sama pada kedua kelompok. Hal yang sama didapatkan juga pada pasien yang mendapatkan terapi dengan immunosupresif terutama *mycophenolate mofeti* yang dibandingkan dengan plasebo. Namun demikian pada penelitian-penelitian lain diperlihatkan bahwa terapi antifibrotik memberikan harapan kepada pasien-pasien SSc untuk memperlambat progresivitas dari ILD^{9,10}.

Algoritme tatalaksana PF-ILD dapat dilihat pada gambar 3. Pada algoritme tersebut diperlihatkan bahwa pertama-tama harus dibedakan dulu jenis ILDs yang didapat berdasarkan gejala klinis dan gambaran HRCT toraksnya, apakah tipe IIP, IPAF (*Interstitial Pneumonia with autoimmune feature*), CTD-ILD dan non-CTD ILD. Kemudian dilakukan evaluasi gejala klinis dan pemeriksaan fungsi paru serial dan kalau perlu pemeriksaan HRCT toraks ulang untuk menentukan apakah ada tanda-tanda yang mengarah kesuatu PF-ILD. Bila didapatkan tanda-tanda dan gejala klinis yang sesuai dengan kriteria PF-ILD maka diberikan terapi dengan obat-obat

imunosupresif (imunomodulator) atau dengan obat antifibrotik sesuai indikasi¹.



Gambar 3. Algoritme tatalaksana *progressive fibrosing interstitial lung disease* (PF-ILD)

Kesimpulan

Progressive fibrosing interstitial lung disease adalah suatu keadaan dimana terjadi perburukan lesi paru berdasarkan HRCT disertai dengan penurunan fungsi paru dan peningkatan gejala klinis pada pasien-pasien dengan ILD. *Progressive fibrosing interstitial lung disease* dapat terjadi pada beberapa subtype ILDs tertentu sehingga dapat memperburuk kualitas hidup pasien dan dapat meningkatkan angka kematian. Diperlukan pemeriksaan fungsi paru dan pemeriksaan HRCT serial untuk mendiagnosis PF-ILDs. Tatalaksana PF-ILDs terdiri dari terdiri dari terapi non-

farmakologi dan terapi farmakologi dengan pendekatan multidisiplin. Terapi utama PF-ILDs adalah dengan pemberian obat-obat antifibrotik atau obat-obat immunosupresif. Terapi immunosupresif diberikan pada *CTD-related ILDs*, sedangkan antifibrotik diindikasikan pada IPF-ILD, non-IPF ILD selain CTD dan juga pada *CTD-related ILDs* yang tidak membaik dengan pemberian obat-obat immunosupresif.

Referensi

1. Martu sewicz-Boros MM, Piotrowski WJ. Progressive fibrosis in interstitial lung diseases-proposed definition and management. *Adv Resir Med.* 2021; 89: 505-10.
2. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, *et al.* Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2018. Available from <http://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>.
3. Gagliardi M, Vande Berg D, Heylen CE, Koeing S, Hoton D, Tamirou F, *et al.* Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Available from : <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03481-8>.
4. Kishaba T. Current perspective of progressive-fibrosing interstitial lung disease. *Respiratory Investigation.* 2022; 60: 503-9. Available from <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2022.03.004>.
5. Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respiratory Research.* 2019; 20: 57. Available from : <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1022-1>.
6. Wong AW, Ryerson CH, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respiratory Research.* 2020; 21:23. Available from : <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1296-3>.

7. Copeland C, Lancaster LH. Management of progressive fibrosing interstitial lung diseases (PF-ILD). *Font. Med.* Available from doi: 10.3389/fmed.2021.743977.
8. Nasser M, Larrieu, Si- Mohamed S, Ahmad K, Boussel L, Brevet M, *et al.* Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS STUDY). *Eur Respir J.* 2021; 57: 2002718. Available from : doi : <https://doi.org/10.1183/13993003.02718-2020>.
9. Nagy A, Nagy T, Kolonics-Farkas AM, Eszes N, Vincze K, Barczy E, *et al.* Autoimmune progressive fibrosing interstitial lung disease: Predictors of fast decline. *Front. Pharmacol.* 12:778649. Available from : doi: 10.3389/fphar.2021.778649.
10. Piotrowski WJ, Martusewicz-Boros MM, Bialas AJ, Barczyk A, Batko B, Blasinska K. Guidelines of the Polish Respiratory Society on the Diagnosis an Treatment of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases other than Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv. Respir. Med.* 2022; 90: 425-50.

GUT-LUNG AXIS: FROM CLINICAL STRATEGIES TO REAL WORLD PRACTICES

Gurmeet Singh

Divisi Respiriologi dan Penyakit Kritis
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

Mikrobiota Usus

Mikrobiota memiliki banyak fungsi, seperti fermentasi substrat energi, melatih sistem imun, mencegah pertumbuhan bakteri patogenik, mengatur produksi vitamin seperti biotin dan vitamin K. Beberapa studi menunjukkan bahwa disbiosis pada microbiota dapat mengakibatkan *inflammatory bowel disease*, sirosis, atau kanker kolorektal. Mikrobiota usus juga berfungsi sebagai moderator dalam respon imun, inflamasi, dan terjadinya penyakit paru seperti pneumonia, asma, dan kanker paru.¹

Mikrobiota Paru

Belum banyak studi yang mempelajari microbiota paru. Pada paru yang sehat, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veronococcus*, *Fusobacterium*, dan *Haemophilus* merupakan bakteri yang dominan pada saluran napas. Mikroorganisme paru memainkan peran biologisnya melalui regulasi sistem imun. Pada awal keidupan, mikroorganisme paru bermigrasi dari sekresi faring atau cairan lambung melalui mikro-aspirasi dan akhirnya dihilangkan melalui fagositosis (oleh makrofag alveolar) dan dipindahkan oleh silia

mukosilier, dengan itu membantu pematangan sistem imun untuk mencapai keseimbangan dan stabilitas mikroekologi paru, Jika terjadi penyakit paru, homeostasis paru akan terganggu karena: perubahan pada lingkungan jalan napas karena inflamasi kronis yang akan menunjang tumbuhnya berbagai flora dan disfungsi epitel paru yang mengganggu penghapusan mikroorganisme atau juga membantu migrasi mikroorganisme ke paru (infeksi sekunder).²

Eubiosis dan Disbiosis

Komposisi mikrobiota tubuh dipengaruhi oleh genotipe pejamu, lingkungan, dan pola makan. Produk metabolik mikrobiota mempengaruhi beberapa fungsi seperti motilitas, pencernaan, permeabilitas, imunitas mukosa, dan *barrier effect*.

Eubiosis didefinisikan sebagai keadaan ekosistem mikrobiota usus yang seimbang, sedangkan disbiosis digambarkan sebagai ketidakseimbangan kondisi ekosistem usus yang umumnya terkait dengan penyakit. Terdapat beberapa faktor yang diperkirakan menyebabkan disbiosis seperti dijabarkan dalam Tabel 1.²

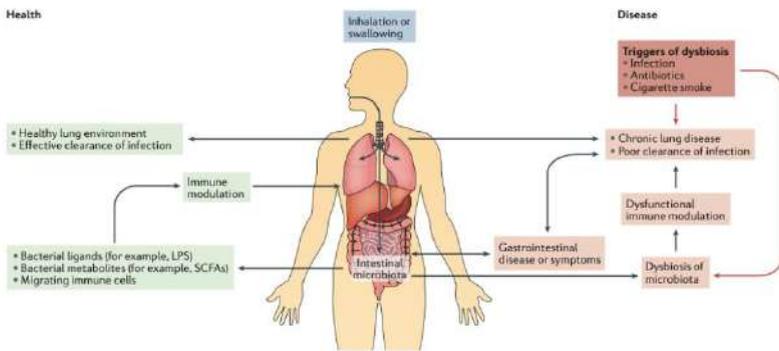
Tabel 6. Etiologi disbiosis

Gastrointestinal	Ekstra-gastrointestinal
<i>Irritable bowel syndrome</i>	Obesitas
<i>Intestinal bacterial overgrowth</i>	Diabetes mellitus
Divertikulosis	Penyakit autoimun

<i>Inflammatory bowel disease</i>	Penyakit jantung
Intoleransi/alergi makanan/penyakit celiac	Penyakit ginekologi
Keganasan	Gangguan urologi
Penyakit liver	
Penyakit pankreas	

Gut-Lung Axis

Permukaan epitel saluran cerna dan jalan napas dapat terpapar banyak jenis mikroorganisme. Mikroorganisme yang tercerna dapat mencapai keduanya dan mikrobiota dari saluran cerna dapat memasuki paru melalui aspirasi. Baik mukosa saluran cerna maupun saluran napas memiliki sawar fisik terhadap penetrasi mikroba, dan kolonisasi mikroba normal menghasilkan resistensi terhadap patogen.



Gambar 1. Prinsip *gut-lung crosstalk* pada keadaan sehat dan sakit

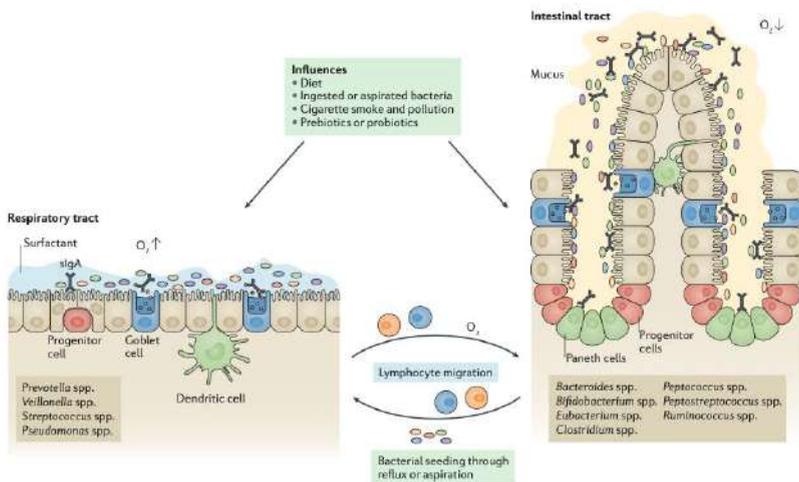
Dijabarkan pada Gambar 1, mikrobiota usus yang sehat mempertahankan homeostasis respon imun lokal dengan ligan struktural [lipopolisakarida (LPS) dan/atau peptidoglikan] dan metabolit yang tersekresi (*short-chain fatty acids/SCFA*). Mikroorganisme yang menginvasi dan metabolit yang terabsorpsi mempengaruhi limfosit yang bersirkulasi dan berkontribusi terhadap regulasi respon sistem imun. Jika mikrobiota usus terganggu (infeksi atau paparan antibiotik), respon imun akan berubah. Saat sistem imun masih berkembang, gangguan bisa mempengaruhi dan merubah cara sistem imun bereaksi terhadap sekitarnya, yang kemudian akan menyebabkan berkembangnya gangguan inflamasi kronis pada usus dan paru. Pada manusia dewasa, disbiosis mikrobiota usus (seperti karena paparan asap rokok), dapat menyebabkan inflamasi sistemik dan inflamasi kronis pada lokasi distal.³

Kesamaan Struktur dan Fungsi Antara Usus Dan Paru

Baik epitel usus dan paru tercipta dari endoderm dan terdiri dari sel epitel kolumnar dengan proyeksi mikrovili (usus) atau silia (jalan napas) yang berfungsi sebagai sawar fisik untuk sistem imun. Keduanya menghasilkan mukus melalui sel goblet dan imunoglobulin A. Alveoli yang ditemukan di jalan napas terminal paru terdiri dari sel epitel skuama yang bisa menghasilkan surfaktan (sel alveolar tipe 2) atau berperan dalam pertukaran gas (sel alveolar tipe 1). Bedanya, lumen usus merupakan lingkungan yang

tidak kaya oksigen dan berfungsi untuk mencerna makanan dan menyerap nutrisi. Saluran napas dan alveoli kaya akan oksigen dengan pergerakan dua arah (inhalasi dan ekshalasi).

Kesamaan struktur dan fungsi usus dan paru dijelaskan dalam Gambar 2.³

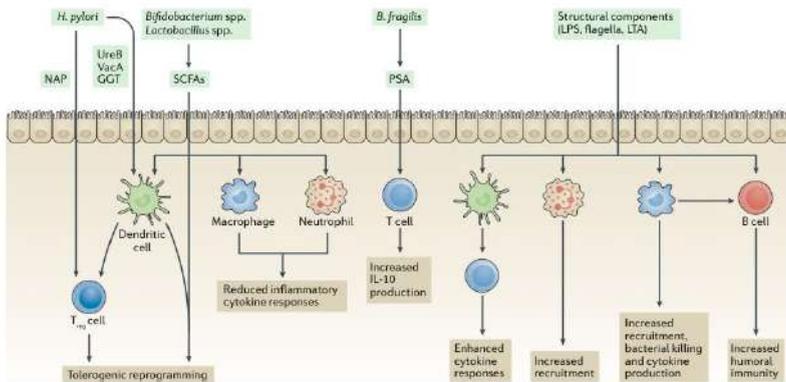


Gambar 2. Kesamaan struktur dan fungsi antara usus dan paru

Perubahan pada pola makan, paparan obat, dan lingkungan dapat mempengaruhi komposisi mikrobiota. Usus dan paru dapat saling mempengaruhi respon imun masing-masing. Bakteri dari usus dapat berpindah ke paru melalui aspirasi, muntah, atau refluks esofagus. Jika terjadi disbiosis, integritas epitel yang terganggu dapat memudahkan komponen dan metabolit bakteri dapat memasuki sistem sirkulasi dan menyebabkan inflamasi sistemik.³

Sistem Imun dan Mikrobiota

Komponen mikroorganisme struktural dan yang tersekresi dapat mempengaruhi respon imun pejamu baik lokal dan juga distal. Metabolit mikrobial seperti SCFA mengikat pada reseptor *free fatty acid* atau mempromosikan perubahan epigenetik pada leukosit pejamu, yang memicu respon anti-inflamasi dan mengurangi inflamasi. Faktor virulen dari bakteri patogenik (seperti *Helicobacter pylori* atau *Bacteroides fragilis*) dapat menurunkan respon imun pejamu, sedangkan komponen struktural dari bakteri komensal dapat mempengaruhi sistem imun dengan aktivasi faktor reseptor rekognisi.³



Gambar 3. Mekanisme sistem imun oleh mikrobiota³

Peranan Mikrobiota Usus pada Berbagai Penyakit Paru

1. Asma

Peningkatan risiko asma dikatakan terkait dengan gangguan pada mikrobiota usus pada fase awal kehidupan.

Peningkatan risiko ini terkait dengan bertambahnya bakteri *B. fragilis* dan bakteri anaerob pada awal kehidupan, dan juga kurangnya diversitas mikroba. Terdapat beberapa mekanisme yang dipertimbangkan menjadi penyebab mikrobiota usus dapat meningkatkan risiko asma. Bayi yang berisiko menderita asma memiliki kadar LPS yang rendah pada fekesnya, sementara PSA dari *B. fragilis* ditemukan dapat melindungi dari terjadinya penyakit alergi jalan napas. Bakteri komensal juga dapat mempengaruhi terjadinya asma melalui produksi dan sekresi metabolit, terutama SCFA. Risiko asma pada bayi juga terkait dengan rendahnya konsentrasi asetat pada fekes. Studi pada mencit menemukan bahwa diet tinggi serat, yang akan meningkatkan kadar SCFA pada serum dan fekes, melindungi mencit dari terjadinya gejala asma,

2. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Perubahan komposisi mikrobiota usus yang terkait dengan asap rokok kemungkinan merupakan hasil dari kombinasi faktor lingkungan, pejamu, gangguan sistem imun, gangguan bersihan patogen, dan tertelannya bakteri yang ada pada rokok. Asap rokok juga dapat secara langsung mempengaruhi virulensi bakteri dan fungi, dan juga mempengaruhi pertumbuhan dan struktur bakteri usus seperti *Bifidobacterium animalis*, yang pada akhirnya menyebabkan disbiosis. Toksin dari bakteri seperti enterotoksin atau LPS dapat berkontribusi terhadap pathogenesis PPOK. Inflamasi

usus terkait mikrobiota juga dapat menjadi sistemik dan juga berkontribusi terhadap kejadian PPOK. Belum banyak studi mengenai hubungan mikrobiota usus dan PPOK, namun dikatakan SCFA memiliki potensi memperbaiki fungsi sawar usus dan memberi manfaat pada subjek binatang yang memiliki PPOK.³

3. Tuberkulosis

Mikrobiota usus memegang peranan penting dalam imunitas dan pertahanan pejamu, dan beberapa studi menunjukkan perubahan pada mikrobiota usus pada pasien tuberkulosis (TB) dan mengindikasikan bahwa disbiosis mikrobiota usus merupakan faktor penting dalam patogenesis TB. Studi oleh Luo dkk mendapatkan bahwa pada pasien TB, jumlah Actinobacteria dan Proteobacteria secara bermakna lebih banyak, sementara Bacteroidetes lebih sedikit dibandingkan subjek yang sehat. Selain itu, bakteri yang memproduksi SCFA menurun secara signifikan pada pasien TB, yang pada akhirnya menginduksi inflamasi sistemik dan gangguan pada sistem imun paru.⁴ Penelitian lain oleh Perry dkk menemukan bahwa pasien TB yang juga terinfeksi *Helicobacter pylori* memiliki sitokin Th1 dan interferon gamma lebih banyak dibanding pasien TB yang tidak terinfeksi *H. pylori* dan memiliki risiko lebih rendah untuk terkena TB atau TB resisten obat, yang mengindikasikan bahwa efek bystander *H.*

pylori dapat memodifikasi risiko TB dan berkontribusi terhadap pengendalian infeksi TB.⁵

4. Kanker Paru

Kanker paru merupakan salah satu keganasan yang paling mematikan, dengan mortalitas dan morbiditas yang semakin meningkat dan sebagai penyebab utama kematian terkait keganasan. Beberapa studi terbaru menunjukkan peranan mikrobiota usus dalam berbagai jenis keganasan seperti kanker kolorektal, karsinoma hepatoseluler, dan kanker paru. Banyak studi mengindikasikan bahwa komposisi mikrobiota usus pada pasien dengan kanker paru berbeda secara signifikan dibandingkan individu yang sehat. Pada pasien kanker paru, terdapat peningkatan bakteri *Enterococcus spp* dan sedikitnya jumlah *Actinobacteria spp* dan *Bifidobacterium spp* pada pemeriksaan feses. Penelitian oleh Zhuang dkk menemukan bahwa individu yang sehat memiliki mikrobiota usus dengan spektrum fungsional yang lebih tinggi, sementara pasien dengan kanker paru menunjukkan rendahnya metabolit dan kerentanan terhadap kanker lebih tinggi. Disbiosis juga dikatakan terkait dengan diare terkait imun setelah pengobatan dengan *anti-programmed cell death protein 1* (anti-PD-1) pada pasien kanker paru.⁶

5. Penyakit Kritis

Sebuah studi kohort observasional prospektif dilakukan oleh Dickson dkk pada 91 pasien perawatan intensif (ICU)

untuk menentukan apakah luaran klinis pasien sakit kritis dapat diprediksi oleh fitur mikrobiom paru. Adapun luaran yang dinilai yaitu hari bebas ventilator (28 hari setelah masuk perawatan). Didapatkan bahwa pasien dengan bakteri paru yang meningkat memiliki hari bebas-ventilasi lebih sedikit (*hazard ratio*, 0.43; 95% CI 0.21-0.88). komposisi bakteri paru memprediksi jumlah hari bebas-ventilator ($p=0.003$), didorong juga oleh adanya bakteri usus (spesies *Lachnospiraceae* dan famili *Enterobacteriaceae*). Deteksi bakteri usus juga diasosiasikan dengan adanya *acute respiratory distress syndrome*.⁷

Remodulasi Mikrobiota Usus

Terdapat beberapa strategi untuk tatalaksana penyakit paru dengan cara modulasi mikrobiota usus, seperti dijabarkan dalam Tabel 2.⁸

Tabel 7. Cara-cara modulasi microbiota usus

Diet dan nutrisi	Tatalaksana kondisi predisposisi	Intervensi
Jumlah kalori	Obati DM dan gangguan motilitas	Antibiotik
Mineral	Pembedahan atau prokinetik jika dibutuhkan	Bioterapi (probiotik, prebiotik, postbiotik)
Vitamin	Hentikan pemberian PPI atau antasid	Transplantasi mikrobiota

1. Probiotik

World Health Organization (WHO) mendefinisikan probiotik sebagai mikroorganisme hidup, yang jika diberikan dalam jumlah yang cukup akan memberikan manfaat kesehatan bagi pejamu, termasuk di antaranya *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, dan *Bifidobacterium spp*, yang memicu perubahan pada komposisi mikrobiota usus dan memperbaiki keseimbangan mikrobial dalam usus. Probiotik memiliki efek yang *strain-specific*, dibandingkan *species-specific*.⁸

Tabel 8. Taksonomi bakteri probiotik

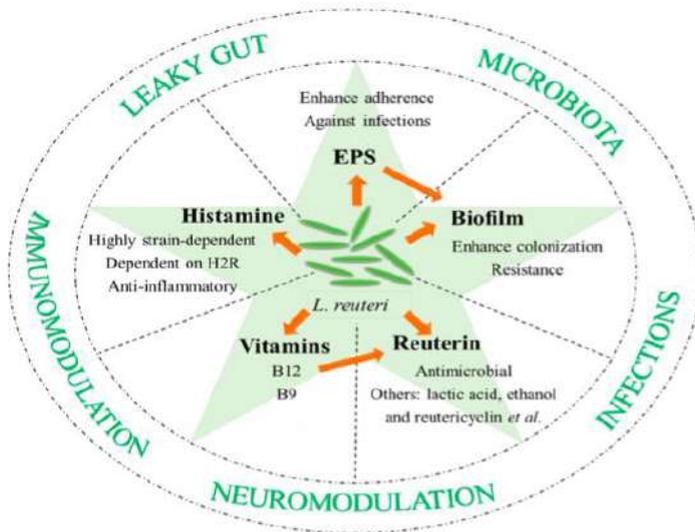
	Bakteri probiotik 1	Bakteri probiotik 2
Grup	Lactic acid bacteria	Lactic acid bacteria
Genus	Lactobacillus	Lactobacillus
Spesies	Lactobacillus reuteri	Lactobacillus rhamnosus
Strain	L. reuteri Protectis	L. rhamnosus GG

2. *Lactobacillus reuteri*

L. reuteri secara alami ditemukan pada: saliva, air susu, lambung, usus kecil, kolon, feses, dan vagina. Probiotik ini memproduksi beberapa jenis molekul efektor:

- Reuterin: memiliki fungsi antimikrobial, antiviral, dan antifungal

- *Gamma-amino butyric acid* (GABA): neurotransmitter yang mempengaruhi motilitas usus, ansietas, dan depresi
- Asam laktat dan asetik: keduanya memiliki efek antimikrobal dan menurunkan efek pH
- *Short chain fatty acids* (SCFA): modifikasi motilitas⁹



Gambar 4. Berbagai fungsi *L. reuteri*

Sebuah studi oleh Liu dkk mempelajari efek *L. reuteri* dalam menurunkan kejadian *necrotizing enterocolitis*. *Necrotizing enterocolitis* merupakan penyebab mortalitas dan morbiditas utama pada bayi prematur. Penyakit ini diinduksi pada tikus baru lahir via formula orogastrik dan paparan terhadap hipoksia. *L. reuteri* ditambahkan ke dalam formula untuk mencegah NEC. Skor NEC, gen *Toll-like receptor* (TLR), aktivitas phosphor-IkB, dan kadar sitokin pada usus dinilai. *Strain* DSM 17938 dan ATCC PTA 4659

meningkatkan angka kesintasan dan menurunkan kejadian dan keparahan NEC secara signifikan. Dalam respon terhadap probiotik, ekspresi IL-6, TNF-alpha, TLR4, dan NK-kB oleh mRNA menurun sementara kadar sitokin IL-10 anti-inflamasi meningkat. Pengobatan dengan *L. reuteri* juga menyebabkan turunnya level protein TLR4 dan kadar sitokin TNF-alpha dan IL-1beta pada tikus dengan NEC.¹⁰

Studi oleh Di Nardo dkk menilai efek *L. reuteri* pada pasien dengan fibrosis sistik dalam hal eksaserbasi dan infeksi pada saluran napas atas dan saluran cerna. Studi ini merupakan studi prospektik, acak, tersamar ganda yang melibatkan 61 pasien fibrosis sistik dengan penyakit sedang-berat. Ditemukan bahwa eksaserbasi paru menurun secara bermakna pada kelompok yang diberi *L. reuteri* dibandingkan dengan kelompok plasebo ($p < 0.01$), dengan *number needed to treat* sebanyak 3. Kejadian infeksi saluran napas atas juga secara bermakna lebih sedikit pada kelompok *L. reuteri* dibandingkan dengan kelompok plasebo ($P < 0.05$) dengan *number needed to treat* sebanyak 6. Tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam hal nilai FEV1, konsentrasi calprotectin feses, dan sitokin antar kedua kelompok.¹¹

Penelitian oleh Miraglia dkk menilai efek *L. reuteri* strain DSM 17938 pada inflamasi alergi pada anak dengan asma ringan persisten. Ditemukan bahwa nilai *fractional exhaled nitric oxide* (FeNO) menurun secara bermakna pada kelompok *L. reuteri* dibanding kelompok plasebo pada akhir masa pengobatan ($p = 0.045$).

Pada pemeriksaan sitokin terdapat peningkatan kadar IL-10 ($p < 0.05$) dan turunnya kadar IL-2 ($p < 0.05$) pada kelompok *L. reuteri* pada akhir masa pengobatan. Tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam nilai FEV1 dan skor ACT.¹²

Daftar Pustaka

1. Neish AS. Microbes in Gastrointestinal Health and Disease. *Gastroenterology*. 2009; 136: 65-80
2. Shi CY, Yu CH, Yu WY, Ying HZ. Gut-Lung Microbiota in Chronic Pulmonary Diseases: Evolution, Pathogenesis, and Therapeutics. *Can J of Inf Dis and Med Micr*. 2021
3. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev*. 2016; 15: 55-63
4. Luo M, Liu Y, Wu P, Luo DX, Sun Q, Zheng H, et al. 2017. Alternation of gut microbiota in patients with pulmonary tuberculosis. *Front Physiol*. 2017; 8:822
5. Perry S, de Jong BC, Solnick JV, de la Luz Sanchez M, Yang S, Lin PL, et al. 2010. Infection with *Helicobacter pylori* is associated with protection against tuberculosis. *PLoS One*. 2010; 5:e8804
6. Zhuang H, Cheng L, Wang Y, Zhang YK, Zhao MF, Liang GD, et al. Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019; 9:112

7. Dickson RP, Schultz MJ, van der Poll T, Schouten LR, Falkowski NR, Luth JE, et al. Lung Microbiota Predict Clinical Outcomes in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(5): 555-63
8. FAO/WHO (2001, 2002) Joint Working Group Guidelines for Probiotics in Food . Gramatically modified by ISAPP, published by Hill et al. (2014)
9. Mu Q, Tavella VJ, Luo XM. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front Microbiol* 2018; 9(757)
10. Liu Y, Fatheree NY, Mangalat N, Rhoads JM. *Lactobacillus reuteri* strains reduce incidence and severity of experimental necrotizing enterocolitis via modulation of TLR4 and NF- κ B signaling in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012; 302: G608-G617
11. Di Nardo G, Oliva S, Menichella A, Pistelli R, Biase RV, Patriarchi F, et al. *Lactobacillus reuteri* ATCC55730 in Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Nov 4];58(1):81-6.
12. Miraglia Del Giudice M, Maiello N, Decimo F, Fusco N, D'Agostino B, Sullo N, et al. Airways allergic inflammation and *L. reuterii* treatment in asthmatic children. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012 Jan-Mar;26(1 Suppl):S35-40.

HOW LONG SHOULD WE GO FOR TREATING DYSLIPIDEMIA IN CHRONIC CORONARY SYNDROME PATIENTS?

Eka Ginanjar

Divisi Kardiologi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto

Mangunkusumo, Jakarta

PENDAHULUAN

Berdasarkan data dari *American Heart Association* (AHA) terdapat 15,5 juta orang dewasa (6,2% dari populasi dewasa) di Amerika Serikat yang memiliki penyakit arteri koroner (PAK) pada tahun 2016^{1,2}, sedangkan pada tahun 2020, terdapat 382.820 orang di Amerika Serikat yang meninggal akibat PAK, di mana 2 dari 10 kematian dari PAK terjadi pada orang dewasa berusia kurang dari 65 tahun.³ Kondisi PAK merupakan sebuah proses dinamis dari akumulasi plak aterosklerosis dan perubahan fungsional dari sirkulasi koroner yang dapat dimodifikasi dengan perubahan gaya hidup, farmakoterapi, dan revaskularisasi sehingga penyakit dapat menjadi stabil atau regresi. Presentasi klinis dari PAK dibagi menjadi dua, yaitu sindrom koroner akut (SKA) dan sindrom koroner kronis (SKK).^{4,5}

Sindrom koroner kronis merupakan istilah baru yang digunakan untuk mendefinisikan penyakit arteri koroner (PAK) sebagai sebuah proses yang progresif kronis.⁵ Istilah ini

menggantikan istilah yang lama yaitu penyakit arteri koroner stabil (*stable coronary artery disease*). Berdasarkan pedoman dari *European Society of Cardiology* (ESC) 2019, SKK dibagi menjadi 6 skenario yang paling sering terjadi pada pasien, yaitu: (i) pasien yang dicurigai sebagai PAK dan gejala angina 'stabil' dan/atau dispnea, (ii) pasien dengan awitan baru dari gagal jantung atau disfungsi ventrikel kiri dan suspek PAK, (iii) pasien dengan asimtomatik dan simtomatik dengan gejala yang stabil < 1 tahun setelah serangan SKA atau pasien dengan revaskularisasi baru-baru ini, (iv) pasien asimtomatik dan simtomatik > 1 tahun setelah diagnosis awal atau revaskularisasi, (v) pasien dengan angina dan suspek vasospastik atau penyakit mikrovaskular, (vi) subjek asimtomatik dimana PAK terdeteksi saat skrining.⁵

Meskipun terapi farmakologis dan invasif semakin maju, faktor risiko tetap menjadi prediktor independen terhadap mortalitas kardiovaskular pada pasien PAK, termasuk SKA dan SKK^{6,7}. Terdapat faktor risiko utama pada PAK yang beberapa diantaranya dapat dikontrol, yaitu hipertensi, dislipidemia, merokok, diabetes, *overweight* atau obesitas, kurangnya aktivitas fisik, diet yang buruk, dan stres, sedangkan sebagian faktor risiko tidak dapat dikontrol, seperti usia (semakin tua, risiko PAK meningkat), jenis kelamin (laki-laki lebih tinggi mengalami PAK), riwayat keluarga dengan PAK, dan ras.⁷

Dislipidemia merupakan faktor risiko independen utama pada PAK dan bahkan menjadi prasyarat untuk PAK yang terjadi sebelum

faktor risiko utama lainnya muncul.^{6,8} Beberapa penelitian, baik melalui hewan coba, observasi klinis, maupun epidemiologis, mengonfirmasi hubungan kuat antara kadar kolesterol total dengan risiko penyakit kardiovaskular.⁷ Klinisi dan epidemiologis menyetujui bahwa kolesterol total plasma dapat berguna sebagai marka dalam memprediksi penyakit kardiovaskular.⁷ Komponen kolesterol yang disebut sebagai *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-C) memiliki hubungan secara langsung dengan penyakit kardiovaskular. Tingginya kadar LDL-C memiliki hubungan terhadap insiden PAK yang lebih tinggi.⁷ Sebaliknya, komponen kolesterol *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C) diketahui memiliki efek kardioprotektif.^{9,10}

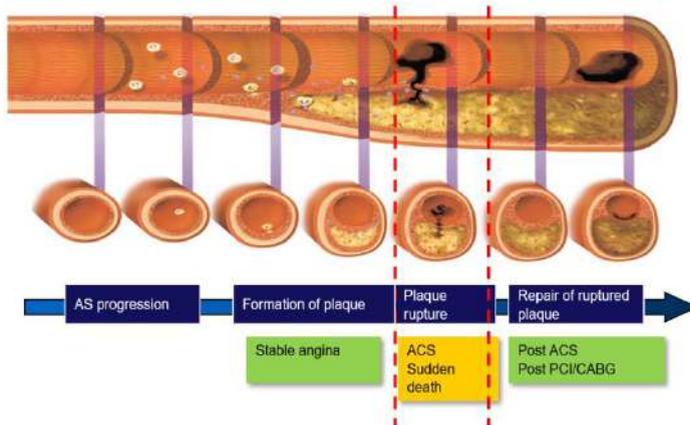
HUBUNGAN DISLIPIDEMIA TERHADAP SINDROM KORONER KRONIS

Lipoprotein merupakan partikel plasma kompleks yang mengandung sebuah inti dari ester kolesterol dan trigliserida yang dikelilingi oleh kolesterol bebas, fosfolipid, dan apolipoprotein. Lipoprotein diklasifikasikan berdasarkan ukuran, densitas, dan lipid utama, serta kandungan apolipoprotein. Apolipoprotein merupakan sebuah struktur protein yang berikatan dengan trigliserida dan kolesterol, protein ini berfungsi untuk pembentukan lipoprotein dengan bertanggung jawab terhadap struktur dan metabolisme lipoprotein dengan cara menjadi ligan untuk reseptor lipoprotein dan aktivator/inhibitor dari enzim yang terlibat dalam metabolisme

lipoprotein.⁹ Berdasarkan klasifikasi tersebut, lipoprotein dibagi menjadi *chylomicrons* (CM), *very-low-density lipoprotein* (VLDL), *intermediate-density lipoprotein* (IDL), *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), dan lipoprotein (a) [Lp(a)].⁹

Low-density lipoprotein (LDL) merupakan lipoprotein yang bertanggung jawab untuk transportasi kolesterol ke jaringan perifer dan lipoprotein yang telah diteliti memiliki dampak secara langsung terhadap pembentukan aterosklerosis. Dengan ukuran rata-rata 18-25 nm, LDL dan apolipoprotein dominannya, Apo B-100, mengalami oksidasi dan modifikasi molekuler lainnya sehingga menyebabkan terjadinya kerusakan endotel, kemoatraksi makrofag, dan perubahan arteri patologis.⁹

Pembentukan plak aterosklerosis menjadi salah satu patofisiologi dari PAK, termasuk SKA dan SKK. LDL memerankan peran penting dalam inisiasi, progresi, dan komplikasi dari aterosklerosis (Gambar 1).¹¹



Gambar 1. Gambaran koroner yang diawali dengan kondisi normal, awitan, progresi, formasi, ruptur, dan perbaikan dari plak aterosklerotik yang terus terjadi¹¹

Saat ini, terdapat beberapa mekanisme yang berhasil diteliti secara spesifik terkait peran LDL dalam pembentukan plak aterosklerosis sehingga menjadi penyakit kardiovaskular atherosklerotik atau *atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD).¹²

Transitosis LDL Melewati Endotelium

LDL merupakan bentuk lipoprotein aterogenik yang paling banyak di dalam plasma dan merupakan pembawa kolesterol ke dinding arteri. Beberapa faktor risiko memodulasi kecenderungan LDL dan lipoprotein aterogenik lainnya untuk melewati endotelium dan memasuki intima arteri¹². Pergerakan LDL diketahui terjadi

melalui filtrasi pasif melewati endotelium yang terganggu dengan permeabilitas yang tinggi. Studi telah menunjukkan bahwa transitosi LDL terjadi melalui jalur vesikuler, melibatkan *caveolae*, *scavenger receptor B1 (SR-B1)*, *activin receptor-like kinase 1 (ALK1)*, dan reseptor LDL. Namun, meskipun reseptor LDL tampaknya memediasi transitosi LDL melintasi sawar darah otak, *proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9 (PCSK9)* mengarahkan degradasi transitosi: reseptor LDL tidak memiliki efek terhadap LDL sehingga transportasi LDL melintasi endotelium dalam sirkulasi sistemik tampaknya bersifat *LDL receptor-independent*. Bukti lainnya menunjukkan bahwa transitosi LDL melintasi *monolayer* membutuhkan interaksi SR-B1 dengan protein sitoplasma. Lebih spesifik lagi, LDL menginduksi peningkatan secara nyata dalam *coupling* SR-B1 dengan *guanine nucleotide exchange factor dedicator of cytokinesis 4 (DOCK4)*. SR-B1 dan DOCK4 dibutuhkan untuk transportasi LDL. Menariknya lagi, ekspresi SR-B1 dan DOCK4 lebih tinggi pada arteri aterosklerotik dibandingkan arteri normal.¹²

Estrogen menghambat transitosi LDL secara signifikan dengan melakukan *down regulation* pada SR-B1 endotel. Proses *down regulation* ini tergantung pada reseptor *G-protein-coupled oestrogen* dan menjelaskan mengapa kadar fisiologis estrogen mengurangi transitosi LDL dalam sel endotel arteri dari pria, tetapi tidak pada wanita. Temuan ini menawarkan satu penjelasan kenapa wanita memiliki risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik lebih rendah daripada laki-laki sebelum menopause.¹²

Transitosis LDL melewati sel endotel juga dapat ditingkatkan melalui beberapa hal, contohnya, dengan aktivasi *NOD-like receptor containing domain pyrin 3 (NLRP3) inflammasome*, kompleks sitosolik multiprotein yang mengaktifkan ekspresi famili dari sitokin interleukin-1 (IL-1) atau dengan hiperglikemia. Sebaliknya, sebuah studi menunjukkan koreksi cepat hiperkolesterolemia pada mencit memperbaiki *barrier* endotel terhadap LDL. Mekanisme yang mendasari peningkatan laju transitosis LDL selama hiperkolesterolemia masih belum diketahui pasti.¹²

Faktor-faktor yang memengaruhi retensi LDL di dalam dinding arteri

Akumulasi LDL subendotel pada area arteri yang rentan terhadap lesi terutama karena retensi selektif LDL di intima, dan dimediasi oleh interaksi residu asil amino (arginin dan lisin) dalam apoB100 dengan sulfat bermuatan negatif dan gugus asam karboksilat dari proteoglikan dinding arteri. Perubahan genetik dari domain pengikat proteoglikan dari apoB100 atau domain pengikat apoB100 dari proteoglikan dinding arteri sangat mengurangi aterogenesis. Dengan demikian, aterogenisitas LDL terkait dengan kemampuan bagian apoB100-nya untuk berinteraksi dengan proteoglikan dinding arteri, suatu proses yang dipengaruhi oleh perubahan komposisi, baik pada inti maupun permukaan LDL. Sebagai contoh, peningkatan LDL manusia dengan *cholesteryl*

oleate meningkatkan pengikatan proteoglikan dan aterogenesis. Selain itu, apoE, apoC-III, dan serum *amyloid* A meningkatkan afinitas LDL untuk proteoglikan dinding arteri.¹²

Studi otopsi pada individu muda menunjukkan bahwa arteri rawan aterosklerosis mengembangkan hiperplasia intima, penebalan lapisan intima karena akumulasi sel otot polos dan proteoglikan. Sebaliknya, arteri yang resisten aterosklerosis membentuk hiperplasia intima minimal atau tidak sama sekali. Operasi induksi aliran laminar yang terganggu pada arteri karotis komunis yang resisten terhadap aterosklerosis pada tikus telah terbukti menyebabkan proliferasi matriks dan retensi lipoprotein, yang menunjukkan bahwa hiperplasia sangat penting untuk urutan kejadian yang mengarah pada pembentukan plak. Meskipun kecenderungan untuk mengembangkan aterosklerosis sangat bervariasi di berbagai lokasi dalam pembuluh darah manusia, hal ini terlihat pada cabang dan percabangan di mana endotelium terpapar pada aliran darah laminar yang terganggu dan *shear stress* yang rendah atau berfluktuasi. Kekuatan mekanik ini dapat memodulasi ekspresi gen dan protein dan menginduksi disfungsi endotel dan hiperplasia intima. Pembentukan lesi aterosklerotik pada pembuluh darah yang menunjukkan hiperplasia intima juga terjadi setelah intervensi bedah, seperti yang dicontohkan oleh perubahan vaskular setelah operasi bypass arteri koroner. Sejumlah varian genetika yang sangat terkait dengan ASCVD dalam *asosiasi genome-wide association studies* (GWAS) terjadi pada gen yang

mengkode protein dinding arteri, yang mengatur kerentanan terhadap retensi LDL atau respons arteri terhadap akumulasi LDL.¹²

LDL sebagai pemicu utama aterosclerosis

Semua partikel LDL mengarahkan aterosclerosis ke derajat yang bervariasi yang dipengaruhi oleh proteome, lipidome, ikatan proteoglikan, agregasi, dan kerentanan oksidatif. Tindakan aterosklerotik LDL dalam jaringan arteri ini memiliki banyak asal. Secara garis besar, ini meliputi: (1) Pembentukan sel-sel busa (*foam cells*) yang berasal dari makrofag pada penyerapan fagositik dari agregat partikel LDL, atau LDL dimana komponen lipid dan/atau protein telah mengalami modifikasi kovalen, yang memicu penyerapan oleh reseptor *scavenger*. Agregasi dapat terjadi melalui mekanisme non-enzimatik atau yang diinduksi secara enzimatik. Oksidasi lipid (fosfolipid, ester kolesterol, dan kolesterol) atau apoB100 dapat terjadi secara enzimatik (misalnya oleh mieloperoxidase) atau non-enzimatik (misalnya oleh spesies oksigen reaktif yang dibebaskan oleh sel endotel aktif atau makrofag). (2) Pelepasan lipid proinflamasi bioaktif (misalnya fosfolipid teroksidasi) atau fragmennya (misalnya aldehida rantai pendek) setelah oksidasi, yang dapat menimbulkan aksi lokal dan sistemik. (3) Pembentukan deposit lipid ekstraseluler, terutama kristal kolesterol, (4) Induksi respon imun *innate*, yang melibatkan kerusakan terkait pola molekuler (DAMPs, terutama spesifik oksidasi epitop dan kristal kolesterol). Kerusakan terkait pola

molekuler menyebabkan perekrutan sel imuno-inflamasi (monosit-makrofag, neutrofil, limfosit, dan dendritik sel) yang mengarah ke peradangan lokal dan berpotensi kronis yang dapat menginduksi kematian sel dengan apoptosis atau nekrosis sehingga berkontribusi terhadap pembentukan inti nekrotik. (5) Induksi respon imun adaptif setelah kovalen modifikasi apoB100 oleh aldehida atau degradasi apoB100 dengan aktivasi respons sel T spesifik antigen dan antibodi.¹²

Profil subfraksi LDL memengaruhi aterogenisitas

Di bawah kondisi kardiometabolik yang ditentukan, subkelas LDL spesifik dapat menjadi lebih menonjol sebagai pendorong aterogenesis. Beberapa sifat biologis LDL dengan densitas yang kecil dapat meningkatkan risiko penyakit jantung koroner (PJK). LDL dengan densitas yang kecil dapat memasuki intima arteri lebih cepat daripada LDL yang lebih besar. Meskipun demikian, hubungan timbal balik metabolik yang signifikan dari LDL densitas yang kecil dengan kelainan lipoprotein lain yang mengandung apoB aterogenik, khususnya peningkatan konsentrasi VLDL dan sisa lipoprotein, telah menciptakan tantangan dalam menilai kontribusi independen LDL densitas yang kecil terhadap PJK. Akan tetapi, dalam beberapa studi kohort prospektif besar dan kelompok plasebo dari uji coba statin, 126 konsentrasi LDL densitas yang kecil, tetapi bukan LDL dengan densitas besar memprediksi kejadian PJK independen LDL-C. Profil proteomik dan lipidomik

yang heterogen dari partikel LDL juga dapat mempengaruhi aktivitas patofisiologinya. Misalnya, LDL densitas yang kecil secara istimewa diperkaya dalam apoC-III dan apoB terglikasi relatif terhadap LDL yang lebih besar. Selain itu, subkelas LDL densitas yang kecil mencakup spesies LDL elektronegatif yang terkait dengan disfungsi endotel. Ester kolesterol tak jenuh dalam lipidom LDL densitas yang kecil sangat rentan terhadap pembentukan hidroperoksida dibawah stres oksidatif.¹²

Respons yang Ditimbulkan oleh LDL yang Teretensi didalam Dinding Arteri

Retensi dan akumulasi LDL selanjutnya di dinding arteri memicu sejumlah peristiwa yang menginisiasi dan menyebarkan perkembangan lesi. Karena lingkungan mikro lokal dari matriks subendotel, partikel LDL rentan terhadap oksidasi oleh mekanisme enzimatik dan non-enzimatik, yang mengarah pada pembentukan LDL teroksidasi (oxLDL) yang mengandung beberapa molekul bioaktif termasuk fosfolipid teroksidasi. LDL teroksidasi, pada gilirannya, memulai respon inflamasi steril dengan mengaktifkan sel endotel untuk mengatur molekul adhesi dan kemokin yang memicu perekrutan monosit—biasanya monosit Ly6Chi inflamasi—ke dalam dinding arteri. Pentingnya fosfolipid teroksidasi dalam respons inflamasi dinding pembuluh darah telah ditunjukkan melalui ekspresi transgenik dari antibodi rantai tunggal penetralisir fosfolipid teroksidasi, yang melindungi mencit yang rentan

aterosklerosis terhadap pembentukan lesi. Monosit yang baru direkrut berdiferensiasi menjadi makrofag yang selanjutnya dapat mempromosikan oksidasi partikel LDL, yang kemudian dikenali dan diinternalisasi oleh reseptor *scavenger* spesifik yang menimbulkan sel busa yang memuat kolesterol. Beberapa modifikasi lain dari LDL yang dipertahankan, termasuk degradasi atau agregasi enzimatis, juga telah terbukti meningkatkan penyerapannya oleh makrofag. Makropinositosis LDL asli juga dapat berkontribusi pada proses ini.¹²

Makrofag menunjukkan fenotipe yang berbeda, mulai dari sub tipe inflamasi klasik hingga makrofag antiinflamasi yang teraktivasi secara alternatif, telah diidentifikasi pada lesi aterosklerotik. Polarisasi makrofag tampaknya bergantung pada lingkungan mikro, di mana *inducer* pro dan antiinflamasi yang berbeda hadir bersama dengan lipid kompleks, sel *senescent*, dan hipoksia. Dengan demikian, perilaku makrofag adalah proses dinamis yang beradaptasi dengan lingkungan mikro sehingga memungkinkan subset makrofag untuk berpartisipasi dalam hampir setiap tahap aterosklerosis.¹²

DAMP, yang terbentuk ketika LDL yang tertahan menjadi termodifikasi, menginduksi ekspresi gen pro-inflamasi dan pro-trombotik dalam makrofag dengan melibatkan PRR, seperti TLR. Pemuatan lipid dari makrofag dapat menyebabkan pembentukan kristal kolesterol, yang mengaktifkan inflammasome NLRP3, menyebabkan produksi IL-1b dan IL-18. Sel T dan sel B ditemukan

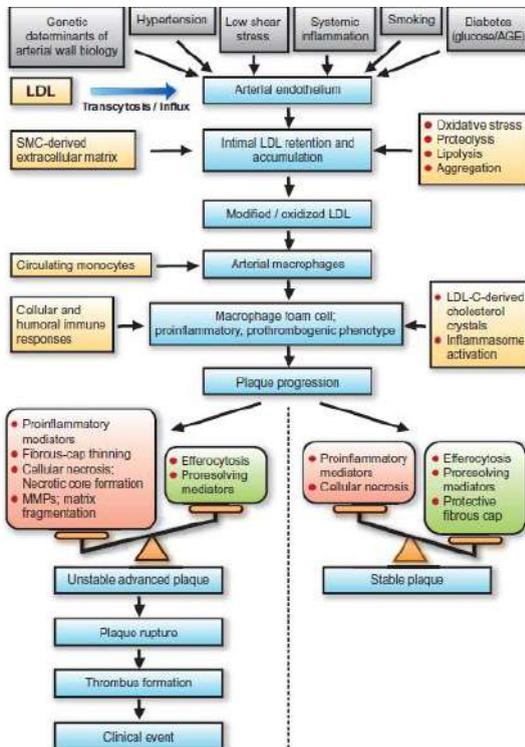
pada lesi aterosklerotik. Sel B memiliki spesifisitas untuk LDL teroksidasi, yang juga memicu aktivasi komplemen, selanjutnya memodulasi respon inflamasi.¹²

Defek Eferositosis Seluler dan Gangguan Resolusi dari Inflamasi

Pembersihan efisien sel-sel mati oleh fagosit, disebut eferositosis, merupakan proses homeostasis penting yang memastikan resolusi respons inflamasi. Hal ini melibatkan pengenalan beberapa sinyal 'makan-saya/*eat-me*', seperti paparan fosfatidilserin pada sel apoptosis, oleh reseptor masing-masing pada makrofag, serta molekul penghubung yang memediasi pengikatan. Selain itu, sinyal 'jangan-makan-saya/*don't-eat-me*', seperti CD47, juga memainkan peran penting dan mempengaruhi aterogenesis. Serapan sel apoptosis dikaitkan dengan peningkatan ekspresi sitokin antiinflamasi TGF- β dan IL-10 dan penurunan ekspresi proinflamasi IL-8 dan IL-1 β oleh makrofag. Eferositosis yang efisien dengan demikian melindungi terhadap aterogenesis dengan menghilangkan debris seluler dan menciptakan lingkungan antiinflamasi. Penyerapan debris seluler juga mendukung produksi berbagai mediator *pro-resolving lipid*, seperti lipoksin, resolvin, dan maresin yang secara aktif terlibat dalam menyelesaikan inflamasi.¹²

Pada inflamasi kronis, lingkungan pro-inflamasi umum mengubah ekspresi molekul yang mengatur eferositosis sehingga partikel oxLDL pada lesi aterosklerotik bersaing untuk diambil oleh makrofag. Akibatnya, eferositosis menjadi defek dan resolusi

peradangan, yang terutama didorong oleh LDL yang dimodifikasi, terganggu. Dalam kondisi seperti itu, sel-sel apoptosis terakumulasi dan mengalami nekrosis sekunder, mendorong pelepasan beberapa DAMP yang selanjutnya menyebarkan inflamasi. Gangguan pembersihan sel apoptosis menghasilkan pembentukan inti nekrotik yang berkontribusi pada plak yang tidak stabil dan ruptur plak. Dengan demikian, eferositosis yang rusak dapat menjadi target terapi potensial untuk meningkatkan resolusi peradangan pada aterosklerosis.¹²



Gambar 2. LDL dan ateriologi¹²

Gambar 2 menjelaskan ringkasan mekanisme mendasar mulai dari cara masuk, retensi, dan akumulasi dari partikel LDL ke dinding arteri dan menyebabkan terbentuknya kompleks aterotrombosis.¹²

TATA LAKSANA DISLIPIDEMIA PADA SINDROM KORONER KRONIS

Kemampuan untuk mencapai kadar LDL-C yang rendah dengan terapi terbaru dan studi-studi pada pasien dengan pendekatan genetika telah memberikan kadar LDL-C yang sangat rendah dan mengubah secara dramatis tata laksana lipid¹³. Berdasarkan pedoman yang ada, penilaian risiko kardiovaskular pada pasien merupakan pendekatan utama untuk mengarahkan terapi (Gambar 3&4).^{5,14}

Very-high-risk	<p>People with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> Documented atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), either clinical or unequivocal on imaging Documented ASCVD includes previous acute coronary syndrome (ACS) (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and transient ischemic attack (TIA), and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivesseal coronary disease with two major epicardial arteries having >50% stenosis), or on carotid ultrasound. DM with target organ damage, or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years) Severe chronic kidney disease (CKD) (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) A calculated SCORE ≥ 10% for 10-year risk of fatal CVD Familial hypercholesterolaemia (FH) with ASCVD or with another major risk factor 	High-risk	<ul style="list-style-type: none"> Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190mg/dL), or BP≥180/110mmHg Patients with FH without other major risk factors DM without target organ damage with DM duration ≥ 10 years or another additional risk factor Moderate CKD (eGFR30-59ml/min/1.73m²) A calculated SCORE ≥5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD
	Moderate-risk Patients		<ul style="list-style-type: none"> Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors Calculated SCORE ≥1% and <5% for 10-year risk of fatal CVD
	Low-risk Patients		<ul style="list-style-type: none"> Calculated SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD

Gambar 3. Stratifikasi risiko berdasarkan pedoman ESC¹⁵

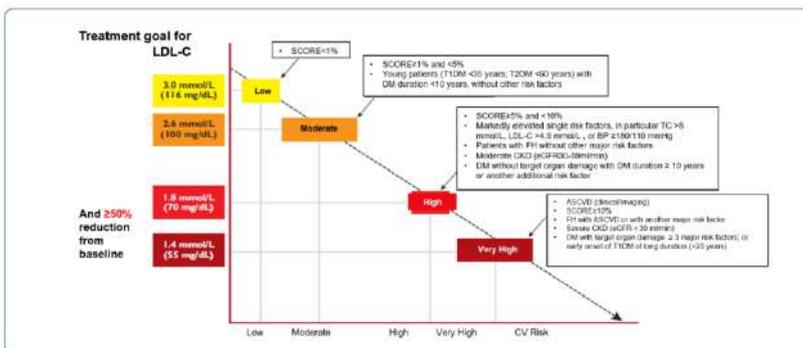
Selanjutnya, direkomendasikan untuk melakukan penurunan LDL-C sepenting memodifikasi faktor risiko.^{5,13,14} Penurunan kadar

LDL-C sangat berguna bagi pasien SKK karena menurunnya risiko kejadian kardiovaskular pada pasien, seperti *major vascular event* (-28%), kematian koroner atau nonfatal myocardial infarction (-26%), revaskularisasi koroner (-34%), dan stroke iskemik (-31%).¹⁰

Pedoman ESC 2019 mengatakan bahwa kadar LDL-C dipertimbangkan untuk “lebih rendah sama dengan lebih baik” dan penurunan LDL-C pada pasien dengan risiko sangat tinggi harus diturunkan “serendah mungkin”, termasuk pasien yang terdiagnosis PAK juga dikategorikan sebagai kelompok risiko sangat tinggi untuk kejadian luaran kardiovaskular.^{5,13} Pada kasus ini, terapi penurun-lipid yaitu terapi statin harus dipertimbangkan terlepas dari konsentrasi LDL-C di dalam tubuh. Tujuan dari pengobatan adalah untuk menurunkan kadar LDL-C setidaknya 50% dari *baseline* dan menjadi <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) meskipun target LDL-C yang lebih rendah <1,0 mmol/L (<40 mg/dL) dapat dipertimbangkan pada pasien yang mengalami kejadian vaskular kedua dalam 2 tahun, tidak harus dari jenis kejadian yang sama dengan kejadian yang pertama.

Ketika kadar ini tidak dapat dicapai, penambahan *ezetimibe* telah terbukti menurunkan kolesterol dan kejadian kardiovaskular pada pasien pasca SKA dan pada mereka yang menderita diabetes, tanpa efek lebih lanjut pada kematian. Terapi dengan *proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitor* juga dapat diberikan karena terbukti menurunkan kadar kolesterol dengan sangat efektif <1,3 mmol/L (50 mg/dL). Selain olahraga, diet, dan pengendalian

berat badan, yang harus direkomendasikan untuk semua pasien, suplemen diet termasuk pitosterol dapat menurunkan LDL-C ke tingkat yang lebih rendah, namun belum terbukti meningkatkan hasil klinis. Pitosterol ini juga digunakan pada pasien dengan intoleransi terhadap statin yang merupakan kelompok dengan risiko lebih tinggi untuk kejadian kardiovaskular. Apheresis lipoprotein densitas rendah dan terapi baru seperti mipomersen dan lomitapide perlu penelitian lebih lanjut. Untuk pasien yang menjalani PCI, atorvastatin dosis tinggi telah terbukti mengurangi frekuensi kejadian peri prosedural pada pasien belum pernah diberikan statin dan pasien yang menerima terapi statin kronis.^{5,13,14}



Gambar 4. Target terapi untuk control LDL-C berdasarkan pedoman ESC⁵

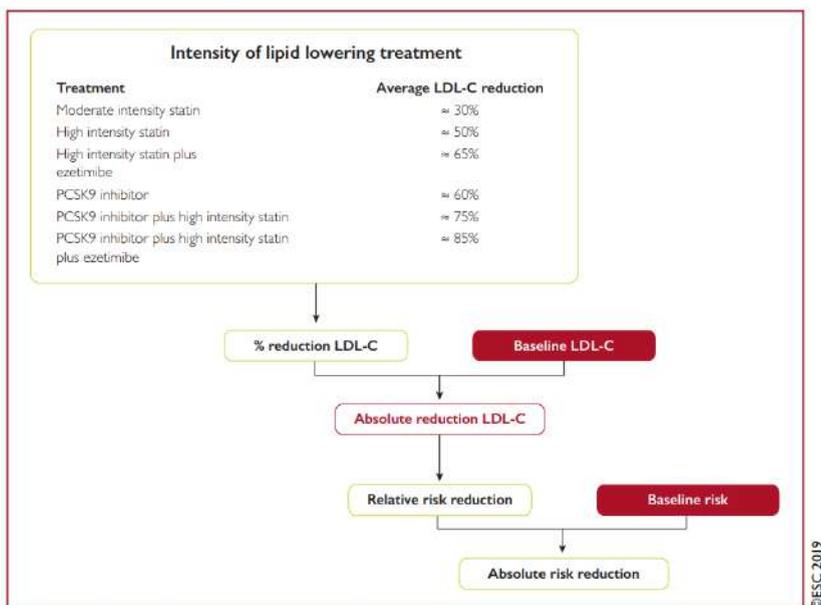
Adapun statin yang direkomendasikan pada pasien dengan SKK adalah statin intensitas tinggi hingga mencapai dosis yang bisa

ditoleransi untuk mencapai target pada level risiko yang spesifik (Tabel 1).^{5,14,16}

High-intensity statin therapy (mg)	Moderate-intensity statin therapy (mg)	Low-intensity statin therapy (mg)
Daily dose lowers LDL-C on average, by approx. ≥50%	Daily dose lowers LDL-C on average, by approx. 30% to <50%	Daily dose lowers LDL-C on average, by approx. <30%
<u>Atorvastatin 40-80</u> <u>Rosuvastatin 20-40</u>	<u>Atorvastatin 10-20</u> <u>Rosuvastatin 5-10</u> <u>Simvastatin 20-40</u> Pravastatin 40-80 Lovastatin 40 Fluvastatin XI 80 Fluvastatin 40 bid Pitavastatin 2-4	<u>Simvastatin 10</u> Pravastatin 10-20 Lovastatin 20 Fluvastatin 20-40 Pitavastatin 1

Gambar 5. Pilihan terapi statin sesuai intensitas

Meskipun pada sebagian pasien target LDL-C dapat tercapai melalui monoterapi, beberapa pasien masih memerlukan terapi tambahan. Pada kasus seperti ini, terapi kombinasi dapat diberikan.^{5,14,15} Gambar 6 menjelaskan estimasi manfaat klinis yang bisa didapat dari terapi dengan kombinasi yang bergantung pada intensitas terapi, basal kadar LDL-C, dan basal risiko estimasi ASCVD.^{5,14}

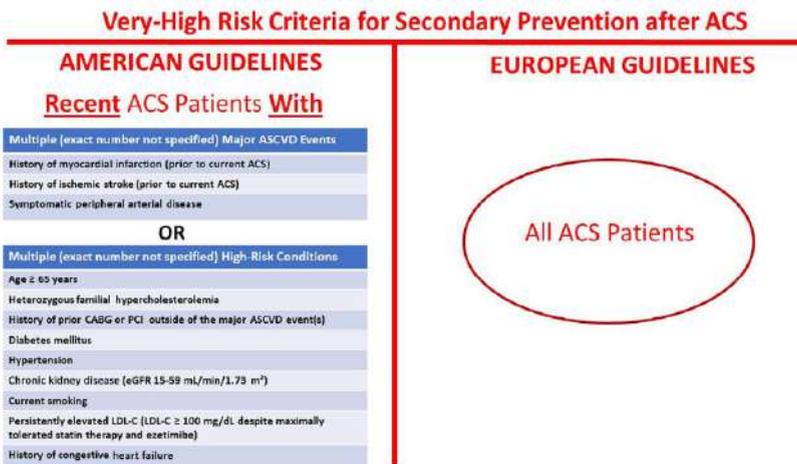


Gambar 6. Manfaat klinis dari terapi LDL¹⁵

Stratifikasi Risiko Pencegahan Sekunder

Pada pedoman ESC 2019, semua pasien dengan SKA diklasifikasikan sebagai risiko sangat tinggi, sedangkan pada pedoman AHA 2018, pasien dengan SKA harus memiliki beberapa fitur risiko tinggi atau lebih dari satu kejadian ASCVD sebelumnya.^{5,13} Pedoman tersebut mendefinisikan pasien dengan kelompok tata laksana risiko melalui algoritma khusus (Gambar 7).^{13,14} Prevensi sekunder untuk ASCVD diindikasikan pada pasien dengan riwayat SKA (angina tidak stabil atau infark miokard), angina stabil atau revaskularisasi koroner, stroke, *transient*

ischemic attack (TIA), atau penyakit arteri perifer, termasuk aneurisma aorta. Diantara pasien dengan ASCVD, pasien dengan risiko sangat tinggi didefinisikan oleh adanya beberapa kejadian utama ASCVD, sedangkan pedoman dari ESC 2019 mempertimbangkan semua pasien dengan riwayat SKA (angina tidak stabil atau infark miokard) merupakan risiko sangat tinggi. Pasien lain yang masuk ke dalam kategori risiko sangat tinggi adalah pasien dengan angina stabil, riwayat revaskularisasi koroner, stroke, TIA, dan penyakit arteri perifer.^{5,13,14}



Gambar 7. Perbedaan pedoman terhadap stratifikasi risiko pasien dengan Riwayat SKA¹³

Efek Samping Statin

Saat ini, ada enam obat statin yang tersedia di pasaran – pitavastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, simvastatin, dan fluvastatin.¹⁷ Statin diketahui menjadi obat paling poten dalam menurunkan LDL-C. Beberapa bukti menyebutkan bahwa terapi statin dapat menurunkan mortalitas dan morbiditas yang signifikan, baik dalam pencegahan primer maupun sekunder dari penyakit kardiovaskular. Beberapa efek samping yang dirasakan pasien adalah *myalgia* (1-10% pasien) dan rhabdomyolisis (<0,1%). Pasien yang mengonsumsi statin biasanya melaporkan gejala otot yang disebut *statin-associated muscle symptoms* (SAMS), tetapi sebuah studi *double-blind* RCT menyebutkan kasus tersebut tidak ada atau sangat jarang. Adapun efek samping lainnya seperti katarak, stroke hemoragik, keganasan, gangguan kognitif, proteinuria, *dysglycemia*, dan lain-lain tidak ada bukti bahwa konsumsi statin berhubungan dengan hal-hal tersebut.¹⁵⁻¹⁷

KESIMPULAN

Sindrom koroner kronis merupakan istilah baru yang digunakan untuk mendefinisikan penyakit arteri koroner (PAK) sebagai sebuah proses yang progresif kronis. SKK ditentukan oleh fase evolusi PAK yang berbeda, tidak termasuk kondisi dimana trombosis arteri koroner akut mendominasi presentasi klinis. Menurunkan kadar kolesterol merupakan prinsip utama dalam tata laksana SKK. Menurunkan LDL-C di bawah level target yang

direkomendasikan dapat memberikan manfaat seperti pedoman dari ESC 2019. Untuk pencegahan sekunder pada pasien yang berisiko sangat tinggi, pengurangan LDL-C $\geq 50\%$ dari awal dan tujuan LDL-C $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dL) direkomendasikan. Untuk pasien dengan penyakit kardiovaskular aterosklerotik yang mengalami kejadian vaskular kedua dalam 2 tahun (tidak harus dari jenis yang sama dengan kejadian pertama) saat menggunakan terapi statin yang dapat ditoleransi secara maksimal, target LDL-C $< 1,0$ mmol/L (< 40 mg/dL) dapat dipertimbangkan. Untuk pasien dengan risiko tinggi, pengurangan LDL-C $\geq 50\%$ dari awal dan target LDL-C $< 1,8$ mmol/L (< 70 mg/dL) direkomendasikan. Untuk individu dengan risiko sedang, sasaran LDL-C $< 2,6$ mmol/L (< 100 mg/dL) harus dipertimbangkan. Untuk individu dengan risiko rendah, sasaran LDL-C $< 3,0$ mmol/L (< 116 mg/dL) dapat dipertimbangkan. Direkomendasikan bahwa statin intensitas tinggi diresepkan hingga dosis toleransi tertinggi untuk mencapai tujuan yang ditetapkan sesuai tingkat risiko tertentu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56–528.
2. Wilson PWF, O'Donnell CJ. 1 - Epidemiology of Chronic Coronary Artery Disease. In: de Lemos JA, Omland T, editors. *Chronic Coronary Artery Disease* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2022 Nov 15]. p. 1–15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323428804000017>
3. CDC. Heart Disease Facts | [cdc.gov](https://www.cdc.gov) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>
4. Feger J. Chronic coronary syndrome | Radiology Reference Article | [Radiopaedia.org](https://radiopaedia.org) [Internet]. Radiopaedia. [cited 2022 Nov 14]. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/chronic-coronary-syndrome?lang=us>
5. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russ J Cardiol*. 2020 Mar 11;25(2):119–80.

6. Mahalle N, Garg MK, Naik SS, Kulkarni MV. Study of pattern of dyslipidemia and its correlation with cardiovascular risk factors in patients with proven coronary artery disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(1):48–55.
7. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views.* 2017;18(3):109–14.
8. Jankowski P, Kozieł P, Setny M, Paniczko M, Haberka M, Banach M, et al. Dyslipidemia Management in Patients with Coronary Artery Disease. Data from the POLASPIRE Survey. *J Clin Med.* 2021 Aug 20;10(16):3711.
9. Wengrofsky P, Lee J, Makaryus AN, Wengrofsky P, Lee J, Makaryus AN. Dyslipidemia and Its Role in the Pathogenesis of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Implications for Evaluation and Targets for Treatment of Dyslipidemia Based on Recent Guidelines [Internet]. *Dyslipidemia.* IntechOpen; 2019 [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.intechopen.com/state.item.id>
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670–81.
11. Libby P. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2001 Jul 17;104(3):365–72.

12. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2020 Jun 21;41(24):2313–30.
13. Gencer B, Giugliano RP. Management of LDL-cholesterol after an acute coronary syndrome: Key comparisons of the American and European clinical guidelines to the attention of the healthcare providers. *Clin Cardiol*. 2020 Jun 29;43(7):684–90.
14. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 2019 Apr 2 [cited 2022 Nov 15];139(14). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000603>
15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and

European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020 Jan 1;41(1):111–88.

16. Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul 5;68(1):92–125.
17. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016 Nov;32(6):631–9.

THE ROLE OF SGLT2 INHIBITOR IN NON-DIABETIC KIDNEY DISEASE

Maruhum Bonar Hasiholan Marbun
Divisi Ginjal Hipertensi
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI-RSCM

Pendahuluan

Prevalensi penyakit ginjal kronik (PGK) secara global semakin meningkat terutama di negara berkembang. Di dunia, prevalensi PGK meningkat dari 9,1% pada tahun 1990 menjadi 29,3% pada tahun 2017 di mana sepertiganya terdapat di negara Cina dan India. Meningkatnya kasus PGK dipengaruhi oleh meningkatnya populasi usia lanjut. PGK menjadi masalah karena merupakan penyebab 1,2 juta kematian dan menjadi penyebab kematian ke-12 di seluruh dunia. Di sisi lain, 7,6% kematian akibat penyakit kardiovaskular disebabkan oleh penurunan fungsi ginjal. Tidak hanya risiko kematian dan penyakit kardiovaskular yang meningkat ketika terjadi penurunan fungsi ginjal, risiko hospitalisasi pun meningkat ketika fungsi ginjal mengalami penurunan.^{1, 2}

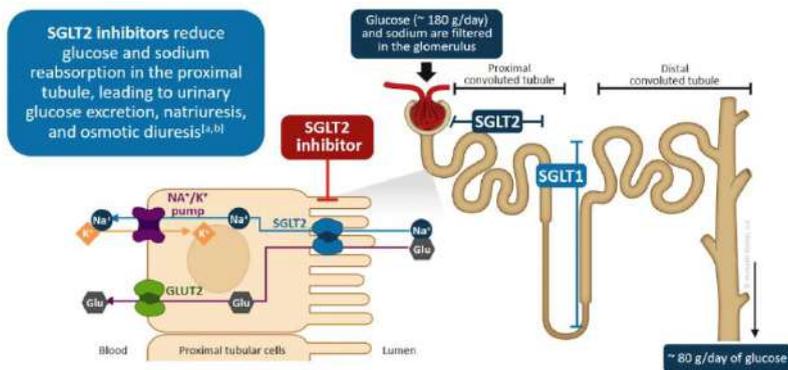
Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyebab utama PGK. Namun perlu diketahui bahwa risiko mortalitas baik akibat kardiovaskular maupun non-kardiovaskular antara pasien DM maupun non-DM tetap meningkat seiring perburukan fungsi ginjal.³ Dengan demikian terapi PGK harus ditujukan pada seluruh pasien baik DM maupun non-DM. Selama ini terapi yang bisa bermanfaat

baik terhadap pasien DM maupun non-DM masih sangat terbatas. Prinsip terapi utama pasien PGK adalah mengontrol tekanan darah dan obat-obat yang memblok sistem renin-angiotensin dan aldosteron seperti *Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor* dan *angiotensin receptor blocker (ARB)*. Pada penelitian-penelitian yang lebih baru diketahui bahwa obat golongan *Sodium-Glucose cotransporter (SGLT)-2 inhibitor* dapat menurunkan risiko penyakit ginjal dan kardiovaskular pada pasien dengan gangguan ginjal dan jantung.⁴

Mekanisme Kerja SGLT-2 Inhibitor

SGLT-2 merupakan transporter solut pada ginjal di mana pada kondisi normal bertanggung jawab terhadap sebagian besar (80-90%) reabsorpsi glukosa dan sodium di tubular. Pada kondisi hiperglikemia, ekspresi SGLT-2 meningkat, menyebabkan reabsorpsi glukosa dan sodium lebih banyak. Hal ini kemudian menyebabkan jumlah sodium ke tubulus distal meningkat dan akan berpotensi menyebabkan keadaan hiperfiltrasi yang maladaptive. SGLT2-Inhibitor menyebabkan sebagian glukosa yang harusnya diabsorpsi akan diekskresikan. Karena setiap molekul glukosa yang di reabsorpsi oleh SGLT2 akan disertai oleh ion sodium, maka inhibisi SGLT-2 akan menyebabkan natriuresis di samping juga akan terjadi efek diuretik osmotik akibat glikosuri. Efek non-glikemik ini dapat mempengaruhi sistem kardiovaskular melalui penurunan volume plasma, membaiknya kongesti organ,

penurunan tekanan darah sistemik dan dapat mencegah gagal jantung (Gambar 1).⁵

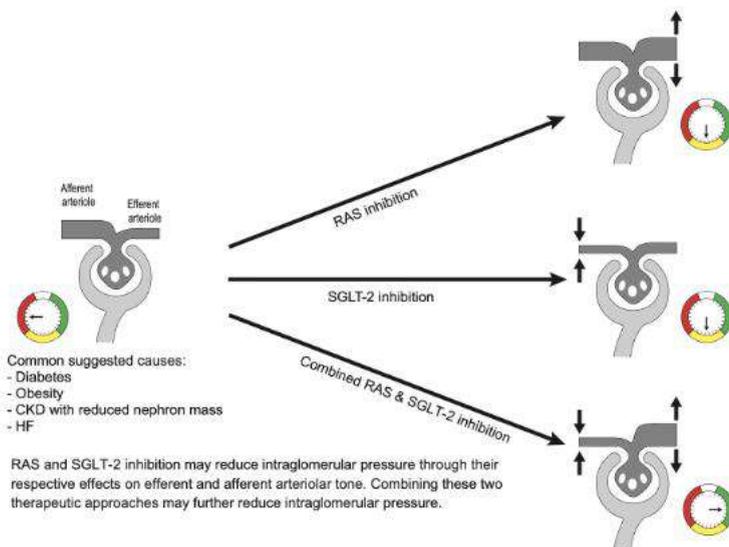


Gambar 1. Mekanisme Kerja SGLT-2 inhibitor

Seiring progresivitas PGK akan terjadi peningkatan tekanan intraglomerular. Terhadap fungsi ginjal, inhibisi terhadap SGLT-2 memiliki beberapa efek langsung dan turunan yang dapat berdampak baik terhadap fungsi ginjal. Efek langsung dari inhibisi SGLT-2 adalah mengembalikan *tubuloglomerular feedback* dengan cara menghambat reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal, menghambat reabsorpsi sodium di tubulus proksimal, serta meningkatkan penyaluran sodium ke makula densa yang akan mengembalikan *tubuloglomerular feedback* dan pada akhirnya menurunkan hiperfiltrasi glomerular dan tekanan hidrostatis. Efek turunan yang bisa didapatkan adalah berkurangnya ekskresi albumin urin yang akan menurunkan aktivasi jalur proinflamasi dan toksisitas tubular, membaiknya fungsi jantung, serta meningkatnya

konsentrasi hematokrit yang akan meningkatkan penyaluran oksigen ke ginjal sehingga memperbaiki hipoksia ginjal.⁶

Mekanisme kerja SGLT-2 inhibitor dan *Renin Angiotensin System* (RAS) inhibitor bersifat saling menambahkan satu sama lain. Gambar 2 berikut akan menjelaskan bagaimana kedua inhibisi ini saling menambahkan efek penurunan tekanan intraglomerular.



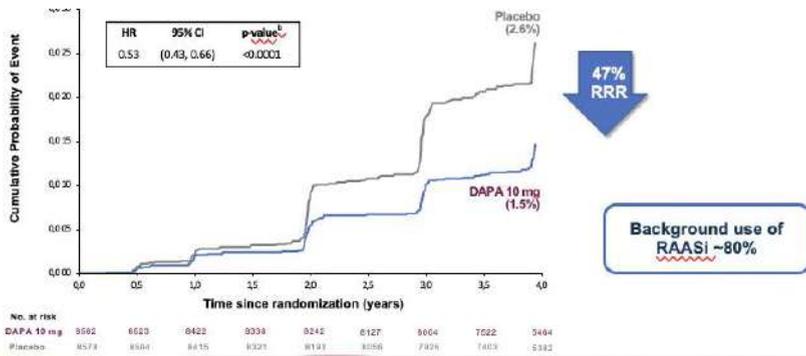
Gambar 2. Efek penurunan tekanan intraglomerular pada penggunaan RAS inhibitor dan SGLT-2 inhibitor

Pada kondisi hiperfiltrasi, terjadi penurunan resistensi arteriolar afferen dan peningkatan resistensi arteriolar efferen sehingga tekanan intraglomerular tinggi (ditunjukkan dengan warna merah). Terapi menggunakan ACE inhibitor maupun ARB akan

menurunkan resistensi arteriolar efferen sehingga menurunkan tekanan intraglomerular (ditunjukkan dengan warna kuning pada panah). Pemberian SGLT2 inhibitor akan bekerja meningkatkan tonus arteriolar afferen yang kemudian akan menurunkan tekanan intraglomerular (ditunjukkan juga dengan warna kuning). Jika terapi inhibisi RAS dan SGLT2 inhibitor diberikan, maka efeknya akan sangat baik terhadap tekanan intraglomerular (panah berwarna hijau).⁷

Bukti Ilmiah Manfaat SGLT-2 Inhibitor terhadap Ginjal

Suatu studi pada tahun 2018 yaitu DECLARE dilakukan terhadap populasi pasien DM tipe 2 yang memiliki faktor risiko maupun sudah mengalami penyakit kardiovaskular. Penelitian ini membandingkan antara dapagliflozin 10 mg dan placebo terhadap luaran kardiovaskular dan ginjal berupa terjadinya penyakit ginjal tahap akhir (PGTA) dan kematian akibat ginjal. Pada studi ini, populasi yang diikuti memiliki fungsi ginjal yang baik (dibandingkan dengan studi serupa sebelumnya). Hasil penelitian DECLARE membuktikan bahwa dapagliflozin menunjukkan penurunan signifikan sebesar 47% terhadap luaran spesifik ginjal dibandingkan placebo. Pada studi ini sebanyak 80% populasi juga menggunakan RAS inhibitor, ini menunjukkan bahwa terjadi efek komplementari antara SGLT2 inhibitor dan RAS inhibitor (Gambar 3)⁸



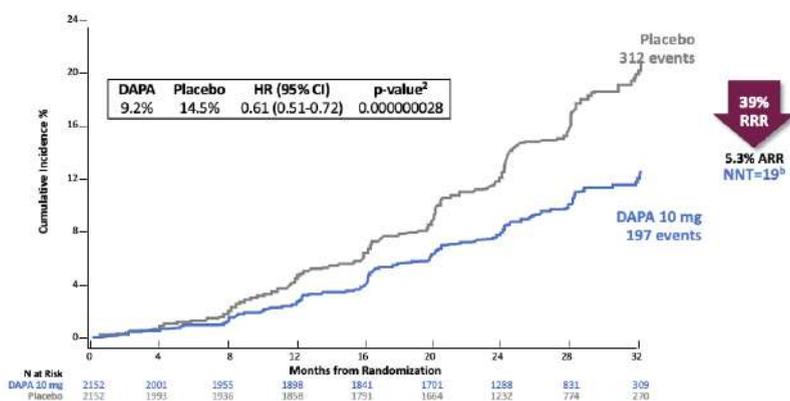
Gambar 3. Hasil penelitian DECLARE: Penurunan 47% luaran spesifik ginjal pada pemberian DAPA 10 MG⁸

Penurunan signifikan didapatkan pada semua komponen klinis penting pada luaran spesifik Ginjal, yaitu terjadinya PGTA dan kematian akibat penyakit ginjal dan konsisten pada semua subgrup.⁸

Sebenarnya beberapa penelitian sebelumnya telah banyak meneliti manfaat berbagai obat terhadap luaran ginjal pada pasien PGK, namun umumnya berfokus pada pasien DM. Baru-baru ini penelitian *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease* (DAPA-CKD) meneliti manfaat SGLT-2 inhibitor pada pasien PGK baik dengan DM maupun non-DM.⁶

Dengan melibatkan 4304 pasien (sebagian mendapatkan dapagliflozin 10 mg dan sebagian mendapatkan placebo ditambah dengan penggunaan ACEi dan ARB), penelitian menunjukkan penurunan 39% terhadap perburukan fungsi ginjal, PGTA, atau kematian akibat ginjal dan kardiovaskular pada kelompok pasien yang mendapatkan dapagliflozin. Selain itu didapatkan penurunan

mortalitas secara umum sebesar 31%, dan hasil ini konsisten pada semua subgrup. Dengan demikian penelitian ini membuktikan efek dapagliflozin terhadap perbaikan luaran kardiorrenal dan penurunan mortalitas. Sebagai tambahan, dapagliflozin juga terbukti dapat ditoleransi baik dan memiliki profil keamanan yang baik (Gambar 4).⁶



Gambar 4. Hasil penelitian DAPA-CKD: Dapagliflozin secara signifikan menurunkan progresivitas penyakit ginjal dan menurunkan risiko luaran yang buruk (penurunan menetap eGFR>50%, PGTA, dan kematian akibat ginjal atau KV)⁶

Panduan Penggunaan SGLT-2 Inhibitor dalam Praktik Klinis

Berdasarkan bukti ilmiah dan pemaparan di atas dapat diketahui bahwa SGLT-2 inhibitor menjanjikan terapi yang baik untuk pasien DM dan non-DM. KDIGO telah merekomendasikan penggunaan SGLT-2 inhibitor sebagai terapi lini pertama pasien penyakit ginjal diabetik untuk pengontrolan HbA1C setelah

metformin. Penggunaan SGLT-2 inhibitor pada pasien PGK diharapkan dapat menahan perburukan fungsi ginjal sehingga dapat memperbaiki luaran klinis, menunda kebutuhan terapi ginjal dan meningkatkan harapan hidup pasien-pasien PGK.⁹

Kesimpulan

- Meningkatnya prevalensi dan beban pasien PGK secara global merupakan hal yang penting, namun hingga saat ini terapi untuk menghambat progresivitas PGK pada pasien non-DM masih sangat terbatas.
- SGLT-2 inhibitor memiliki mekanisme kerja yang berpotensi memberikan manfaat terhadap fungsi ginjal.
- Penelitian DAPA-CKD membuktikan bahwa dapagliflozin memberikan manfaat yang signifikan terhadap luaran ginjal, kardiovaskular dan mortalitas pada pasien dengan PGK baik DM maupun nonDM.
- Dapagliflozin dapat ditoleransi dengan baik dan memiliki profil keamanan yang baik pada pasien non-DM dan telah direkomendasikan sebagai terapi pada pasien PGK.

Daftar Pustaka

1. Carney EF. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(5):251-.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(13):1296-305.
3. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *The Lancet*. 2012;380(9854):1662-73.
4. Dekkers CC, Gansevoort RT. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: extending the indication to non-diabetic kidney disease? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(Supplement_1):i33-i42.
5. Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium–glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney international*. 2009;75(12):1272-7.
6. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1436-46.

7. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clinical kidney journal*. 2018;11(6):749-61.
8. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2019;7(8):606-17.
9. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney international supplements*. 2018;8(1):2-7.

THE ROLE OF LONG-ACTING BENZODIAZEPINE FOR INSOMNIA

Hamzah Shatri

Divisi Psikosomatik dan Paliatif
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI/ RSCM

PENDAHULUAN

Tidur merupakan kebutuhan biologis esensial yang berfungsi untuk perbaikan tubuh baik perbaikan fungsi psikis maupun fungsi somatik, rekoverti dan konservasi energi, serta ketahanan hidup (survival). Tidur juga terbukti penting untuk fungsi vital seperti pertumbuhan, regulasi emosi, memori dan pembelajaran, regulasi metabolik dan kardiovaskular, serta pembersihan toksin, dan sebagainya yang menjadikan individu segar kembali. Berkaitan dengan fungsi fisiologi di atas, dapat dimengerti bila kualitas tidur berhubungan dengan kesehatan dan kualitas hidup seseorang. Manusia menghabiskan sekitar sepertiga hidupnya untuk tidur. Terdapat variasi individual mengenai jumlah jam tidur yang dibutuhkan oleh seseorang, berhubungan dengan usia, jenis kelamin, genetik, dan faktor lingkungan. Sebagian besar populasi membutuhkan tidur 7-8 jam sehari. Tidur dalam durasi pendek yaitu kurang dari 6 jam sehari diketahui berhubungan dengan efek buruk pada kesehatan. Tidur melebihi 9-10 jam mungkin normal, tetapi dapat pula berhubungan dengan berbagai penyakit.^{1,2}

Gangguan tidur adalah salah satu gejala yang umum dikeluhkan sehingga seseorang mencari pengobatan medis. Prevalensi gangguan tidur secara umum dapat ditemukan pada 5% hingga 50% populasi orang dewasa.^{2,3} Sebanyak 30% orang dewasa setidaknya pernah mengeluhkan adanya kesulitan inisiasi untuk tidur dan mempertahankan durasi tidurnya.^{3,4}

Gangguan tidur yang paling sering dijumpai adalah insomnia. Insomnia dicirikan dengan kesulitan memulai tidur, mempertahankan tidur, atau mendapatkan tidur dengan kualitas yang baik. Prevalensinya di populasi umum bervariasi antara 2-48% tergantung dari definisi dan metode penelitian. Pasien dengan insomnia kronik sering didapati memiliki penyakit kronik seperti hipertensi, penyakit jantung, nyeri kronik, kanker, dan diabetes, walaupun telah mengontrol faktor yang berpotensi merancukan, seperti depresi dan ansietas. Pasien dengan insomnia mengalami peningkatan penggunaan fasilitas kesehatan, peningkatan ketidakhadiran dalam bekerja, dan kenaikan kecelakaan (lalu lintas, tempat kerja), mempengaruhi beban ekonomi karena berkurangnya produktivitas seseorang.¹⁻⁶

Etiologi insomnia menjadi penting untuk diidentifikasi sehubungan dengan tatalaksana insomnia yang lebih tepat.³ Tatalaksana insomnia memerlukan pendekatan komprehensif, dimulai dengan upaya untuk mengurangi dan atau menghilangkan faktor yang berperan atau berisiko timbulnya insomnia, serta mengatasi penyakit penyerta yang mengganggu tidur. Terapi non

farmakologis, dapat memberikan hasil yang baik namun tidak sedikit pasien yang memerlukan terapi farmakologi untuk mengatasi insomnia.^{1,2}

Salah satu obat tidur yang paling umum digunakan untuk mengatasi insomnia adalah golongan benzodiazepine (BZD). Resep untuk obat BZD di Amerika Serikat meningkat 320 persen dari 1996-2013 dan dalam kurun waktu yang sama kematian terkait dengan penggunaan BZD meningkat dari 18% pada 2004 menjadi 31% pada 2011. Peningkatan mortalitas ini dapat disebabkan oleh dosis benzodiazepine yang lebih tinggi setiap peresepannya, namun lebih banyak berhubungan dengan alkohol dan adanya peningkatan resep opioid selama periode yang sama ini.³⁻⁵

Di Eropa, kelas obat yang sering digunakan untuk menangani insomnia adalah BZD (diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lometazepam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam), demikian juga di Amerika, obat yang disetujui penggunaannya bagi insomnia oleh *American College of Physician/ oleh FDA golongan BZD* adalah estazolam, fluroazepam, quazepam, temazepam, triazolam.^{3,7}

Obat pilihan untuk pasien insomnia karena ansietas adalah BZD atau derivatnya. Ketika diberikan sesuai indikasi dan dalam dosis optimalnya, BZD akan memperlihatkan hasilnya dalam 2-7 hari pemberian.⁸ Benzodiazepin efektif dalam pengobatan insomnia jangka pendek (≤ 4 minggu). Benzodiazepin dengan waktu paruh yang lebih pendek mungkin memiliki efek samping sedasi pagi hari

yang lebih rendah. Pengobatan jangka panjang insomnia menggunakan BZD secara umum tidak direkomendasikan karena kurangnya bukti dan kemungkinan adanya efek samping. Penurunan dosis dan penggunaan menjadi intermiten sangat disarankan oleh ESRS.^{8,9}

Dalam makalah ini akan dibahas mengenai penggunaan BZD, termasuk peran *long-acting* BZD sebagai terapi farmkologi gangguan tidur, agar klinisi lebih memahami indikasi penggunaan BZD yang aman terutama pada pasien dengan Insomnia. Penggunaan obat BZD memerlukan rencana follow up yang jelas, memperhatikan efek samping dan potensi penyalahgunaan.^{3,5}

INSOMNIA

American Academy of Sleep Medicine mendefinisikan insomnia sebagai persepsi subjektif dari kesulitan inisiasi tidur, durasi, konsolidasi, atau kualitas yang terjadi meskipun ada kesempatan yang cukup untuk tidur, dan yang menghasilkan beberapa bentuk gangguan di siang hari.¹⁰

Insomnia sering tidak terdiagnosis dan perlu ditingkatkan perhatiannya pada tingkat layanan primer. Teknik diagnostik harus digunakan secara memadai untuk mengidentifikasi insomnia untuk memfasilitasi tatalaksana yang optimal^{11,12}

Insomnia dapat terjadi pada usia berapa pun tetapi lebih banyak pada populasi orang dewasa berumur dan makin meningkat

pada usia diatas 60 tahun.¹³ Wanita berisiko dua kali lebih tinggi mengalami insomnia dibandingkan pria, dapat berhubungan dengan kondisi hormonal yang memerlukan pendekatan spesifik, misal pada saat menopause.^{14,15} Penyakit kronik seperti penyakit paru-paru, gagal jantung, dan penyakit neurologis juga meningkatkan risiko gangguan tidur.¹⁶

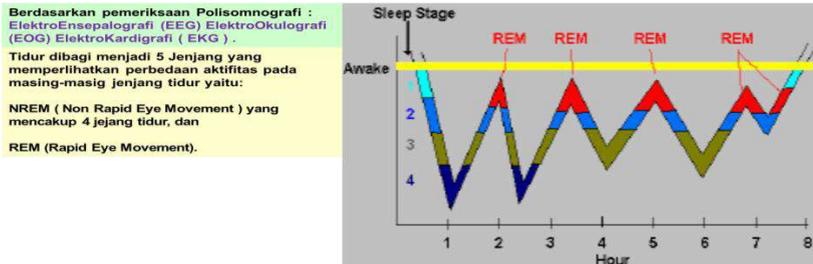
Peningkatan prevalensi insomnia juga dikaitkan dengan gangguan psikiatri seperti depresi, ansietas, penyalahgunaan obat, dan gangguan stres pasca-trauma.³ Studi populasi menunjukkan bahwa insomnia lebih sering pada seseorang yang sedang mendapat stresor psikososial seperti mengalami kematian anggota keluarga, janda, menganggur, perceraian, berpisah, atau berstatus sosial ekonomi rendah.^{3,4}

FISIOLOGI TIDUR

Tidur adalah bentuk fisiologis dan berulang dari penurunan kesadaran secara reversibel dimulai dengan terjadi penurunan fungsi kognitif sehingga otak tidak merespon secara penuh terhadap stimulus sekitar. Tidur merupakan proses fisiologi yang kompleks. Siklus tidur-bangun meliputi proses sirkuit neural internal yang belum sepenuhnya diketahui.¹⁷

Pada orang dewasa normal, pada pemeriksaan polisomnografi siklus tidur dapat digambarkan menjadi 5 fase, yakni fase 1 sampai dengan 4 yang disebut *NonRapid Eye Movement Sleep* (NREM) dan fase ke 5 yang di sebut dengan *Rapid Eye Movement Sleep* (REM). Ke

lima siklus ini dapat berulang beberapa kali dalam suatu periode tidur. Fase 1 dan 2 disebut *light* NREM sedang Fase 3 dan 4 disebut *deep* NREM atau juga dapat dikenali sebagai gelombang delta atau *slow-wave sleep* (SWS).¹⁸.(Gambar 1)



Gambar 1. Jenjang/fase tidur

Siklus tidur normal dimulai dari fase 1 NREM atau *drowsiness*, yang kemudian diikuti dengan fase 2, kemudian diikuti dengan SWS, kemudian kembali ke fase 2 dan berlanjut dengan siklus REM. Pada orang dewasa normal, siklus ini dapat terjadi 5-7 kali tiap periode tidur yang berlangsung lamanya kurang lebih 90 menit dan pada umumnya siklus pertama terjadi paling singkat dibandingkan siklus lainnya. Pada sepertiga periode tidur, SWS mendominasi, sedangkan proporsi dari REM meningkat beberapa jam terakhir dari periode tidur. Periode REM yang pertama biasanya terjadi 70-90 menit setelah tidur dimulai. Secara fisiologi proses tidur berlangsung 2%-5% periode tidurnya pada fase 1 NREM, 45-55% pada fase 2, 13-23% pada fase SWS dan 20-25% pada fase REM

19,20

Bagian otak yang berfungsi untuk fungsi terjaga terdiri dari beberapa kelompok neuron yang berpusat di sekitar pontine dan formasi retikular medular dan perluasan ke hipotalamus. Penelitian pada hewan dan manusia mendukung model 2 proses yang mengatur tidur dan bangun: homeostatis dan sirkadian. Proses homeostatis adalah dorongan untuk tidur yang dipengaruhi oleh durasi terjaga, sedangkan proses sirkadian mentransmisikan sinyal stimulasi ke jaringan eksitasi untuk meningkatkan kesadaran dan berkebalikan terhadap dorongan homeostatis untuk tidur.^{17,18,19}

BENZODIAZEPIN

Benzodiazepin adalah salah jenis obat psikotropik yang paling sering digunakan untuk pengobatan insomnia oleh berbagai sebab yang menimbulkan gangguan tidur tersebut. Lebih tepat adalah jenis benzodiazepin hipnotik yang memiliki waktu paruh yang bervariasi, dari sangat pendek yaitu triazolam, hingga sangat panjang yaitu flurazepam. Beberapa jenis BZD yang sering digunakan pada insomnia (Tabel 1).¹⁹⁻²².

Tabel 1. *BZDs Hypnotics* dan *BZDs Hypnotics*
Dosis dan Farmakokinetik Sediaan Benzodiazepines (BZDs).

Nama obat	Onset (menit)	Waktu Paruh (jam)	Metabolit aktif	Dosis (mg)	Dosis pada lansia	Sediaan
<i>BZDs Hypnotics</i>						
Estazolam	Intermediet	8–24	-	1–2	0.5 mg	Tablet 1, 2 mg
Flunitrazepam	cepat	10–20	N-desmetil (flunitrazepam)	0.5–1		
Flurazepam	14-45	48–120	N-desalkyl (flurazepam)	15–30	15 mg	Kapsul 15, 30 mg
Loprazolam	-	5–11	-	1–2		
Lormetazepam	-	8–11	-	1–2		

pam						
Nitrazepam	Intermediate	25–35	-	5–10		
Quazepam	30	48–120	N-desalkyl (flurazepam)	7.5–15	Dosis efektif terendah	
Temazepam	45-50	8–20	-	15–30	7.5 mg	Kapsul 7.5, 15, 30 mg
Triazolam	2-30	2–6	-	0.1–0.25 0.2–0.5	0.125–0.25 mg	Tablet 0.125, 0.25 mg
BZDs non-Hypnotics						
Chlordiazepoxide	intermediate diet	24–28	N-desmethyl	10–25		

			(chlordiazepoxide, demoxepam, oxazepam)			
Clonazepam	-	30–40	N-desmethy l (chlordiazepoxide, demoxepam, oxazepam)	0.5–3		
Diazepam	cepat	30–100	4-Amino derivative N-desmethy l	2–10		

Belum lama berselang di Indonesia telah disetujui oleh badan pengawas obat dan makanan (BPOM), nimetazepam (Lavol), dari Kimia Farma sebagai obat untuk insomnia, termasuk dalam

kelompok BZD kerja intermediet, sediaan tablet nimetazepam 5 mg.

Mekanisme kerja dan aspek farmakologi nimetazepam menunjukkan aktivitas sedatif, relaksasi otot, efek anti-kejang mirip dengan nitrazepam, namun nimetazepam lebih efektif dibandingkan dengan nitrazepam untuk pengobatan insomnia.^{23,24}

PERBEDAAN JENIS BENZODIAZEPINE

1. Berdasarkan waktu paruh

Beberapa BDZ bekerja di otak dan tubuh lebih lama dari yang lain. Waktu paruh dari setiap obat adalah cara yang membantu untuk memahami berapa lama efek obat dapat bertahan. Benzodiazepin kerja pendek (*short-acting*) memiliki waktu paruh yang lebih pendek. Ini berarti bahwa obat tersebut diproses dan meninggalkan tubuh lebih cepat. Obat *short-acting* memiliki risiko gejala putus obat (*withdrawal symptoms*) lebih tinggi, sebab lebih sedikit waktu untuk beradaptasi setelah berhenti meminumnya. Benzodiazepin kerja panjang memiliki waktu paruh yang lebih lama. Ini berarti bahwa obat tersebut diproses oleh tubuh lebih lambat dan membutuhkan waktu lebih lama untuk keluar dari tubuh.²⁵⁻²⁹

Umumnya, BZD kerja pendek digunakan sebagai pengobatan insomnia dan BZD kerja panjang digunakan untuk pengobatan ansietas. Tapi ini tidak selalu demikian, beberapa

obat untuk ansietas dapat membantu tidur jika diminum malam hari.²⁹⁻³¹

2. Berdasarkan potensi

Benzodiazepin dapat memiliki tingkat potensi yang berbeda. Hal ini berkaitan dengan kekuatan dari reaksi kimia yang disebabkan oleh setiap obat dalam tubuh. Jika seseorang menggunakan benzodiazepin potensi tinggi, dosis rendah, dapat menyebabkan efek yang serupa dengan benzodiazepin potensi rendah, dosis yang lebih tinggi.

3. Berdasarkan metabolime dalam tubuh

Benzodiazepin dimetabolisme oleh tubuh dengan cara yang berbeda, menjadi zat metabolik aktif. Beberapa obat benzodiazepin, seperti diazepam, menghasilkan bahan kimia benzodiazepin lebih lanjut saat dimetabolisme. Bahan kimia tambahan ini tetap berada di tubuh dan membuat efek obat secara keseluruhan bertahan lebih lama.²⁶⁻²⁹

MEKANISME KERJA BENZODIAZEPIN

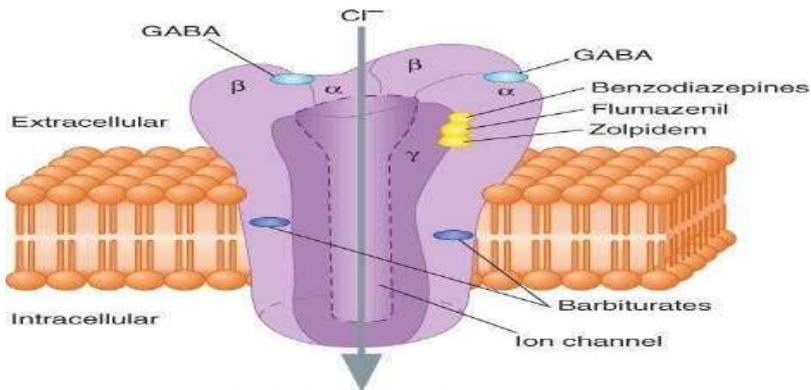
Secara umum mekanisme benzodiazepin bekerja pada reseptor benzodiazepin (kompleks reseptor GABA-A benzodiazepin). Komplek reseptor ini adalah *ligand-gated ion channel*. Benzodiazepin berikatan dengan *hyperjunction* subunit alfa dan gamma pada reseptor ini, membentuk konfigurasi tipe 1 dan tipe 2. Konfigurasi tipe 1 merepresentasikan 40% reseptor GABA-A dan ditemukan pada sebagian besar area otak, termasuk

hipokampus dan interneuron kortikal. Sedangkan konfigurasi tipe 2 lebih banyak ditemukan pada neuron motorik medula spinalis dan *hippocampal parental neurons*. Benzodiazepin hipnotik berikatan pada kedua tipe reseptor.⁹ Distribusi GABA-A benzodiazepin seluruh otak secara berbeda, terkait juga dengan variabilitas antar individu.¹⁹

Kompleks reseptor GABA-A utamanya terdiri dari 5 subunit glikoprotein, yang tersusun dalam cincin di sekitar pori sentral. Sebagian besar reseptor GABA-A terdiri dari 2 subunit alfa, 2 subunit beta, dan 1 subunit gamma. Setelah aktivasi reseptor GABA-A, ion klorida mengalir ke dalam sel, menghasilkan hiperpolarisasi neuron.^{26,28,29}

GABA adalah neurotransmitter penghambat utama di SSP. Semua BDZ dan Barbiturat berikatan dengan reseptor GABA-A (di membran neurosit). Neurotransmitter GABA penghambat akan mengaktifkan reseptor ini yang berfungsi sebagai saluran ion klorida. Pengikatan BDZ ke sub-unit gamma akan memfasilitasi pembukaan saluran tetapi tidak secara langsung memulai arus klorida. Kombinasi GABA dengan situs reseptor pada sub-unit alfa atau beta akan menginisiasi arus saluran klorida Hiperpolarisasi membran. BDZ meningkatkan transmisi saraf GABA. Hasilnya, BDZ mempotensiasi penghambatan GABAergik di seluruh SSP (melalui hiperpolarisasi membran) akan menurunkan laju *firing* neuron. Peningkatan efek penghambatan ini lebih disebabkan oleh peningkatan frekuensi pembukaan saluran klorida dari pada

aktivasi reseptor GABA atau membuka saluran klorida terkait. (Gambar 2).²⁹⁻³⁰



Gambar 2. Ilustrasi Lokasi Target Reseptor GABA.

Ikatan BZD menyebabkan interaksi dengan GABA. Ion klorida lebih banyak masuk ke dalam neuron, sehingga mengubah potensial neuron post-sinaps dan menyebabkan neuron post-sinaps menjadi lebih sulit menghasilkan potensial aksi. Mekanisme inhibitor ini sangat kuat karena reseptor GABA-A adalah reseptor inhibitor yang paling banyak tersebar di sistem saraf pusat. Selain efek sedatif, reseptor ini juga memiliki peran dalam memediasi efek ansiolitik, relaksasi otot, dan anti kejang, yang dapat digunakan sebagai terapi tetapi dapat juga menyebabkan efek samping yang tidak diharapkan.²⁷⁻²⁸

INDIKASI BENZODIAZEPIN

Benzodiazepin (BZD), paling sering digunakan untuk serangan panik dan gangguan kecemasan. Juga termasuk untuk gangguan tidur akibat kecemasan. Selain itu BZD juga sering digunakan untuk kejang, kegelisahan, aborsi dan gangguan katatonia. Mengingat kekhawatiran terjadinya ketergantungan dan putus obat dalam penggunaan BZD, antidepresan telah dijadikan terapi andalan untuk kondisi ini, walaupun pada umumnya masih perlu juga menggunakan BZD pada terapi inisial oleh karena onset kerja optimal antidepresan membutuhkan waktu rerata sampai 2 minggu.

Indikasi penting lainnya untuk penggunaan BZD termasuk pengobatan gangguan putus obat dan alkohol. *Long acting BZD* lebih sering dan lebih tepat untuk digunakan pada gejala putus obat/alkohol. Benzodiazepin kerja panjang (*long acting BZD*) juga digunakan untuk tapering/ titrasi, dan akhirnya menghentikan, penggunaan kronis BZD kerja pendek. Juga dapat digunakan untuk gejala putus alkohol dan obat BZD. Benzodiazepin jangka panjang adalah komponen terapi andalan untuk mencegah gejala kejang pada putus obat.

BZD juga digunakan dalam keadaan darurat kejang, termasuk status epileptikus, kejang cluster, dan kejang karena putus alkohol dan BZD. Diazepam, lorazepam, dan midazolam paling banyak digunakan untuk aborsi, kejang yang berkepanjangan, karena

semuanya memberikan efek antikonvulsan saat terikat pada subunit alfa 1, 2, dan 5 dari reseptor GABA-A di SSP.^{26,28,29}

TERAPI INSOMNIA DENGAN BZD

Benzodiazepin cepat berdifusi melalui sawar darah-otak untuk mempengaruhi penghambatan neurotransmitter GABA yang paling banyak pada sistem saraf pusat (SSP). Efek pada SSP berpotensi mengurangi kecemasan dan menghilangkan kecemasan, serangan panik akut. Benzodiazepin juga sangat efektif untuk menghentikan kejang dengan cepat aktivitas pada mereka dengan epilepsi atau gangguan kejang lainnya.

Selain itu juga ada efek sedatif yang digunakan untuk pengobatan insomnia dengan mengurangi latensi onset tidur. Secara umum, benzodiazepin memendekkan *sleep latency*, menurunkan waktu bangun nokturnal, dan memperpanjang waktu tidur. Durasi efek dipengaruhi oleh waktu paruh. Obat dengan waktu paruh yang lebih pendek lebih berefek pada awal malam dan tidak cocok untuk gangguan mempertahankan tidur. Secara umum, benzodiazepin akan menambah 30-60 menit waktu tidur. Supresi REM ringan hingga rendah ditemukan pada banyak benzodiazepin. Munculnya toleransi, yaitu hilangnya efek relatif setelah pemberian dosis konstan telah ditemukan pada banyak penggunaan BZD.

Benzodiazepin efektif dalam pengobatan insomnia jangka pendek (≤ 4 minggu). Benzodiazepin dengan waktu paruh yang lebih pendek mungkin memiliki efek samping sedasi pagi hari yang

lebih rendah. Pengobatan jangka panjang insomnia menggunakan BZD secara umum tidak direkomendasikan karena kurangnya bukti dan kemungkinan adanya efek samping. Penurunan dosis menjadi intermiten sangat disarankan oleh ESRS.^{9,31}

Pengobatan lini pertama yang direkomendasikan untuk insomnia adalah terapi perilaku kognitif. Terapi perilaku kognitif untuk insomnia (CBT-I) adalah pilihan pengobatan lini pertama untuk insomnia kronis pada orang dewasa. Secara keseluruhan, basis bukti lebih kuat untuk CBT-I dari pada penggunaan obat. Saat menggunakan obat untuk terapi insomnia harus dikombinasikan dengan kebiasaan tidur yang sehat dan CBT-I, jika sesuai dan tersedia.

Kebanyakan pasien akan ditawarkan atau memilih untuk menggunakan obat untuk berbagai alasan, termasuk tidak banyak dokter yang bisa melakukan terapi perilaku kognitif untuk insomnia, ketersediaan universal farmakoterapi, dan efisiensi waktu pengobatan.

Berdasar mekanisme kerja obat insomnia dibagi dalam empat kategori :

- Agonis reseptor Benzodiazepine (BZRA), yang meliputi benzodiazepine hipnotik antara lain estazolam, flurazepam, temazepam, triazolam, dan quazepam.
- BZRA nonbenzodiazepine (eszopiclone, zaleplon, dan zolpidem)

- Antagonis reseptor orexin ganda (DORA: lemborexant, suvorexant, dan daridorexant)
- Antagonis reseptor histamin (doxepin dosis rendah)
- Agonis reseptor melatonin (ramelteon)

Beberapa alasan untuk memulai dengan hipnotik BZD untuk insomnia, berdasarkan onset dan waktu paruh, metabolisme obat, risiko ketergantungan dan habituasi yang lebih tinggi, dan ketersediaan pilihan yang lebih aman.

Tingkat metabolisme sangat penting pada pasien dengan gangguan hati (ionisasi dan konyugasi) dan/atau fungsi ginjal (eksresi obat) atau usia lanjut karena BZD dapat berakumulasi, mengakibatkan efek samping seperti gangguan memori, kehilangan koordinasi, dan mengantuk di siang hari, pada lansia dapat berakibat jatuh.

Pendekatan lain yang perlu menjadi pertimbangan dalam penggunaan BZD pada insomnia adalah keluhan tidur yang dominan (yaitu, kesulitan dengan awitan tidur, pemeliharaan tidur, atau keduanya). Pemilihan hipnotik benzodiazepine untuk insomnia, berdasarkan waktu paruh mereka yang lebih lama (terutama estazolam, flurazepam, dan quazepam), risiko ketergantungan dan habituasi yang lebih tinggi, dan ketersediaan pilihan yang lebih aman. Pendekatan untuk memilih di antara kategori lain, berdasar keluhan tidur yang dominan (yaitu, kesulitan dengan awitan tidur, pemeliharaan tidur, atau keduanya).

Pertimbangan individual juga penting, tidak hanya pola gejala tetapi juga respon pengobatan sebelumnya, ketersediaan obat dan biaya, efek samping dan kontraindikasi, komorbiditas, dan preferensi pasien.³¹⁻³³

EFEK SAMPING PENGGUNAAN BZD

Efek samping benzodiazepin antara lain: *morning hangover*, penurunan performa pada hari berikutnya, efek amnestik, relaksasi otot yang tidak diharapkan pada malam hari yang dapat berujung pada jatuh, berjalan saat tidur, makan nokturnal, munculnya toleransi, penyalahgunaan dan adiksi, serta peningkatan mortalitas. Efek samping termasuk peningkatan waktu reaksi, motorik inkoordinasi, amnesia anterograde, bicara cadel, kegelisahan, delirium, agresi, depresi, halusinasi, dan paranoia.

Penggunaan BZD secara teratur, pengguna kronis telah terbukti menyebabkan ketergantungan(adiktif), menyebabkan gejala putus obat. Ketergantungan pada BZD biasanya dimanifestasikan dengan munculnya gejala putus obat pada penghentian atau pengurangan yang terlalu cepat. Gejala fisik seperti keluhan seperti flu dan kram otot atau gejala psikologis seperti lekas marah, susah tidur, mimpi buruk, perubahan persepsi, dan depersonalisasi atau derealisasi, termasuk gejala kecemasan, insomnia, dysphoria, tremor, dan kejang. Gejala bisa berkepanjangan dan terkadang sulit dibedakan dari gangguan yang mendasarinya (kecemasan), meskipun gangguan persepsi relatif

jarang pada pasien dengan gangguan kecemasan yang tidak diobati. Pengguna berat berisiko mengalami kejang. Pada BZD *short-acting* dapat membawa risiko efek samping yang lebih signifikan pada penghentian mendadak dan biasanya menunjukkan ketergantungan yang lebih besar²⁷ Tidak seperti barbiturat, dosis besar benzodiazepin jarang berakibat fatal kecuali dikombinasikan dengan yang lobat lain depresan SSP, seperti alkohol atau opioid. Beberapa faktor menentukan tingkat kejadian dan keparahan gejala putus obat : (1) durasi penggunaan, (2) waktu (*short, intermediate atau longacting*) BZD, (3) dosis harian, (4) level tapering dan (5) potensi BZD itu sendiri.

Di luar efek langsung, penggunaan BZD kronis mengganggu kualitas tidur dengan mendistorsi arsitektur tidur dan mengurangi kedalaman waktu tidur, yang mungkin menjelaskan fakta bahwa anak laki-laki yang mengonsumsi BZD jangka panjang melaporkan banyak hal kelelahan yang lebih besar daripada orang yang tidur nyenyak. Reaksi putus obat biasanya berlangsung kurang dari satu bulan durasi dipengaruhi oleh farmakokinetik dan faktor Individu. Ada kontroversi tentang gejala yang bertahan selama berbulan-bulan (dilaporkan oleh sekitar seperempat pasien) apakah gejala putus obat, atau hanya pola gejala dari gangguan yang mendasarinya, atau memburuknya kondisi yang dipicu oleh pengobatan. Risiko berkembangnya ketergantungan fisik terhadap BZD tinggi 15% - 40% dari pengguna jangka panjang, saat menghentikan penggunaan BZD, pasien sering mengalami insomnia

rebound dan meningkat ansietas. Satu studi menemukan proporsi gejala putus obat sekitar 40% pada mereka yang menggunakan selama enam bulan atau lebih, dengan penghentian *BZDs long-acting* tiba-tiba. Pengobatan untuk gejala putus adalah melalui tapering obat dengan clonazepam. Flumazenil dapat diberikan melalui injeksi untuk memperbaiki efek samping dari BZD. Toleransi sering berkembang setelah penggunaan jangka panjang yang membutuhkan dosis yang lebih besar untuk mencapai efek yang diinginkan.. Toleransi terhadap efek BZD ini lebih jelas untuk antikonvulsan dan efek sedatif serta efek ansiolitik, terutama mereka yang memiliki riwayat ketergantungan alkohol atau penyalahgunaan zat lainnya.

Benzodiazepin dikontraindikasikan selama kehamilan dan menyusui sebab dapat melewati plasenta dan air susu ibu yang dapat menimbulkan efek buruk pada janin ataupun bayi. Benzodiazepin tidak boleh digunakan pada pasien dengan sleep apnea dan / atau penyakit paru kronis karena dapat menyebabkan depresi pernapasan.^{27,28}

KESIMPULAN

Benzodiazepin memiliki berbagai manfaat , namun juga ada efek samping yang tidak diinginkan

Benzodiazepin adalah obat yg sering dan umum digunakan untuk insomnia dapat diresepkan dengan aman di jangka pendek dan dapat menjadi pengobatan yang efektif pada insomnia dan

ansietas. *Long acting BZD* terutama digunakan untuk insomnia yg disebabkan oleh ansietas.

Penggunaan BZD pada insomnia tidak boleh lebih dari 4 minggu agar tidak terjadi toleransi dan ketergantungan. Pertimbangan alternatif harus mencakup penilaian yang seimbang dari manfaat dan risiko relatif dari berbagai pilihan, dalam pengobatan akut dan jangka panjang. Intervensi psikologis harus selalu pertimbangan sebagai pilihan sebelum terapi farmakologis. Ketergantungan merupakan risiko yang signifikan pada beberapa pasien yang menerima pengobatan selama lebih dari satu bulan, dokter harus mempertimbangkan manfaat dan risiko pengobatan. Seperti halnya semua intervensi, profesional kesehatan harus memeriksa dan melakukan *follow up* terkait manfaat, risiko dalam setiap kasus secara individual mulai awal pengobatan, sehingga jika terjadi masalah, dapat segera diantisipasi oleh dokter, pasien dan pengasuh (*care giver*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Mukherjee S, Patel SR, Kales SN, Ayas NT, Strohl KP, Gozal D, et al. An official American Thoracic Society statement: The importance of healthy sleep: Recommendations and future priorities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1450–8
2. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacol Rev*. 2018. 70(2): 197–245.
3. Sateia MJ, Sherrill WC, Winter-Rosenberg C, Heald JL. Payer perspective of the American academy of sleep medicine clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):155-7. doi: 10.5664/jcsm.6428.
4. Grima NA, Bei B, Mansfield D. Management Insomnia. *AJGP*. 2019;4(4):198-202.
5. Pottie K, Thompson W, Davies S, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists. *Can Fam Physician*. 2018;64(5):339 LP - 351.
6. Asnis GM, Thomas M, Henderson MA. Pharmacotherapy treatment options for insomnia: A primer for clinicians. *Int J Mol Sci*. 2015;17(1):1-11.
7. Lie JD, Tu MJ, Shen DD, Wong BM. Pharmacologic treatment of insomnia. *Pharmacol Ther*. 2015;40(11): 759-71.

8. Shatri H. Insomnia: Definisi, klasifikasi, dan diagnosis. Pertemuan Ilmiah Nasional Psikosomatik. Padang ; 2016.
9. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307-49. doi: 10.5664/jcsm.6470.
10. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.
11. Sandlund C, Hetta J, Nilsson GH, Ekstedt M, Westman J. Improving insomnia in primary care patients: A randomized controlled trial of nurse-led group treatment. *Int J Nurs Stud.* 2017 Jul;72:30-41. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2017.03.007.
12. Klingman KJ, Sprey J. Insomnia disorder diagnosis and treatment patterns in primary care: A cross-sectional analysis of electronic medical records data. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2020 Feb;32(2):145-51. doi: 10.1097/JXX.0000000000000232.
13. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the elderly: A review. *J Clin Sleep Med.* 2018 Jun 15;14(6):1017-1024. doi: 10.5664/jcsm.7172. PMID: 29852897; PMCID: PMC5991956.
14. Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep.* 2006 Jan;29(1):85-93. doi: 10.1093/sleep/29.1.85.

15. Baker FC, Willoughby AR, Sassoos SA, Colrain IM, de Zambotti M. Insomnia in women approaching menopause: Beyond perception. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Oct;60:96-104. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.06.005.
16. Mc Carthy, C.E. Sleep disturbance, sleep disorders and co-morbidities in the care of the older person. *Med. Sci*. 2021, 9, 31. <https://doi.org/10.3390/medsci9020031>.
17. Colrain IM. Sleep and the Brain. *Neuropsychol Rev*. 2011; 21:1–4 DOI 10.1007/s11065-011-9156-z
18. Carley DW, Farabi SS. Physiology of sleep. *Diabetes Spectr*. 2016;29(1):5-9.
19. Riemann D, Nissen C. Sleep and psychotropic drugs. *The Oxford Handbook of Sleep and Sleep Disorders*. 2012.
20. Zielinski MR, McKenna1 JT, McCarley RW. Functions and mechanisms of sleep. *Neurosci*. 2016 ; 3(1): 67–104. doi:10.3934/Neuroscience.2016.1.6
21. Matheson E, Hainer BL. Insomnia: pharmacologic therapy. *Am Fam Physician*. 2017;96(1):29-35.
22. Wilt TJ, MacDonald R, Brasure M, Olson CM, Carlyle M, Fuchs E, et al. Pharmacologic treatment of insomnia disorder: An evidence report for a clinical practice guideline by the American college of physicians. *Ann Intern Med*. 2016;165(2):103–12.
23. Kudo Y, Fuise T, Furuya E, Saito M, Ikeda, Y, Kameda H. et al. Efficacy test on hypnotic effect of s-1530 with double-blind

- method. Development in Medical Study, Medicine; Vol 86 No 6. 1973.
24. Masanao Kurihara M, Itoh H, Hirose T, Kabeshima Y, Kaizawa S, Komiya H. et.al. Clinical efficacy of nimetazepam (S-1530) against insomnia --- Double blind cross over study in comparison of nitrazepam and placebo. Clinical Evaluation VOL 2, No 3. 1974
 25. Griffin CE, Kaye AM, Bueno FR, Kaye AD. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. Ochsner J. 2013; 13(2): 214–23.
 26. Drug Enforcement Administration Diversion Control Division Drug & Chemical Evaluation Section. Des.2019 http://155.96.49.10/cgi-bin/fr/manuals/cp/dea_b_w_logo.jpg
 27. Michael A. Grandner MA, Perlis ML. Pharmacotherapy for insomnia disorder in older adults. JAMA Network Open. 2019;2(12):e1918214. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.18214
 28. Edinoff AN, Nix CA, Hollier J, Sagrera CE, Delacroix BM, Abubakar T, Cornett EM, Kaye AM, Kaye AD. Benzodiazepines: uses, dangers, and clinical considerations. Neurol Int. 2021 Nov 10;13(4):594-607. doi: 10.3390/neurolint13040059. PMID: 34842811; PMCID: PMC8629021
 29. Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, Curran HV, Davies S, Brian Leonard B, et al. Benzodiazepines: risks and benefits. A

reconsideration. FOCUS. 2014.

<https://doi.org/10.1176/appi.focus.12.2.229>

30. Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH. The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry*. 2019;18(3): 337-52.
31. Erwin Sigel, Michael E. Steinmann. Structure, function, and modulation of GABAA receptors, *Minireviews*.2012; 287(48), OI:<https://doi.org/10.1074/jbc.R112.386664>
32. Malan L, Dlamini N. Clinical practice guidelines for insomnia disorder *South African Family Practice* 2017; 59(3):45-51 <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>
33. Schwartz TL, Goradia V. Managing insomnia: An overview of insomnia and pharmacologic treatment strategies in use and on the horizon. *Drugs in Context* 2013; 212257. doi: 0.7573/dic.212257.

PENTINGNYA IGRA UNTUK PENAPISAN TUBERKULOSIS SEBELUM TERAPI TERTENTU

Chrispian Oktafbipian Mamudi
Divisi Resporolloggi dan Penyakit Kritis
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Universitas Kristen Krida Wacana

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) tetap menjadi masalah global di seluruh dunia akibat tingginya angka kesakitan dan kematian meskipun telah dilakukan berbagai usaha peningkatan diagnosis dan tatalaksananya. Uji Mantoux atau tuberculin skin test (TST) telah lebih dari 100 tahun secara luas dipakai sebagai salah satu sarana diagnosis TB meskipun sensitivitas dan spesifisitasnya rendah, karena adanya reaksi silang antara derivat protein pada tes tuberkulin dengan vaksinasi BCG dan mikobakteri non tuberkulosis menyebabkan timbulnya hasil positif palsu dan rendahnya spesifisitas pada tes tuberkulin. Sebagai alternatif dikembangkan uji berbasis sel T in vitro, yaitu uji pelepasan interferon-gamma (IGRA). Pada IGRA digunakan antigen spesifik TB yang paling imunofenik yaitu *early secreted antigenic target* dengan berat molekul 6 kDa (ESAT6), *culture filtrate protein* dengan berat molekul 10 kDa (CFP10), dan TB7.7. Baik TST maupun IGRA tidak dapat membedakan TB aktif dan TB laten. Saat ini terdapat dua uji komersial IGRA yaitu QuantiFERON-TB dan T-SPOT.TB yang terutama berbeda dalam hal metodenya. Hasil uji diagnostik

tersebut bervariasi karena sangat dipengaruhi oleh prevalensi TB dan HIV. IGRA direkomendasikan digunakan pada individu yang sudah mendapatkan BCG dan individu dengan riwayat tidak kembali sesudah tes tuberkulin. Saat ini IGRA direkomendasikan untuk mendiagnosis infeksi TB laten, tetapi tidak untuk TB aktif.

Kata kunci: Antigen spesifik TB, IGRA, TB aktif, TB laten, uji Mantoux

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a global problem because of its high morbidity and mortality rate although many efforts have been made to improve diagnosis and treatment. Mantoux or tuberculin skin test (TST) has been extensively used as one of diagnostic tests though its specificity and sensitivity are quite low, because of the cross-reaction between protein derivatives in the tuberculin test with BCG vaccination and non-tuberculosis mycobacteria causing false positive results and low specificity of the tuberculin test. As an alternative to TST, interferon-gamma release assay (IGRA), a T cell-based test has been developed. Interferon-gamma release assay uses the most immunogenic of TB specific antigens: early secreted antigenic target with molecular weight 6 kDa (ESAT6), culture filtrate protein with molecular weight 10 kDa (CFP10) and TB7.7. Both TST and IGRA cannot differentiate between active and latent TB. There are two commercial platforms of IGRA: QuantiFERON-TB and T-SPOT.TB. Results of the study are quite variable because they are affected by prevalence of TB and HIV. Interferon-gamma release assay is recommended for use in individuals who have received BCG and individuals with a history of not returning after tuberculin testing. Currently IGRA is recommended for diagnosing latent TB infection, but not for active TB.

Keywords: Active TB, IGRA, LTBI, Mantoux test, TB specific antigens

PENDAHULUAN

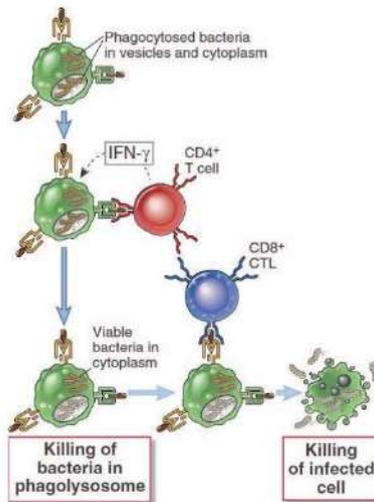
Global TB Report melaporkan kira-kira 10 juta kasus Tuberkulosis (TB) per tahun (8,9-11 juta) yang terdiagnosis secara global pada 2020, angka ini meningkat dibanding tahun 2019 sebesar 7,1 juta kasus dan 7 juta kasus pada 2018. Peningkatan kasus TB secara global sejak tahun 2013 didominasi oleh peningkatan insiden kasus baru di India dan Indonesia. India dan Indonesia menduduki peringkat pertama dan kedua insiden TB tertinggi di dunia. Peningkatan insiden TB di India pada tahun 2019 meningkat sebesar 74 % (2,2 juta) dibandingkan tahun 2013 (1,2 juta), sedangkan di Indonesia peningkatan kasus TB pada tahun 2019 sebesar 69% (562.049 kasus) dibandingkan tahun 2013 sebesar 331.703 kasus.¹ Seperempat dari populasi dunia atau sekitar 1,7 miliar orang diperkirakan terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) berdasarkan dari uji tuberkulin *dan Interferon Gamma Release Assays* (IGRA). Salah satu tantangan TB adalah bahwa patogen bertahan pada banyak individu yang terinfeksi dalam keadaan laten selama bertahun-tahun dan dapat diaktifkan kembali untuk menyebabkan penyakit. Risiko berkembang menjadi penyakit TB setelah infeksi paling tinggi segera setelah infeksi awal dan meningkat secara dramatis untuk orang dengan koinfeksi HIV/AIDS atau kondisi penurunan kekebalan lainnya.² Vaksin *Bacille calmette-guerin* (BCG) telah digunakan sebagai profilaksis tetapi tidak menghambat perkembangan dari penyakit ini.³

Terdapat tantangan besar dalam diagnosis TB baik infeksi TB aktif maupun TB laten (*latent tuberculosis infection* (LTBI)). Kendala penegakan diagnosis TB aktif adalah termasuk sensitivitas yang rendah dari pemeriksaan mikroskop basil tahan asam (BTA), kultur *M. tuberculosis* membutuhkan waktu yang lama, dan spesifisitas yang rendah dari tuberculin skin test (TST) yang menggunakan *purified protein derivative* (PPD) dari *M. tuberculosis*,⁴ sedangkan pada LTBI penegakan diagnosis sulit karena belum ada baku emasnya. Uji standar yang selama ini digunakan untuk diagnosis LTBI adalah uji Mantoux atau *tuberculin skin test* (TST); uji ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas rendah akibat penggunaan PPD sebagai antigen yang juga dimiliki oleh spesies *non-tuberculous mycobacteria* (NTM) dan vaksin BCG.⁵

Sebagai alternatif TST uji *in vitro* berbasis sel T, yaitu uji pelepasan interferon-gamma (IGRA) semakin banyak diteliti. Uji ini berdasarkan prinsip bahwa sel T dari individu yang pernah tersensitisasi dengan antigen tuberkulosis akan memproduksi IFN-gamma jika terpapar lagi dengan antigen mikobakterial. *Interferon Gamma Release Assays* menggunakan antigen spesifik TB sehingga diharapkan akan meningkatkan sensitivitas dan spesifisitasnya.^{5,6} Kurangnya modalitas diagnostik TB yang memuaskan serta pemahaman IGRA yang kurang lengkap menyebabkan banyak praktisi kesehatan berharap besar pada pemeriksaan ini.

ASPEK IMUNOLOGI INFEKSI TUBERKULOSIS

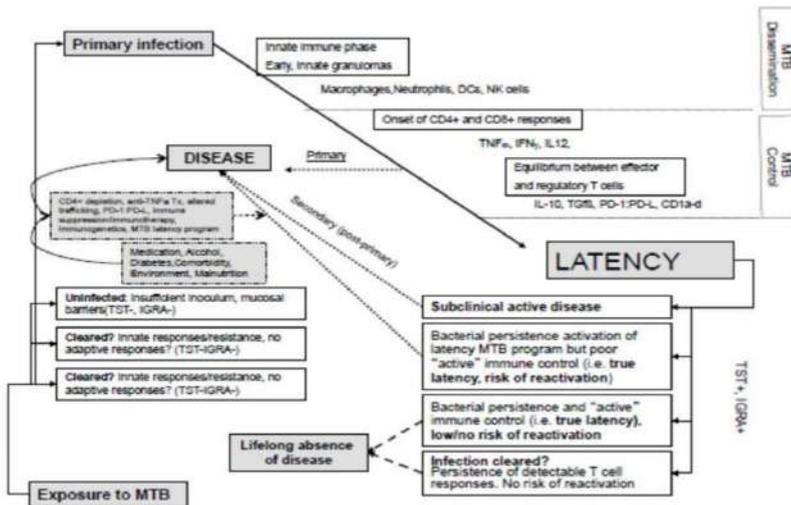
Mycobacterium tuberculosis adalah patogen intraseluler fakultatif aerob. Pada saat bakteri masuk ke dalam tubuh terjadi respons imun innate yang diperantarai oleh faforit dan sel natural killer (NK). Produk-produk bakteri akan mengaktivasi sel NK sehingga sel NK mengsekresi interferon-gamma (IFN-g) yang bertujuan mengaktivasi makrofag. Faforit, pada awalnya neutrofil dan selanjutnya makrofag akan berusaha menghancurkan bakteri namun tidak mampu mengatasi infeksi karena bakteri resisten terhadap enzim degradasi. Seiring dengan perjalanan penyakit dan bertambahnya jumlah bakteri, peran imunitas innate digantikan oleh imunitas adaptif yang bertujuan mengeradikasi infeksi. Respons imun protektif utama terhadap bakteri intraseluler adalah imunitas yang diperantarai sel T yang terdiri atas dua jenis sel, yaitu sel T CD4+ dan sel T CD8+. Sel T CD4+ akan merekrut faforit dan mengaktifkannya melalui kerja ligan CD40 dan sitokin IFN-g yang membunuh bakteri di dalam fagolisosom. Apabila bakteri mampu melarikan diri dari faforom dan masuk ke sitoplasma sel terinfeksi maka bakteri tidak lagi peka terhadap mekanisme mikrobisidal faforit. Untuk dapat mengeradikasinya sel yang terinfeksi harus dibunuh melalui kerja sel T CD8+ yang disebut juga *cytotoxic T lymphocyte* (CTL) Gambar 1.^{7,8}



Gambar 1. Imunitas adaptif: Kerjasama antara sel T CD4⁺ dan CD8⁺ dalam melawan mikroba intraseluler.⁹

Aktivasi sel T menyebabkan disekresikannya berbagai sitokin seperti IFN-γ dan *tumor necrosis factor* (TNF), yang bertujuan mengaktifasi makrofag meningkatkan kemampuan fagositosis dan respons inflamasi lokal. Proses aktivasi yang terus-menerus menyebabkan terbentuknya granuloma untuk melokalisasi infeksi dan juga nekrosis sentral yang disebut nekrosis kaseosa. Nekrosis kaseosa ini disebabkan oleh produk makrofag seperti enzim lisosomal dan reactive oxygen species. Pembentukan granuloma akan diikuti oleh nekrosis scarring, atau fibrosis Jaringan sehingga terjadi kerusakan jaringan dan timbul gejala klinis infeksi TB. Selain itu bakteri dapat bertahan di dalam makrofag selama bertahun-tahun dan dapat mengalami reaktivasi kapan saja khususnya ketika respons imun tubuh tidak mampu lagi mengontrol infeksi.⁸

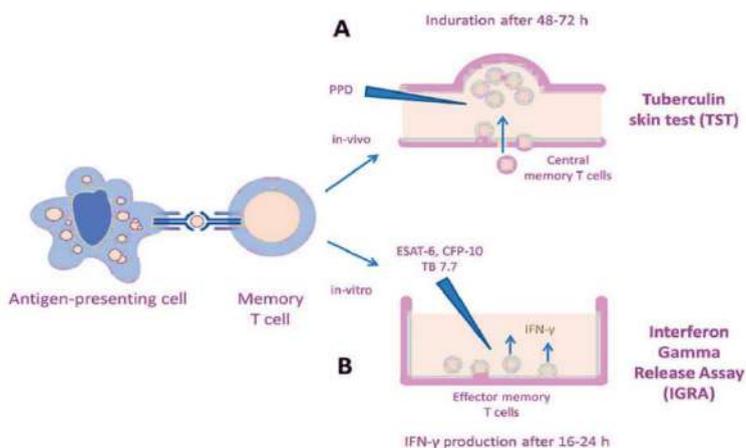
Secara imunopatogenesis, setelah terinhalasi di paru, kuman TB mempunyai banyak kemungkinan. Menurut Bozzano et al (2014),⁹ kemungkinan pertama, respon imun awal penjamu secara efektif membunuh semua kuman TB, sehingga TB tidak terjadi infeksi. Kedua, segera setelah infeksi terjadi multiplikasi, pertumbuhan kuman TB dan muncul manifestasi klinis, yang dikenal sebagai TB primer. Ketiga, kuman TB dalam keadaan dorman, terjadi infeksi laten (LTBI) dengan uji tuberkulin positif sebagai satu-satunya manifestasi. Keempat, kuman TB laten pada suatu saat dapat menjadi aktif ketika terjadi penurunan imunitas tubuh. Imunopatogenesis TB laten dapat dilihat pada gambar berikut ini:⁹



Gambar 2. Diagram klinis dan regulasi imun berdasarkan pajanan M. Tuberculosis

PERBANDINGAN TUBERCULIN SKIN TEST DAN IGRA

Baik TST maupun IGRA memiliki mekanisme yang sama yaitu stimulasi pelepasan sitokin oleh sel T setelah pemberian antigen tertentu. Sel T dari individu yang pernah tersensitisasi oleh antigen TB akan mengsekresi sitokin IFN-g apabila dipaparkan kembali dengan antigen TB. Pada TST reaksi imunologi terjadi in vivo, sedangkan pada IGRA reaksi imunologi terjadi in vitro. Selain itu perbedaan antara TST dan IGRA juga terletak pada antigen yang digunakan serta parameter yang diukur. Pada TST digunakan PPD untuk menstimulasi sel T sedangkan pada IGRA digunakan antigen spesifik TB seperti ESAT6, CFP10, dan TB7.7.¹⁰ Dari segi parameter yang diukur pada TST diukur besarnya diameter indurasi kulit, sedangkan pada IGRA diukur kadar IFN-g yang disekresi oleh sel T.



Gambar 3. Dasar tuberculin skin test dan interferon-gamma release assay (B)⁹

pada tabel 1 berikut dapat dilihat perbandingan antara TST dan IGRA ditinjau dari berbagai aspek.¹⁰

Tabel 1. Perbandingan antara IGRA dan TST

	TST	IGRA
Antigen yang digunakan	<i>Purified protein derivative</i>	Antigen spesifik TB
Bahan uji	Kulit	Darah
Sel yang terlibat	Neutrofil, sel T CD4+, sel T CD8+, sel T reg	Sel T CD4+ <i>in vitro</i>
Kunjungan pasien	2 kali	1 kali
Waktu yang diperlukan untuk memperoleh hasil	48-72 jam	24 jam
Pengaruh riwayat vaksinasi BCG	Menyebabkan hasil positif palsu	Relatif tidak terpengaruh
Pengaruh infeksi NTM	Menyebabkan hasil positif palsu	Dapat terjadi hasil positif pada infeksi oleh <i>M. kansasii</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. mageritensis</i> , tapi tidak pada <i>M. avium</i>
Pengaruh keadaan imunodefisiensi (HIV)	Berpotensi menyebabkan hasil negatif palsu	Relatif tidak terpengaruh
Kontrol internal pemeriksaan	Tidak ada	Ada
Pembacaan hasil	Relatif subjektif	Relatif objektif
Pengerjaan	Tidak membutuhkan peralatan/tenaga khusus	Membutuhkan peralatan khusus dan tenaga terampil
Biaya pemeriksaan	Murah	Mahal

Saat ini yang banyak digunakan di pasaran adalah generasi ketiga QFT-GIT, yang disetujui oleh FDA tahun 2007. Antigen yang digunakan pada QFT-GIT adalah *peptide cocktail stimulating protein* ESAT-6, CFP-10 dan TB7.7.¹¹ Tes ini memiliki banyak kelebihan seperti kunjungan penderita hanya satu kali untuk pemeriksaan, tidak seperti seperti pada TST yang membutuhkan dua kali kunjungan untuk membaca hasil, hasil pemeriksaan keluar dalam 24 jam, dapat digunakan untuk evaluasi infeksi TB dan LTBI, lebih spesifik dari TST karena tidak dipengaruhi oleh vaksinasi BCG sebelumnya atau tidak memberikan hasil positif dari paparan NTM, hasil positif merupakan indikasi seseorang telah mengalami infeksi TB tetapi tidak dapat membedakan antara TB aktif dan LTBI, dan

hasil negatif dapat mengeksklusi TB pada penderita imunokompeten.¹² Kekurangan tes ini adalah membutuhkan penanganan sampel dalam waktu 12 jam setelah pengambilan darah, dan masih sedikit data yang berhubungan dengan penggunaannya dalam menentukan risiko menderita TB.¹³ Tes ini juga berfungsi untuk diagnosis LTBI dan sebagai diagnosis pembantu pada yang terinfeksi M.tb kompleks. Hasil positif dapat mendukung diagnosis penyakit TB, namun infeksi oleh karena mikobakterium lain seperti M. kansasii dapat juga memberikan hasil positif.¹⁴ Akurasi aplikasi IGRA ini telah diteliti, dapat digunakan pada populasi yang berbeda seperti pada anak-anak, pasien immunosuppressed, dan petugas kesehatan.¹⁵

Tabel 2. Kriteria Interpretasi Hasil Pemeriksaan QFT-GIT

Hasil	Konsentrasi IFN- γ (IU/ml)			Interpretasi
	Antigen Mtb	Kontrol negatif	Mitogen (PHA)	
Positif	$\geq 0,35$ IU/ml dan $\geq 25\%$ di atas kontrol negatif	$\leq 8,0$ IU/ml	Berapun nilainya	Infeksi Mtb <i>not likely</i>
Negatif	$< 0,35$ IU/ml dan $< 25\%$ di atas kontrol negatif	$\leq 8,0$ IU/ml	$\geq 0,5$ IU/ml	Infeksi Mtb <i>likely</i>
<i>Indeterminate</i>	$< 0,35$ IU/ml dan $< 25\%$ di atas kontrol negatif	$\leq 8,0$ IU/ml	$< 0,5$ IU/ml	Hasil <i>indeterminate</i> terhadap respon antigen TB
	Berapun nilainya	$> 8,0$ IU/ml	Berapun nilainya	

Pemeriksaan yang direferensikan untuk diagnosis infeksi TB masih kurang. Hal ini disebabkan oleh sulitnya menetapkan sensitivitas dan spesifitas dari teknik diagnostik yang baru. Untuk mengatasi masalah pada sensitivitas, terdapat tiga strategi yang telah digunakan yaitu mengelompokkan orang-orang yang memiliki TB aktif, orang-orang yang ada kontak dengan penderita TB dan pisahkan berdasarkan menurut derajat paparannya, dan perhatikan waktu yang akan disepakati untuk melakukan pemeriksaan IGRA dan TST. Kedua TST dan IGRA dapat diterima tetapi tidak sempurna untuk diagnosis LTBI, dengan kelebihan dan kekurangannya. Interferon-gamma release assays memperkenalkan banyak perbaikan di atas TST, tetapi perbaikan itu sebagai tambahan bukan perubahan. Ada banyak situasi di mana tes ini tidak tepat untuk digunakan misalnya, diagnosis TB aktif pada orang dewasa dan situasi di mana kedua tes mungkin diperlukan untuk mendeteksi infeksi *M. tuberculosis* misalnya, pada populasi immunocompromised dan ada situasi di mana satu tes mungkin lebih baik dari yang lain. Misalnya, tes IGRA mungkin lebih baik dari TST pada populasi di mana BCG diberikan. Sebaliknya, TST mungkin lebih baik dari IGRA untuk uji serial terhadap petugas kesehatan yang berisiko terinfeksi *M. tuberculosis*. Tujuan utama dari IGRA adalah untuk mengidentifikasi orang-orang yang akan mendapatkan terapi LTBI. Namun, IGRA dan TST terbatas dalam hal ini, karena maju alasan termasuk risiko yang rendah terhadap progresivitas penyakit, ketidakmampuan untuk membedakan

reaktivasi dari infeksi ulang, akurasi yang rendah pada pasien immunocompromised, dan ketidakmampuan untuk membedakan berbagai tahapan dalam spektrum LTBI. Untuk memaksimalkan nilai prediksi positif terhadap pemeriksaan LTBI, skrining LTBI harus disediakan hanya bagi mereka yang berisiko cukup tinggi menderita penyakit.

ANTIGEN SPESIK TB: ESAT6 DAN CFP10

Perkembangan teknologi di bidang molekuler telah berhasil mengidentifikasi genom *M. tuberculosis* secara lengkap yaitu terdiri atas sekitar 4.000 gen. Dari jumlah tersebut sebanyak 200 gen berlokasi di 16 lokus RD mulai dari RD1 sampai dengan RD16. Penelitian terhadap gen-gen yang terletak di lokus RD1 telah banyak dilakukan karena perannya yang berhubungan dengan virulensi. Lokus RD1 terdiri atas 9 Gen Yaitu Rv3871 sampai Rv3879 dengan panjang 9,5 kb, mengkode suatu sistem sekresi yang dinamakan ESX-1.

Setiap bakteri mempunyai sistem sekresi yang berkorelasi dengan patogenitasnya. Bakteri akan mengsekresi faktor virulensinya melalui sistem sekresi tersebut ke lingkungan ekstrareluler atau langsung ke sel inang. Sistem sekresi ESX-1 pada *M. tuberculosis* disebut Juga sistem sekresi tipe VII karena sistem sekresi tipe I sampai VI telah teridentifikasi terlebih dahulu dan merupakan milik bakteri gram negatif. Sistem sekresi ESX-1 terdiri dari banyak protein diantaranya terdapat dua protein target

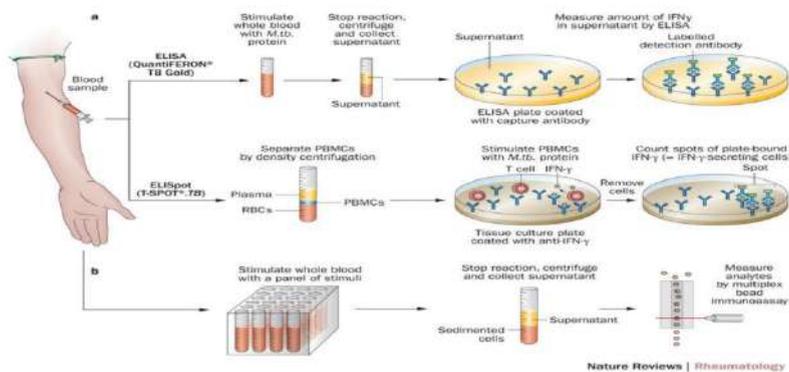
antigenik sel T yang imunodominan dan paling esensial terhadap virulensi *M. tuberculosis*, yaitu early secreted antigenic target dengan berat molekul 6 kDa (ESAT6) dan culture filtrate protein dengan berat molekul 10 kDa (CFP10).¹⁶

INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAYS: PRINSIP PEMERIKSAAN

Hasil penelitian menghasilkan dua uji komersial yang telah dipasarkan secara luas dan juga telah tersedia di Indonesia yaitu QuantiFERON-TB Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia dan T-SPOT.TB Oxford Immunotec, Oxford UK). Perbedaan utama terletak pada metode dan bahan pemeriksaan. QuantiFERON®-TB menggunakan metode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) dengan spesimen whole blood sedangkan T-SPOT.TB® menggunakan metode enzyme linked immunospot (ELISPOT) dengan spesimen *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC).^{5,6,10} Pemeriksaan QuantiFERON®-TB Gold In-tube (QTF-IT) terdiri atas 2 tahap. Tahap pertama adalah inkubasi darah utuh dengan antigen spesifik TB dan antigen kontrol fungsi imun baik kontrol positif (mitogen) maupun kontrol negatif. Tahap berikutnya adalah deteksi IFN- γ secara cepat menggunakan ELISA sandwich.¹⁷

Cara kerja QTF-IT secara singkat adalah sebagai berikut. Darah pasien diambil menggunakan wing needle kemudian dimasukkan ke dalam 3 tabung berisi kontrol Nil, TB antigen dan mitogen dengan volume masing-masing 0,8 – 1,2 mL. Setelah itu kocok masing-masing tabung secara kuat selama 5-10 detik untuk memastikan

bahwa isi tabung telah tercampur baik. Tahap pengocokan ini merupakan bagian dari proses analitik yang harus dikerjakan secara tepat. Setelah itu dilanjutkan dengan inkubasi selama 16-24 jam pada suhu 37°C. Paska-inkubasi tabung disentrifus dengan kecepatan 2000-3000 g selama 15 menit. Supernatan (plasma) diambil untuk dideteksi kadar IFN- γ nya menggunakan metode ELISA sandwich. Hasil positif atau negatif ditentukan berdasarkan cut off.¹⁸



Gambar 4. Prinsip pemeriksaan Quantiferon* TB Gold (ELISA) dan T-SPOT.7B* (ELISPOT)

Berbeda dari QTF-IT bahan pemeriksaan T-SPOT.TB harus berupa PBMC. Darah pasien diambil dan dimasukkan ke dalam tabung dengan antikoagulan heparin (tabung vakum bertutup warna hijau). Proses separasi PBMC dapat dilakukan melalui maju prosedur berbasis FICOLL[®] yang telah divalidasi oleh pabrik yaitu metode standar tabung Leucosep[®], dan Cell Preparation Tubes

CPT™ dari Becton Dickinson. Metode yang lazim dikerjakan di Indonesia adalah metode tabung Leucosep karena relatif mudah. Darah dimasukkan ke dalam tabung Leucosep lalu disentrifus. Setelah disentrifus sel darah merah akan terjebak di dasar tabung sedangkan PBMC terdapat di lapisan keruh di atas lapisan FICOLL. Supernatan ini dipindahkan ke tabung lain ditambangi media kultur dan disentrifus kembali. proses ini bertujuan untuk mendapatkan PBMC yang bersih dan menghilangkan partikel sel yang dapat mengganggu pembacaan. Setelah disentrifus, supernatan dibuang sedimen disisakan. Sedimen ini merupakan suspensi PBMC yang selanjutnya dilakukan penghitungan jumlah sel yang dapat dilakukan secara manual atau otomatis menggunakan hematology analyzer. Tahapan inilah yang vital dalam pengerjaan T-SPOT.TB. Dibutuhkan sebanyak + 1 Juta PBMC (250.000 sel per sumur) per pasien untuk hasil yang optimal. Pada keadaan defisiensi sel imun berat seperti pada HIV darah pasien harus diambil lebih banyak agar dapat mencapai jumlah PBMC tersebut. Selanjutnya PBMC dimasukkan ke dalam empat sumur berisi dua macam antigen spesifik TB kontrol negatif dan kontrol positif mitogen lalu diinkubasi selama 16-20 jam di dalam inkubator CO₂. Paska-inkubasi sumur dicuci untuk membuang sel kemudian dilakukan serangkaian metode ELISA untuk mendeteksi IFN-g dalam bentuk spot. Spot inilah yang dihitung dan dikonversi menjadi hasil positif atau negatif berdasarkan cut off jumlah spot yang telah ditentukan Gambar 4.¹⁹

Perbedaan antara kedua pemeriksaan tersebut dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Perbedaan antara T-SPOT.TB dan Quantiferon

	T-SPOT.TB	QTF-IT
Antigen yang digunakan	ESAT6 CFP10	ESAT6 CFP10 TB7.7
Metode	ELISPOT	ELISA
Spesimen pemeriksaan	PBMC	<i>Whole blood</i>
Waktu yang dibutuhkan untuk mendapatkan hasil	24 jam	24 jam
Sitokin yang diperiksa	IFN- γ	IFN- γ
Tujuan pemeriksaan	Menghitung jumlah spot IFN- γ	Menentukan nilai <i>optical density</i> produksi IFN- γ
Keluaran yang diukur	Jumlah sel T yang memproduksi IFN- γ	Kadar plasma IFN- γ yang diproduksi oleh sel T
Unit pembacaan	<i>Spot forming cells</i> IFN- γ	IU/mL
Kontrol internal pemeriksaan	Ada	Ada

PERANAN IGRA PADA BERBAGAI KASUS

1. Tuberkulosis Aktif

Dari kajian metaanalisis terhadap 124 penelitian disimpulkan bahwa IGRA lebih superior dibandingkan TST untuk deteksi TB aktif dengan pooled sensitivitas 70% (TST), 81% (QTF-IT), dan 87,5% (T-SPOT.TB). Sensitivitas 81% artinya dari 100 orang yang benar-benar sakit TB aktif hanya 81 orang yang IGRA-nya positif (positif benar) dan 19 orang IGRA-nya negatif (negatif palsu). Perlu diingat bahwa penelitian-penelitian tersebut dilakukan di negara maju. IGRA Juga dikatakan lebih menguntungkan dibandingkan TST jika diterapkan pada negara maju.²⁰

2. Tuberkulosis Laten (LTBI)

Beberapa negara di Eropa dan Amerika secara resmi telah menggunakan IGRA sebagai sarana diagnosis TB laten. Sarana diagnostik TB laten yang baik adalah mampu secara tepat memprediksi risiko seseorang akan berkembang atau tidak berkembang menjadi TB. Kendala dalam menentukan akurasi diagnosis baik IGRA maupun TST adalah tidak adanya baku emas untuk diagnosis TB laten. Dari metaanalisis terhadap 60 penelitian didapatkan empat outcome, yaitu spesifisitas nilai prediksi negatif (NPN) pada pasien TB aktif, NPN terhadap progresivitas TB dan nilai prediksi positif (NPP) terhadap progresivitas TB.²¹

Pooled spesifisitas IGRA untuk TB laten adalah 98% (T-SPOT.TB) dan 100% (QTF-IT).²¹ Spesifisitas 98% artinya dari 100 orang yang bukan TB (risiko infeksi TB sangat rendah), ada 98 orang yang hasil IGRA-nya negatif (negatif benar) dan 2 orang yang positif (positif palsu). Pooled NPN pada pasien dengan TB aktif adalah 94% (T-SPOT TB) dan 88% (QTF-IT).²¹ Nilai prediksi negatif 94% artinya dari 100 orang tersangka TB aktif yang dilakukan tes IGRA didapatkan hasil negative, 94 orang di antaranya benar-benar bukan TB. Dengan kata lain apabila seorang tersangka TB aktif diperiksa IGRA lalu hasilnya negative, terdapat 94% kemungkinan dia bukan TB. Pooled NPN progresivitas TB adalah 99,8% (QTF-IT) dan 97,8% (T-SPOT.TB).²¹ NPN 99% artinya dari 100 orang yang diskринing

LTBI didapatkan hasil negative, 99 orang di antaranya tidak berkembang menjadi TB aktif. Pooled NPP IGRA terhadap progresivitas TB aktif adalah 3,3-10% (T-SPOT.TB) dan 2,8-14,3% (QTF-IT).²¹ NPP 3% artinya dari 100 orang yang pada skrining LTBI didapatkan IGRA positif kemudian tidak atau menolak diberi terapi preventif, 3 orang di antaranya berkembang menjadi TB aktif. Perlu diingat bahwa nilai diagnostik NPN dan NPP dipengaruhi oleh prevalensi penyakit pada suatu daerah.

3. Anak-anak

Dari kajian metaanalisis terhadap 37 penelitian disimpulkan bahwa IGRA dapat meningkatkan ketepatan diagnosis TB hanya pada anak imunokompeten berusia lebih dari 5 tahun pada populasi berpenghasilan tinggi. Dengan kondisi demikian pun sensitivitas IGRA hanya 67-86% artinya IGRA tidak dapat menyingkirkan ataupun memastikan diagnosis TB. Sama halnya dengan TST interpretasi hasil IGRA juga terbilang sulit. Beberapa peneliti menyarankan penggunaan TST dan IGRA secara bersamaan untuk meningkatkan sensitivitas diagnosis hingga 90%, namun hal ini masih kontroversial. Spesifisitas IGRA lebih tinggi pada negara berpenghasilan tinggi dibanding pada negara berpenghasilan rendah.²²

4. Individu dengan HIV

Akurasi IGRA cukup rendah baik untuk memastikan maupun menyingkirkan diagnosis TB aktif pada individu dewasa dengan HIV. Dari 38 penelitian didapatkan sensitivitas dan spesifisitas QTF-IT sebesar 61% dan 72%, sedangkan pada T-SPOT.TB adalah 65% dan 70%. Angka indeterminate sebesar 8,2% untuk (QTF-IT) dan 5,9% untuk (T-SPOT.TB). Angka ini menjadi lebih besar pada daerah endemis HIV yaitu 12% (QTF-IT) dan 7,7% (T-SPOT.TB), jika dibandingkan pada daerah endemisitas sedang-menengah yaitu 3,9% (QTF-IT) dan 4,3% (T-SPOT.TB). Selain itu angka indeterminate juga makin besar pada individu dengan Jumlah sel T CD4+ <200 (11,6% untuk QTF-IT dan 11,4% untuk T-SPOT. TB) dibandingkan dengan individu dengan Jumlah sel T CD4+ >200 (3,1% untuk QTF-IT dan 7,9% untuk T-SPOT.TB).²³

5. Pekerja Kesehatan

Pada tahun 2005, *Centers for Disease Control* (CDC) mengeluarkan pedoman pemeriksaan rutin tahunan bagi petugas kesehatan di Amerika yaitu mengganti TST dengan QTF-IT. Pada tahun 2010 T-SPOT.TB juga telah mendapat persetujuan untuk hal serupa. Bertentangan dengan hal tersebut Kanada tidak merekomendasikan penggunaan IGRA untuk pemeriksaan rutin pekerja kesehatan. Seiring berjalannya implementasi program didapatkan fakta bahwa positivitas QTF-IT cukup tinggi angka konversi (perubahan dari

negatif menjadi positif) dan reversi (perubahan dari positif menjadi negative) juga cukup tinggi pada pemeriksaan serial menandakan bahwa reproduibilitas QTF-IT buruk. Angka konversi dilaporkan mencapai 15% lebih tinggi dari angka konversi TST dan risiko terinfeksi TB itu sendiri. Tujuan pemeriksaan rutin bagi petugas kesehatan ini adalah untuk menentukan apakah petugas kesehatan perlu mendapat terapi preventif TB. Perlu diingat bahwa penentuan pemberian terapi preventif tidak cukup hanya berdasarkan hasil IGRA namun harus memperhatikan hasil TST (jika ada Riwayat TB serta risiko paparan TB).²⁴

PENGUNAAN IGRA DI INDONESIA

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), Indonesia tergolong negara berkembang berpenghasilan rendah sampai menengah dengan prevalensi TB dan HIV yang tinggi. Sejauh ini belum ada pedoman resmi dari Kementerian Kesehatan mengenai penggunaan IGRA. Pada tahun 2011 WHO mengeluarkan pernyataan kebijakan mengenai penggunaan IGRA pada negara berpenghasilan rendah dan menengah. Rekomendasi tersebut didasarkan pada systematic review sejumlah penelitian IGRA yang dikerjakan di negara berpenghasilan rendah-menengah serta prevalensi TB/HIV yang tinggi. Beberapa rekomendasi yang diberikan antara lain:²⁵

- IGRA untuk diagnosis TB aktif (*strong recommendation*)
 IGRA dan TST sebaiknya tidak digunakan pada negara berpenghasilan rendah-menengah baik untuk diagnosis TB paru maupun ekstraparu pada individu dewasa termasuk dengan HIV untuk mencegah pengobatan yang tidak perlu. Hal ini disebabkan tingginya angka positif palsu akibat rendahnya spesifisitas IGRA dan TST pada kondisi ini.
- IGRA pada anak-anak (*strong recommendation*)
 IGRA tidak dapat menggantikan TST untuk diagnosis TB laten ataupun TB aktif pada anak-anak apapun status HIV-nya. Perlu dipertimbangkan adanya bahaya tambahan bagi anak-anak terkait pengambilan darah serta isu lain khususnya biaya.
- IGRA pada individu dengan HIV (*strong recommendation*)
 IGRA tidak dapat menggantikan TST untuk diagnosis TB laten pada individu dengan HIV. rekomendasi ini juga berlaku untuk anak dengan HIV positif.
- IGRA untuk penapisan tenaga kesehatan (*strong recommendation*)
 IGRA tidak direkomendasikan untuk digunakan dalam program penapisan tenaga kesehatan.
- IGRA untuk penapisan kontak dan investigasi wabah (*strong recommendation*)
 IGRA tidak dapat menggantikan TST untuk penapisan infeksi TB laten pada kontak anak ataupun dewasa atau pada investigasi wabah.

- Nilai prediktif IGRA (*strong recommendation*)
Baik IGRA maupun TST tidak dapat digunakan untuk memprediksi individu yang berisiko mengalami TB aktif.

SIMPULAN

Interferon Gamma Release Assays memiliki banyak keunggulan dibandingkan TST khususnya pada individu dengan riwayat vaksinasi BCG dan rendahnya angka kunjungan kedua untuk pembacaan hasil TST. IGRA tidak dapat membedakan infeksi TB aktif ataupun TB laten. Saat ini terdapat 2 platform komersial IGRA yang tersedia di dunia dan juga Indonesia yaitu Quantiferon® dan T-SPOT.TB®. Dari uji diagnostik IGRA pada berbagai kasus tampaknya peranan IGRA menjadi lebih besar apabila diaplikasikan pada low prevalence setting dibandingkan high prevalence setting. Mengingat harganya yang tergolong mahal saat ini penggunaan IGRA di Indonesia masih terbatas pada sektor privat.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.int/publications-detail-redirect/9789240013131>, accessed 13 November 2022).
2. Bloom BR, Atun R, Cogen T, Dye C, Frarer H. Tuberculosis. Major Infectious Diseases. 3rd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development. Retrieved from https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0524-0_ch11. 2017.
3. Anonimus. Tuberkulosis di Indonesia. Dalam: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, editor. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Tuberkulosis di Fasilitas Pelayanan Kesehatan. Jakarta: Bakti Husada; 2012. hlm. 4-12.
4. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. Dalam: Loscalzo J, editor. Harrison's Pulmonary and Critical Care Medicine. Ediri ke-2. New York: The McGraw-Hill Companies; 2010. hlm. 115-38.
5. World Helath Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection [Internet]. 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1.
6. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: A systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4 (12): 761-76.

7. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J med Res.* 2004; 120 (4): 213-32.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 351-5.
9. Bozzano F, Marras F, de Maria A. Immunology of tuberculosis. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.* Universita Cattolica del Sacro Cuore. Retrieved from <https://doi.org/10.4084/MJHID.2014.027>.
10. Ritz N, Curtis N. Novel concepts in the epidemiology, diagnosis and prevention of childhood tuberculosis. *Swiss Med Wkly.* 2014; 144: 1-8.
11. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan;27(1):3-20.
12. Madariaga MG, Ziba Jalali, Susan S. Clinical Utility of Interferon Gamma Assay in the Diagnosis of Tuberculosis. *J Am Board Fam Med.* 2007;20:540 –7.
13. Teixeira HC, Abramo C, Munk ME. Immunological diagnosis of tuberculosis: problems and strategies for success. *J Bras Pneumol.* 2007 May-Jun;33(3):323-34.
14. Cellestis. QuantiFERON-TB Gold In Tube. Package Insert.
15. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of

- Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. 2013:1-12.
16. Abdallah AM, Gey van Pittius NC, Champion PA, Cox J, Luirink J, Vandenbroucke-Grauls CM et al. Type VII secretion-mycobacteria show the way. *Nat Rev Microbiol.* 2007; 5 (11): 883-91.
 17. Anonymous. QuantiFERON® TB Gold (In Tube Method) the whole blood IFN-gamma test measuring responses to ESAT-6, CFP-10, and TB7.7. peptide antigens [Package Insert]. Victoria: Cellestics; 2006.
 18. Ermann J, Rao DA, Teslovich NC, Brenner MB, Raychaudhuri S. Immune cell profiling to guide therapeutic decisions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11 (9): 541-51.
 19. Anonymous. T-SPOT®.TB an aid in the diagnosis of tuberculosis infection 96-well plate format [Package Insert]. Oxon: Oxford Immunotec; 2007.
 20. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: A metaanalysis. *Chest* 2010;137 (4): 952-68.
 21. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-g release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: " systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011; 37 (1):88-9.

22. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: A 2013 update. BMC Infectious Diseases 2014; 14 (Suppl 1): 6.
23. Santin M, Munoz L, Rigau D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: " systematic review and meta analysis. PLoS ONE 2012; 7 (3): e32482.
24. Pai M, Elwood K. Interferon-gamma release assays for screening of health care workers in low tuberculosis incidence settings: Dynamic patterns and interpretational challenges. Can Respir J. 2012;19 (3):81-3.
25. World Health Organization. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays IGRAs in low- and middle-income countries; policy statement [Internet]. 2013 [cited 2022 November 13]. Available from: http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement_igra_oct2011.pdf.

STARTING BASAL INSULIN IN NEW DECADE

Benny Santosa

Subbagian Endokrinologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
RS. Gading Pluit, Jakarta

Diabetes mellitus (DM) adalah gangguan metabolisme yang sangat intensif dibahas di dunia kedokteran dalam beberapa dekade yang lalu. Prevalensi di seluruh dunia yang meningkat terus-menerus disertai dengan munculnya komplikasi kronis membuat kita harus makin waspada dan intensif dalam penanganan DM.

Riset Kesehatan Dasar Nasional (RISKESDAS) 2007 menunjukkan prevalensi DM di Indonesia sekitar 5,7%, sedangkan prevalensi toleransi gula terganggu (*impaired glucose tolerance, IGT*) jauh lebih tinggi, yaitu 10,2%. RISKESDAS 2013 menunjukkan peningkatan prevalensi DM yang bermakna menjadi 6,9%, sedangkan prevalensi IGT 29,9%. RISKEDAS 2018 masih menunjukkan peningkatan prevalensi DM yang lebih tajam, yaitu 8,5%. Peningkatan tersebut seiring dengan meningkatnya obesitas yang merupakan salah satu faktor risiko diabetes, yaitu 14,8% pada data RISKESDAS tahun 2013 menjadi 21,8% pada tahun 2018 (1). Hal ini seiring pula dengan peningkatan prevalensi berat badan lebih dari 11,5% menjadi 13,6%, dan untuk obesitas sentral (lingkar pinggang >90 cm pada laki-laki dan >80 cm pada perempuan) meningkat dari 26,6% menjadi 31%. Data-data di atas menunjukkan bahwa jumlah pasien DM di Indonesia sangat besar dan merupakan

beban yang berat untuk dapat ditangani sendiri oleh dokter spesialis/subspesialis atau bahkan oleh semua tenaga kesehatan.

Kalaupun tendensi tersebut di atas juga dialami negara negara di seluruh dunia, baik negara berkembang maupun negara dengan ekonomi yang sudah maju, data ini tetap harus memberi peringatan keras kepada dunia kedokteran, terutama yang berkecimpung di bidang metabolisme. Yang juga harus menjadi perhatian tenaga kesehatan adalah peningkatan prevalensi IGT.

Hanya selang beberapa tahun IGT bisa berubah menjadi DM tipe 2 manifest. Yang disebut terakhir ini menunjukkan persentase sekitar 90-95% dari seluruh DM, yang ditandai dengan gangguan sekresi insulin dari sel beta, penurunan efek insulin terhadap reseptor di sel sel target seperti otot dan jaringan lemak (resistensi insulin) atau keduanya. Pedoman dalam penanganan DM menekankan pentingnya prevensi melalui perubahan pola hidup untuk mencegah / menghambat terjadinya DM.

Pada awal diagnosis DM tipe 2, perubahan gaya hidup (diet dan aktivitas fisik) disertai dengan pemberian obat oral (obat hipoglikemik oral = OHO) untuk meningkatkan sekresi insulin dari sel beta masih bisa dilakukan. Namun seiring dengan waktu, sel beta akan mengalami penyusutan massa (apoptosis) disertai dengan penurunan fungsi, sehingga diperlukan terapi dengan insulin untuk mencapai kadar gula darah mendekati kadar fisiologis. Hal ini teoretis akan dialami setiap penyandang DM, dengan kata lain, setiap diabetisi akan membutuhkan terapi insulin, tergantung

waktu. Penyandang DM akan memerlukan terapi insulin setelah rerata 10 tahun terdiagnosis DM tergantung dari pola hidup masing-masing. Pada kasus yang ekstrim, dapat terjadi dalam 3–40 tahun (atau lebih).

Tugas kita tim medis, baik sebagai dokter maupun perawat, adalah memberi penyuluhan secara komprehensif kepada penyandang DM, termasuk penyuluhan tentang terapi dengan insulin. Yang sering menjadi dasar penolakan pasien terhadap insulin adalah anggapan, bahwa insulin diberikan kalau keadaan pasien atau status metabolik sudah “parah”, juga anggapan lain, bahwa insulin menyebabkan ketergantungan (“kecanduan”).

Guideline dari AACE 2020 (2) / PERKENI tahun 2021 (3) / ADA dan EASD 2012 (4) menganjurkan terapi insulin sebagai “*second line therapy*”, bila pemberian OHO tidak menghasilkan status DM yang terkontrol baik. Umumnya dimulai dengan kombinasi OHO dan “*Bed time insulin*” (long acting- atau intermediate insulin) dengan prinsip dasar “*Fix the fasting first*” (Gambar 1). Terapi kombinasi ini juga disarankan pada pasien DM pasca rawat inap dengan kasus “*non-critical ill*” yang membutuhkan insulin. Bila dengan kombinasi tersebut status metabolik glukosa masih belum tercapai, terapi insulin dimulai dengan skema “*conventional therapy*” (CT) dengan pemberian mixed insulin 2 kali sehari, atau “*intensified conventional therapy*” (ICT). Yang terakhir disebut ini lebih dikenal dengan nama terapi “Basal–Bolus” dengan injeksi 4 kali sehari dengan dua macam insulin yang berbeda, yaitu *short acting* insulin

sebagai prandial insulin (bolus) dan *long acting* insulin sebagai basal.

PERKENI mengeluarkan Pedoman Petunjuk Praktis Terapi Insulin pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2 :

- Gunakan insulin dini pada keadaan hiperkatabolisme (penurunan berat badan) disertai :
Gejala hiperglikemia (polidipsia, polifagia, poliuria) atau Kadar HbA1c > 9% atau GDS \geq 250 mg/dL.
- Terapi insulin pada DM2 dengan beberapa regimen dan tipe insulin :
Gunakan NPH satu atau dua kali sehari tergantung kebutuhan. Pertimbangkan pemberian kombinasi NPH dan insulin kerja pendek (terutama jika HbA1c >7%) secara kombinasi terpisah atau sebagai sediaan Human Insulin premixed.
- Pertimbangkan insulin basal analog jika :
Pasien menginginkan satu kali suntikan perhari atau
Pasien sering mengalami episode hipoglikemia atau
Pasien lebih suka menyuntik insulin segera sebelum makan atau glukosa darah meningkat drastis setelah makan.
- Monitoring glukosa darah:
Pemantauan gula darah mandiri (*self-monitoring of blood glucose*, SMBG) adalah faktor penting tambahan untuk melengkapi tes HbA1c. Kalau yang terakhir disebut ini hanya menunjukkan rata rata gula darah dalam kurun waktu 3 bulan, pemeriksaan gula darah mandiri dapat menentukan dan

mendeteksi hiper- dan hipoglikemia puasa, preprandial, dan postprandial, mendeteksi perubahan glikemik, mengidentifikasi dan memantau penanganan hipoglikemia, dan memberikan umpan balik segera kepada pasien tentang pengaruh pilihan makanan, aktivitas, dan obat-obatan pada kontrol glikemik.

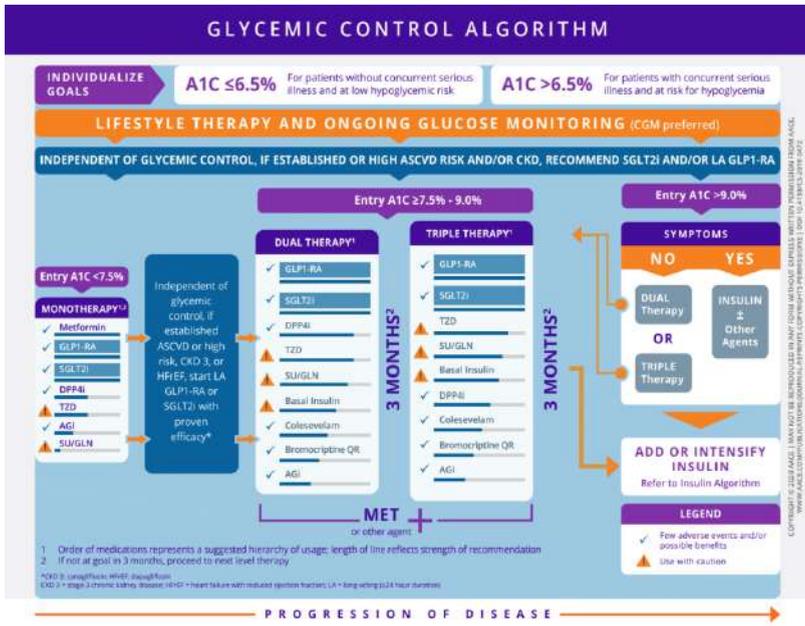
Analisis pola adalah pendekatan sistematis untuk mengidentifikasi pola glikemik dalam data SMBG dan kemudian mengambil tindakan yang tepat berdasarkan hasil tersebut. Penggunaan analisis pola meliputi: (1) penetapan target glukosa sebelum dan sesudah makan; (2) memperoleh data kadar glukosa, asupan karbohidrat, pemberian obat (jenis, dosis, waktu), tingkat aktivitas dan stres fisik/emosi; (3) menganalisis data untuk mengidentifikasi pola perjalanan glikemik, menilai faktor yang berpengaruh, dan menerapkan tindakan yang tepat; dan (4) melakukan SMBG berkelanjutan untuk menilai dampak dari setiap perubahan terapeutik yang dibuat.

Ceramah dalam simposium ini akan membahas kapan dan bagaimana kita memulai terapi insulin pada pasien DM yang tidak mencapai target terapi dengan OHO. Dalam ceramah ini lebih ditekankan penggunaan dan kinerja basal insulin dengan Glargine yang memiliki inovasi terbaru yaitu GLA-300.

Profil Farmakokinetik dan Farmakodinamik

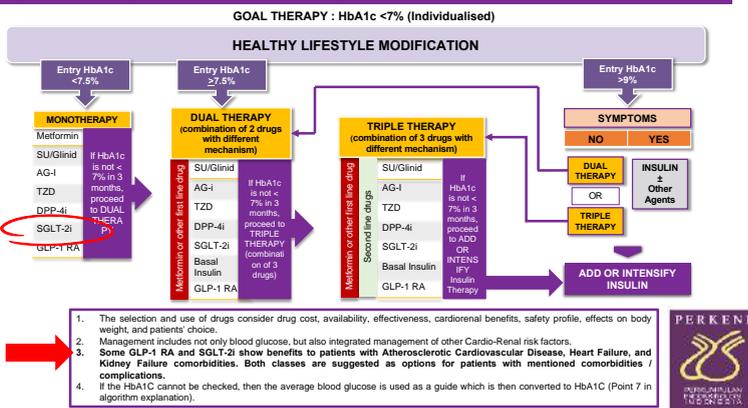
GLA300 dibuat dengan tujuan untuk mengurangi *peak-to-trough ratio* dan dapat bekerja lebih panjang dan konsisten selama 24 jam atau lebih, sehingga dapat mencapai sasaran glikemik dengan risiko hipoglikemia yang lebih rendah. Perpanjangan kerja insulin GLA- 300 juga memberikan fleksibilitas dalam waktu pemberian, titrasi dosis yang lebih sederhana dan nyaman, dan memungkinkan lebih banyak penderita untuk mencapai sasaran glikemik. Dibandingkan dengan Glargine 100, volume injeksi Glargine 300 berkurang dua-pertiga untuk jumlah unit insulin yang sama yang disuntikkan; ini menghasilkan depot subkutan yang lebih kompak dengan luas permukaan sekitar setengah dari GLA100. Akibatnya laju disolusi presipitat subkutan akan menurun, menyebabkan peningkatan waktu tinggal di jaringan subkutan, dengan pelepasan yang terjadi secara perlahan menyebabkan GLA300 bekerja lebih panjang dibandingkan GLA100 tanpa menimbulkan akumulasi dosis di kompartemen pembuluh darah.

Di bawah ini dipaparkan beberapa gambar pengelolaan DM tipe 2 dimulai dengan perubahan gaya hidup, obat hipoglikemik oral, hingga terapi dengan Insulin.



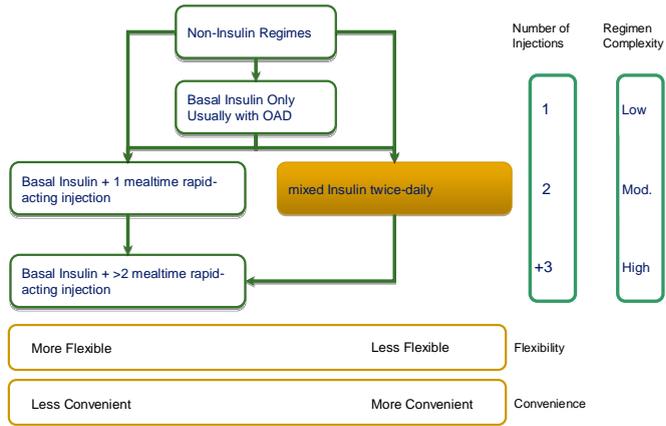
Gambar 1. Algoritma tatalaksana DM tipe 2.(6)

Algorithm of Type 2 Diabetes management in Indonesia (PERKENI, 2021)



Gambar 2. Algoritma tatalaksana DM tipe 2 di Indonesia.(7)

New ADA/EASD Position on Sequential Insulin Strategy in Type 2 Diabetes



Inzucchi SE, et al. *Diabetologia*. 2012.

Gambar 3. Algoritma tatalaksana DM tipe 2.(8)

Daftar Pustaka

1. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2018) Hasil Utama Riskesdas 2018. Website Departemen Kesehatan RI
2. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology ' Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan ' 2015. Endocrine Practice. 2015;21 (sppl1):1-87.
3. PEDOMAN PENGELOLAAN DAN PENCEGAHAN DIABETES MELITUS TIPE 2 DEWASA DI INDONESIA – 2021
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes' 2019. Diabetes Care. 2019;38 (Sppl 1):S1-S87.
5. Pedoman Petunjuk Praktis Terapi Insulin pada Pasien Diabetes Melitus – 2021
6. AACE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM 2020
7. Algoritme Pengelolaan DM Tipe 2 di Indonesia. KONSENSUS PERKENI 2021
8. Inzucci SE, et al. Diabetologia. 2012: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

Q&A

1. Manakah jawaban yang salah ?
 - A. Basal Insulin bisa diberikan sebagai kombinasi, bila terapi dengan OHO pada DM tipe 2 tidak mencapai target HbA1c
 - B. Basal Insulin adalah bagian dari ICT pada terapi dengan Insulin
 - C. Basal Insulin diberikan pada DM tipe 2 untuk menurunkan gula darah post prandial
 - D. Basal Insulin yang diharapkan adalah "peakless Insulin"
 - E. Basal Insulin yang diharapkan adalah "long acting Insulin" dengan efek 24 jam

2. Manakah jawaban yang salah ?

Insulin Glargin 300 mempunyai sifat sbb:

 - A. Kejadian hipoglikemi jarang ditemukan
 - B. Tidak meningkatkan berat badan
 - C. Efek menurunkan gula darah basal lebih dari 24 jam
 - D. Tidak boleh digunakan pada DM tipe 1
 - E. Waktu pemberian sangat fleksibel

PENGUNAAN ANTIBIOTIK EMPIRIK DAN DEFINITIF RASIONAL PADA ERA INFEKSI OLEH ORGANISME MULTI DRUG RESISTANT

Robert Sinto

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Dr. Cipto
Mangunkusumo

Resistensi antimikroba, secara khusus antibiotik, telah menjadi masalah dunia saat ini. Masalah resistensi antibiotik terjadi pada seluruh jenis antibiotik yang ada, dan terjadi di seluruh negara, termasuk Indonesia. Dalam skala global, Perserikatan Bangsa-Bangsa mengeluarkan *World Health Assembly Resolution WHA 68.7* dengan judul *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance* sebagai wujud perhatian yang mendalam terhadap masalah global ini. Resistensi antibiotik telah terbukti berdampak pada perawatan yang tidak efektif dan efisien karena berhubungan dengan peningkatan morbiditas, mortalitas, lama rawat dan biaya perawatan.

Resistensi antibiotik merupakan gunung es dari berbagai penyebab kegagalan penggunaan antibiotik secara rasional baik oleh masyarakat maupun oleh tenaga kesehatan. Hal ini dapat terlihat dari data penelitian yang dikumpulkan pada dua rumah sakit pendidikan di Indonesia yang menunjukkan hanya 21% kasus penggunaan antibiotik dinilai tepat pilihan, dosis dan durasi. Penggunaan antibiotik secara tidak rasional banyak terjadi baik

pada kasus infeksi akut maupun kasus penyakit kronik. Pemilihan antibiotik secara tidak rasional dapat menyebabkan pasien secara berlebihan mendapatkan antibiotik (*over treatment*) yang potensial menyebabkan peningkatan laju resistensi antibiotik dan penghamburan sumber daya; maupun mendapat antibiotik yang kurang poten (*under treatment*) yang potensial menyebabkan peningkatan kematian dan pemanjangan lama rawat. Hal inilah pula yang mendasari pemilihan penilaian implementasi Program Pengendalian Resistensi Antibiotik (PPRA) sebagai salah satu dari lima sasaran program nasional Standar Nasional Akreditasi Rumah Sakit yang digagas Komisi Akreditasi Rumah Sakit mulai tahun 2018.

Tulisan ini akan membahas langkah pertimbangan pemilihan antibiotik yang bijak untuk tata laksana infeksi oleh *multi drug resistant* Gram positif, khususnya *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA).

Langkah 1: Menentukan diagnosis infeksi secara rinci.

Sebagai aturan umum, antibiotik hanya merupakan pilihan pada kasus infeksi bakteri. Antibiotik bukan merupakan obat demam. Indikasi penggunaan antibiotik empirik adalah adanya kecurigaan infeksi oleh bakteri. Diagnosis infeksi bakteri harus ditegakkan secara spesifik karena akan mempengaruhi pilihan antibiotik. Contoh: penegakkan diagnosis sistitis atau pielonefritis akan lebih mengarahkan pada pilihan antibiotik yang lebih tepat, bila dibandingkan dengan penegakkan diagnosis infeksi saluran

kemih. Diagnosis lokasi infeksi yang tepat akan menentukan kemungkinan mikroorganisme penyebab dan antibiotik terpilih yang memiliki penetrasi optimal ke lokasi infeksi.

Langkah 2 : Menentukan derajat berat penyakit infeksi.

Semua pedoman mengarah pada satu kesimpulan, dengan derajat berat penyakit yang lebih berat, terapi antibiotik yang lebih agresif akan terindikasi. Dalam konsep ini, kita mengenal istilah deeskalasi antibiotik pada keadaan infeksi berat, yaitu pemberian antibiotik empirik spektrum luas yang kemudian diubah dengan antibiotik spektrum yang lebih sempit sesuai hasil pemeriksaan kultur dan resistensi mikroorganisme. Deeskalasi hanya bisa dikerjakan dengan baik bila tersedia data hasil pemeriksaan kultur dan resistensi mikroorganisme. Karena itu, pemeriksaan kultur darah dan cairan tubuh terinfeksi sebelum inisiasi antibiotik empirik merupakan hal penting dalam penggunaan antibiotik yang rasional. Secara umum, derajat penyakit infeksi berat dapat mengacu pada diagnosis sepsis. Namun demikian, untuk setiap lokasi infeksi terdapat kekhususan definisi operasional keadaan berat yang akan menentukan rekomendasi pilihan antibiotik empirik. Sebagai contoh: pada pneumonia komunitas, derajat berat akan ditegakkan bila terdapat kebutuhan ventilasi mekanik invasif atau renjatan septik yang membutuhkan vasopresor atau 3 dari kriteria minor (meliputi: laju napas ≥ 30 kali/menit, rasio tekanan oksigen arteri dan fraksi oksigen ≤ 250 , infiltrat multilobar, penurunan kesadaran,

uremia, leukopenia $<4.000 \text{ sel/mm}^3$, trombositopenia $<100.000 \text{ sel/mm}^3$, hipotermia $<36^\circ\text{C}$, hipotensi yang membutuhkan resusitasi cairan agresif). Pada pneumonia yang didapat dalam perawatan (*hospital acquired pneumonia*), derajat berat akan ditentukan bila terdapat kebutuhan ventilasi mekanik akibat pneumonia atau renjatan. Pada infeksi intra abdomen komplikata, derajat berat akan ditentukan bila terdapat gangguan fisiologis berat, usia lanjut, keadaan imunokompromais. Pada kolangitis, derajat berat akan ditentukan bila terdapat paling sedikit satu disfungsi organ.

Langkah 3 : Menentukan risiko infeksi oleh patogen resisten banyak obat (*multi drug resistant organism, MDRO*).

Pertanyaan kunci yang perlu ditanyakan untuk menentukan risiko infeksi oleh MDRO antara lain adalah adanya riwayat penggunaan antibiotik dalam 90 hari sebelumnya, riwayat kolonisasi atau infeksi MDRO sebelumnya, asal infeksi (nosokomial), keadaan neutropenia, penggunaan alat medis invasif. Pada mereka tanpa riwayat tersebut, penggunaan antibiotik empirik yang memiliki spektrum untuk MDRO menjadi berlebihan dan potensial menjadi pendorong munculnya resistensi terhadap antibiotik yang digunakan. Derajat berat infeksi tidak semata menjadi dasar kebijakan pemilihan antibiotik untuk spektrum MDRO.

Langkah 4 : Menentukan kemungkinan kuman patogen penyebab berdasarkan pola mikroorganisme dan resistensi lokal.

Setelah merinci faktor pejamu (langkah 1-3), langkah selanjutnya adalah memperhatikan pola mikroorganisme dan resistensi lokal untuk penentuan pilihan antibiotik. Langkah ini menjadi pembeda panduan antibiotik setiap rumah sakit, sekaligus menjadi dasar anjuran pemeriksaan kultur mikroorganisme dan resistensi untuk setiap pelayanan kesehatan. Bila pelayanan kesehatan belum mampu membuat pedoman, adaptasi dari pedoman nasional atau regional dapat menjadi pilihan.

Gabungan langkah 4 dan 5 akan menentukan apakah diperlukan antibiotik empirik dengan spektrum MRSA. Sebagai pedoman umum, antibiotik empirik dengan spektrum MRSA diperlukan pada infeksi kulit dan jaringan lunak bila:

1. Prevalensi MRSA lokal tinggi (50% untuk infeksi kulit dan jaringan lunak derajat ringan, 30% untuk infeksi kulit dan jaringan lunak derajat sedang).
2. Pasien memiliki riwayat infeksi atau kolonisasi MRSA dalam 1 tahun terakhir.
3. Infeksi kulit dan jaringan lunak derajat berat dengan risiko tinggi kematian pada kegagalan terapi empirik MRSA jika kultur nantinya menunjukkan hasil MRSA.

Untuk pneumonia komunitas, antibiotik empirik dengan spektrum MRSA diindikasikan pada pasien rawat intensif dengan infiltrat kavitas multilobar atau *necrotizing*, empiema. Kasus klasik

pneumonia komunitas akibat MRSA dilaporkan pada dewasa muda sehat, dengan didahului keluhan influenza like illness, hemoptisis, demam tinggi, leukopenia dan hipotensi.

Berbeda dengan pneumonia komunitas, penambahan antibiotik empirik untuk spektrum MRSA diindikasikan pada *hospital-associated pneumonia* tidak terintubasi yang terjadi pada unit layanan dengan prevalensi MRSA lebih dari 20% isolat *S. aureus* atau pasien dengan riwayat infeksi atau kolonisasi MRSA. Pada pasien *ventilator-associated pneumonia* tidak terintubasi, penambahan antibiotik empirik spektrum MRSA diindikasikan bila terjadi pada unit layanan dengan prevalensi MRSA lebih dari 10-20% isolat *S. aureus* atau pada pasien dengan riwayat infeksi atau kolonisasi MRSA.

Antibiotik empirik dengan spektrum MDRO Gram negatif diberikan dengan mempertimbangkan adanya risiko infeksi oleh MDRO, riwayat kolonisasi oleh MDRO Gram negatif sebelumnya dan proporsi MDRO dari isolat kuman berdasarkan antibiogram setempat. Terdapat faktor risiko infeksi oleh MDRO spesifik untuk setiap spesies kuman Gram negatif, namun secara umum dapat diringkas menjadi riwayat kontak dalam kurun waktu panjang dengan fasilitas kesehatan, riwayat prosedur invasive (berulang), riwayat penggunaan beragam antibiotik dalam jangka waktu panjang, multiple komorbiditas, Pada pasien pneumonia nosokomial yang dirawat di ruang rawat intensif, antibiotik empirik dengan spektrum MDRO Gram negative diindikasikan bila proporsi

MDRO dari isolat kuman berdasarkan antibiogram setempat lebih dari 5%.

Langkah 5. Menentukan pilihan dan rencana durasi pemberian antibiotik.

Hal lain yang perlu ditentukan selain nama pilihan antibiotik adalah indikasi pemberian antibiotik kombinasi dan rencana durasi pemberian antibiotik empirik, dengan mempertimbangkan hasil pemeriksaan kultur. Tabel 1-4 menunjukkan pilihan dan durasi antibiotik untuk berbagai MDRO berdasarkan lokasi infeksi.

Tabel 1. Rekomendasi pilihan terapi antibiotik untuk MRSA

Manifestasi klinis	Nama obat	Dosis dewasa	Durasi
INFEKSI KULIT DAN JARINGAN : Abses, Furunkel, Karbunkel			
Selulitis purulent (Definisi: selulitis dengan hasil drainase purulen atau eksudat)	Klindamisin	3 x 300-450 mg sehari per oral	5-10 hari
	<i>Trimethopim-sulfamethoxazole</i> (TMP-SMX)	2 x 1-2 tablet (dosis ganda) sehari per oral	
	Doksisiklin	2 x 100 mg sehari per oral	
	Minosiklin	1 x 200 mg, dilanjutkan 2 x 100 mg per oral	
	Linezolid	2 x 600 mg sehari per oral	
Selulitis non-purulen	Beta-laktam (<i>Cephalexin</i> dan <i>dicloxacillin</i>)	1 x 500 mg sehari per oral	5-10 hari
	Klindamisin	3 x 300-450 mg sehari per oral	

	Beta-laktam (amoksisilin)	Amoksisilin: 3 x 500 mg sehari per oral	
	dan/ atau TMP-SMX atau tetrasiklin	TMP-SMX atau tetrasiklin (lihat dosis TMP-SMX atau tetrasiklin)	
	Linezolid	2 x 600 mg sehari per oral	
Infeksi kulit dan jaringan berkomplikata	Vankomisin	15-20 mg/kgBB/dosis intravena setiap 8-12 jam	7-14 hari
	Linezolid	2 x 600 mg sehari per oral atau intravena	
	Daptomisin	1 x 4 mg/kgBB/dosis intravena	
	Telavancin	1 x 10 mg/kgBB/dosis intravena	
	Klindamisin	3 x 600 mg sehari per oral atau intravena	
BAKTEREMIA DAN ENDOKARDITIS INFEKTIF			

Bakteremia	Vankomisin	15-20 mg/kgBB/dosis intravena setiap 8-12 jam	Bakteremia non-komplikata: minimal 14 hari
	Daptomisin	1 x 6 mg/kgBB/dosis intravena	Bakteremia komplikata: 4-6 minggu
Endokarditis infeksi, tanpa operasi katup jantung	Vankomisin	15-20 mg/kgBB/dosis intravena setiap 8-12 jam	6 minggu
	Daptomisin	1 x 6 mg/kgBB/dosis intravena	
Endokarditis infeksi, dengan operasi katup jantung protetik	Vankomisin dan Gentamisin dan	15-20 mg/kgBB/dosis intravena setiap 8-12 jam 1 mg/kgBB/dosis intravena setiap 8 jam	Minimal 6 minggu untuk vankomisin dan rifampisin

	Rifampisin	3 x 300 mg sehari per oral atau intravena	2 minggu untuk gentamisin
Bakteremia persisten, kecurigaan resistensi vankomisin dan daptomisin	Daptomisin dan Gentamisin atau Rifampisin atau Linezolid atau TMP-SMX atau Beta-laktam	10 mg/kgBB/hari 1 mg/kgBB intravena setiap 8 jam 1 x 600 mg per oral atau intravena atau 2 x 300-450 mg per oral atau intravena 2 x 600 mg per oral atau intravena 2 x 5 mg/kgBB intravena	
Bakteremia	Quinupristin-	7.5 mg/kgBB/dosis intravena setiap 8 jam	

persisten, tanpa kecurigaan resistensi vankomisin dan daptomisin	dalfopristin		
	TMP-SMX	2 x 5 mg/kgBB/ dosis intravena	
	Linezolid	2 x 600 mg per oral atau intravena	
	Telavancin	1 x 10 mg/kgBB/dosis intravena	
Pneumonia	Vankomisin	15-20 mg/kgBB/dosis intravena setiap 8-12 jam	7-21 hari
	Linezolid	2 x 600 mg sehari per oral atau intravena	
	Klindamisin	3 x 600 mg sehari per oral atau intravena	
INFEKSI TULANG DAN SENDI			
Osteomielitis	Vankomisin	15-20 mg/kgBB/dosis intravena setiap 8-12 jam	Minimal 8 minggu Penambahan hingga 1-3 bulan pada fase kronis
	Daptomisin	1 x 6 mg/kgBB/dosis intravena	
	Linezolid	2 x 600 mg sehari per oral atau intravena	
	Klindamisin	3 x 600 mg sehari per oral atau intravena	

	TMP-SMX dan Rifampisin	3.5-4 mg/kgBB/dosis per oral atau intravena setiap 8-12 jam 1 x 600 mg per oral	
Septik arthritis	Vankomisin	15-20 mg/kgBB/dosis intravena setiap 8-12 jam	3-4 minggu
	Daptomisin	1 x 6 mg/kgBB/dosis intravena	
	Linezolid	2 x 600 mg sehari per oral atau intravena	
	Klindamisin	3 x 600 mg sehari per oral atau intravena	
	TMP-SMX	3.5-4 mg/kgBB/dosis per oral atau intravena setiap 8-12 jam	
Infeksi implan: prostatik sendi/ spinal	(Terapi awal osteomyelitis) dan	(Terapi awal osteomyelitis) 1 x 600 mg per oral	Implan panggul: 3 minggu, atau implant lutut: 6

<p>Onset awal (<2 bulan setelah operasi dengan gejala ≤3 minggu)</p>	<p>Rifampisin Fluorokuinolon atau TMP-SMX atau Tetrasiklin atau Klindamisin</p>	<p>2 x 300-450 mg sehari per oral</p>	<p>minggu Spinal: terapi optimal masih dalam penelitian, disimpulkan hingga terjadi penggabungan impan dan spinal</p>
INFEKSI SUSUNAN SARAF PUSAT			
<p>Meningitis</p>	<p>Vankomisin</p>	<p>15-20 mg/kgBB/dosis intravena setiap 8-12 jam</p>	<p>2 minggu</p>
	<p>Linezolid</p>	<p>2 x 600 mg sehari per oral atau intravena</p>	
	<p>TMP-SMX</p>	<p>3.5-4 mg/kgBB/dosis per oral atau intravena</p>	

		setiap 8-12 jam	
Abses cerebri, subdural empyema, abses spinal epidural	Vankomisin	15-20 mg/kgBB/dosis intravena setiap 8-12 jam	4-6 minggu
	Linezolid	2 x 600 mg sehari per oral atau intravena	
	TMP-SMX	3.5-4 mg/kgBB/dosis per oral atau intravena setiap 8-12 jam	
Septik trombosis kavernosa dan <i>dural venous sinus</i>	Vankomisin	15-20 mg/kgBB/dosis intravena setiap 8-12 jam	4-6 minggu
	Linezolid	2 x 600 mg sehari per oral atau intravena	
	TMP-SMX	3.5-4 mg/kgBB/dosis per oral atau intravena setiap 8-12 jam	

Tabel 2. Rekomendasi pilihan terapi antibiotik untuk kasus kecurigaan atau terkonfirmasi *Enterobacteriae* penghasil B-laktamase spektrum luas, keadaan in vitro

Sumber infeksi	Terapi pilihan	Terapi alternatif jika lini pertama tidak tersedia atau tidak dapat ditoleransi
Sistitis	Nitrofurantoin, Trimetoprim-sulfamethoxazole	Amoksisilin-klavulanat, Dosis tunggal aminoglikosida, fosfomisin (hanya <i>Escherichia coli</i>) Ciprofloxacin, Levofloxacin, ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatin
Pielonefritis atau infeksi traktus urinarius komplikata ^a	Ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatin, ciprofloxacin, levofloxacin, atau trimethoprim-sulfamethoxazole	
Infeksi diluar traktus urinarius	Meropenem, imipenem-cilastatin, ertapenem Terapi oral <i>step down</i> menjadi ciprofloxacin, levofloxacin, atau trimethoprim-sulfamethoxazole perlu dipertimbangkan ^b	

^a Infeksi traktus urinarius komplikata didefinisikan sebagai infeksi traktus urinarius yang terjadi dengan kelainan pada struktur atau fungsional dari traktus urinarius, atau infeksi traktus urinarius pada laki-laki

^b Terapi oral *step down* dipertimbangkan setelah didapatkan rencana penggantian terapi menjadi oral, pasien afebris dengan hemodinamik stabil, sumber infeksi terkontrol, dan tidak ada gangguan penyerapan pada pencernaan.

Tabel 3. Rekomendasi pilihan terapi antibiotik Untuk *Enterobacteriae* resisten karbapenem, keadaan In vitro

Sumber infeksi	Terapi pilihan	Terapi alternatif jika lini pertama tidak tersedia atau tidak dapat ditoleransi
Sistitis	<p>Ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, atau dosis tunggal aminoglikosida</p> <p>Meropenem^a (infus dosis standar): Hanya jika ditemukan resisten ertapenem, kecurigaan meropenem, DAN hasil deteksi enzim karbapenemase belum ada atau</p>	<p>Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, dan cefiderocol.</p> <p>Colistin (ketika tidak ada pilihan alternatif lain yang tersedia)</p>

	negatif	
Pielonefritis atau infeksi traktus urinarius komplikata ^b	<p>Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, dan cefiderocol.</p> <p>Meropenem^a (infus penggunaan jangka panjang): Hanya jika ditemukan resisten ertapenem, kecurigaan meropenem, DAN hasil deteksi enzim karbapenemase belum ada atau negatif</p>	Dosis tunggal aminoglikosida
Infeksi diluar traktus urinarius Resisten ertapenem,	Meropenem ^a (infus penggunaan jangka panjang)	Ceftazidime-avibactam

<p>kecurigaan meropenem, DAN hasil deteksi enzim karbapenemase belum ada atau negatif</p>		
<p>Infeksi diluar traktus urinarius Resisten ertapenem, resisten meropenem, DAN hasil deteksi enzim karbapenemase belum ada atau</p>	<p>Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, dan imipenem-cilastatin-relebactam</p>	<p>Cefiderocol Tigecycline, eravacycline (pada umumnya hanya digunakan pada infeksi abdomen)</p>

negatif		
Klebsiella pneumoniae dengan enzim karbapenemase yang teridentifikasi (karbapenemase positif namun identitasnya masih belum diketahui ^c)	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, dan imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Tigecycline, eravacycline (pada umumnya hanya digunakan pada infeksi abdomen)
Metallo-β-laktamase (contoh: NDM, VIM, IMP) Karbapenemase teridentifikasi	Ceftazidime-avibactam + aztreonam, cefiderocol	Tigecycline, eravacycline (pada umumnya hanya digunakan pada infeksi abdomen)

Teridentifikasi karbapenemase menyerupai OXA-48	Ceftazdime-avibactam	Cefiderocol Tigecycline, eravacycline (pada umumnya hanya digunakan pada infeksi abdomen)
---	----------------------	--

^a Mayoritas infeksi yang resisten pada ertapenem disebabkan oleh Enterobacteriae resisten karbapenem, namun kecurigaan resisten pada meropenem disebabkan oleh bakteri yang tidak menghasilkan karbapenemase.

^b Infeksi traktus urinarius komplikata didefinisikan sebagai infeksi traktus urinarius yang terjadi dengan kelainan pada struktur atau fungsional dari traktus urinarius, atau infeksi traktus urinarius pada laki-laki

^c Mayoritas infeksi Enterobacteriae penghasil karbapenemase di Amerika disebabkan oleh bakteri yang menghasilkan karbapenemase untuk *Klebsiella pneumoniae*. Jika didapatkan Enterobacteriae yang menghasilkan karbapenemase, namun belum diketahui enzim spesifik karbapenemase-nya, terapi dapat diperlakukan seperti menghadapi karbapenemase *Klebsiella pneumoniae*. Jika didapatkan pasien dengan infeksi Enterobacteriae resisten karbapenem dengan hasil enzim karbapenemase yang belum diketahui, dan pasien mempunyai riwayat

perjalanan dari daerah dengan endemik metallo- β -laktamase (Timur Tengah, Afrika Selatan, Mediterania), terapi ceftazidime-avibactam dengan aztreonam atau cefiderocol sebagai monoterapi dapat direkomendasikan. Rekomendasi terapi pilihan infeksi yang disebabkan oleh metallo- β -laktamase juga mempunyai kemampuan untuk melawan infeksi Enterobacteriae resisten karbapenem dan enzim yang menyerupai OXA (oxacillinase)-48.

Tabel 4. Rekomendasi terapi pilihan untuk *Pseudomonas aeruginosa* yang sulit diterapi, keadaan in vitro

Sumber infeksi	Terapi pilihan	Terapi alternatif jika lini pertama tidak tersedia atau tidak dapat ditoleransi
Sistitis	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam, cefiderocol, atau dosis tunggal aminoglikosida	Colistin
Pielonefritis atau infeksi traktus urinarius komplikata ^a	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam, dan cefiderocol	Dosis tunggal aminoglikosida

Infeksi diluar traktus urinarius	Ceftalozane-tazobatcam, ceftazidime-avibactam, atau imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Monoterapi aminoglikosida: terbatas pada infeksi darah tidak berkomplikata dengan diketahui sumber infeksi ^b
----------------------------------	--	--

^a Infeksi traktus urinarius komplikata didefinisikan sebagai infeksi traktus urinarius yang terjadi dengan kelainan pada struktur atau fungsional dari traktus urinarius, atau infeksi traktus urinarius pada laki-laki

^b Infeksi darah tidak berkomplikata seperti infeksi darah dengan sumber urin atau infeksi darah terkait kateter dengan alat yang terinfeksi sudah dilepaskan.

Durasi pemberian antibiotik perlu disesuaikan dengan respon klinis pasien dengan mempertimbangkan uji klinis antibiotik terkait. Durasi antibiotik yang lebih lama diperlukan bila respon perbaikan klinis lambat, fokus infeksi yang tidak dapat terdrainase, bakteremia *S. aureus*, imunodefisiensi, neutropenia. Durasi yang lebih pendek dapat dipertimbangkan bila respon perbaikan klinis cepat khususnya bila drainase fokus infeksi telah dilakukan secara adekuat pada intra abdomen dan saluran kemih.

Simpulan

Pemilihan antibiotik empirik yang rasional merupakan salah satu bentuk tanggung jawab nyata dokter dalam pelayanan pasien dan pencegahan resistensi antibiotik di masa mendatang. Beberapa langkah praktis seperti penentuan diagnosis infeksi secara rinci, derajat berat penyakit infeksi, risiko infeksi oleh patogen resisten banyak obat, kemungkinan kuman patogen penyebab berdasarkan pola mikroorganisme dan resistensi lokal, pilihan dan rencana durasi pemberian antibiotik harus selalu ditempuh sebelum menentukan rencana pemberian antibiotik empirik.

Daftar Pustaka

1. Abad CL, Kumar A, Safdar N. Antimicrobial therapy of sepsis and septic shock—when are two drugs better than one?. *Crit Care Clin.* 2011;27:e1–27.
2. Kalil A, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *CID.* 2016;63:e.61-111.
3. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med.* 2010;38:1-14.
4. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJG, Aemstrong DG, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *CID.* 2012;54(12):132–173.
5. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RSM, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *CID.* 2011;52(3):e18–e55.

6. Metlay JP, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:e45-67.
7. Miura F, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25:31-40.
8. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD003344. DOI: 10.1002/14651858.CD003344.pub3.
9. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 8 tahun 2015. Program Pengendalian Resistensi Antimikroba di Rumah Sakit.
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017; 45:486–552.
11. Ripa M, Rodríguez-Nunez O, Cardozo C Naharro-Abella A, Almela M, Marco F, et al. Influence of empirical double-active combination antimicrobial therapy compared with active monotherapy on mortality in patients with septic shock: a propensity score-adjusted and matched analysis. *J Antimicrob Chemother.* doi:10.1093/jac/dkx315.

12. Sjövall F, Perner A, Møller MH, Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis – a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of Infection*. 2017. doi: 10.1016/j.jinf.2016.11.013.
13. Solomkin JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Disease Society of America. *CID*. 2010;50:133-64.
14. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(7):1109–16.
15. Vazquez-Grande G, Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy of sepsis and septic Shock: focus on antibiotic combination therapy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36:154–66.
16. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, Borges M, Diaz E, Ferrer R, Maseda E, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2020;24(1):383.

RATIONALE FOR THE USE OF FDC SGLT2I/DPP4I IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Dyah Purnamasari

Divisi Metabolik Endokrin dan Diabetes
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI

Pendahuluan

Diabetes Melitus (DM) masih menjadi masalah baik secara global maupun nasional. Pada tahun 2021, menurut Organisasi *Internasional Diabetes Federation* (IDF), Indonesia masuk peringkat 5 dalam hal jumlah pasien DM terbanyak di dunia. Berdasarkan data Risesdas tahun 2018, prevalensi DM menurut hasil pemeriksaan gula darah di Indonesia pada usia ≥ 15 tahun sebesar 8,5%, yang meningkat dari tahun 2013 yaitu sekitar 6,9%.^(1,2) Hanya sekitar 25% penderita DM di Indonesia yang mengetahui bahwa dirinya menderita diabetes.⁽³⁾ Hal itu perlu menjadi perhatian khusus mengingat DM memiliki komplikasi sistemik yang dapat mengakibatkan morbiditas dan mortalitas. Selain dari sisi kesehatan, kondisi itu juga dapat menjadi masalah baik dari sisi sosial dan ekonomi akibat meningkatnya kebutuhan akan fasilitas kesehatan yang tidak sejalan dengan produktivitas.

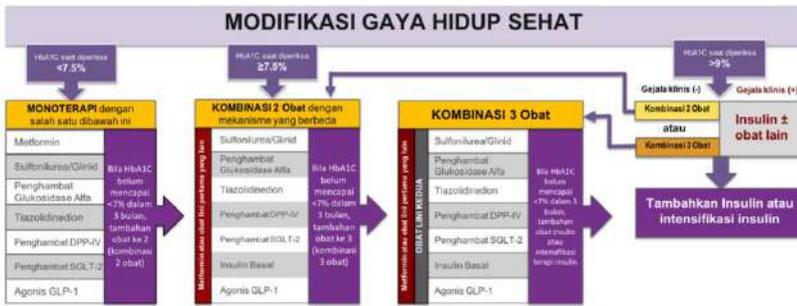
Diabetes dan Penyakit Kardiovaskular

Diabetes Melitus dianggap ekuivalen dengan penyakit jantung koroner, dan merupakan faktor risiko utama terhadap

kejadian kardiovaskular. Berbagai usaha dilakukan untuk menurunkan kejadian kardiovaskular pada DM, diantaranya adalah mencapai kendali glikemik, tekanan darah, dan profil lemak secara adekuat serta mengontrol berat badan.(4) Di Indonesia, hanya sekitar 30,8% penderita DM yang mencapai target HbA1C < 7,0%, sementara itu proporsi kejadian komplikasi kardiovaskular dan gangguan ginjal pada penyandang DM di Jakarta secara berturut-turut sebesar 22.8% dan 42.3%. Sebanyak 68.4% penyandang DM memiliki berat badan berlebih dan obesitas, dan 63.4% pasien DM memiliki dislipidemia. Data-data tersebut menunjukkan masih tingginya faktor risiko kardiovaskular pada penyandang DM. (4,5) Oleh karena itu, dalam pemilihan obat antidiabetes saat ini, terdapat beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan, tidak hanya pencapaian profil HbA1c yang baik, namun juga mempertimbangkan efek positif terhadap aspek metabolik (berat badan) dan luaran kardio-renal.

Tatalaksana Diabetes Melitus

Dalam hal terapi farmakologi, berdasarkan pedoman Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni), semakin tinggi nilai HbA1C, akan membutuhkan lebih banyak kombinasi obat dengan mekanisme yang berbeda untuk mencapai target HbA1C.



Gambar 1. Pedoman tatalaksana diabetes mellitus tipe 2(5)

Obat antihyperglikemia oral dikelompokkan menjadi beberapa golongan sesuai dengan cara kerjanya, yaitu insulin secretagogue (sulfonilurea), insulin sensitizer (metformin, tiazolidinedion (TZD)), penghambat glukosidase alfa, penghambat enzim dipeptil peptidase-4 (DPP-4), dan penghambat enzim *sodium glucose co-transporter 2* (SGLT-2). Sementara itu untuk sediaan injeksi terdiri dari insulin dan agonis reseptor *glucagon like peptide-1* (GLP-1 RA).(5)

Terapi *Fixed Dose Combination* pada Diabetes Melitus

Tingkat kepatuhan penyandang diabetes terhadap pengobatan dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya oleh kompleksitas dan banyaknya jumlah obat yang harus dikonsumsi. Hal tersebut kerap dialami penyandang DM karena DM merupakan penyakit yang disertai oleh beberapa komorbid sehingga memerlukan pemberian terapi farmakologi baik untuk DM maupun untuk komorbidnya. Salah satu cara untuk membuat

terapi farmakologis lebih sederhana adalah dengan obat kombinasi dosis tetap (*fixed—dose combinations / FDC*), yaitu satu sediaan obat yang terdiri dari dua komponen aktif atau lebih. Studi menunjukkan bahwa penggantian rejimen beberapa obat menjadi FDC secara bermakna meningkatkan kepatuhan, mencapai target glikemik lebih cepat, serta mengurangi efek samping jika dibandingkan dengan penggunaan monoterapi dosis tinggi. (6)

Tabel 1. Sediaan FDC yang tersedia(7-9)

Golongan obat	FDC	Dosis	
Kombinasi 2 obat			
Metformin sulfonilurea	+ Metformin glibenclamide	+ 500mg/5mg	
	Metformin glipizide	+ 250mg/2.5mg 500mg/2.5mg 500mg/5mg	
	Metformin glimepiride	+ 500mg/1mg 500mg/2mg	
	Metformin glyburide	+ 500mg/2.5mg 500mg/5mg	
	Metformin DPP-4i	+ Metformin sitagliptin	+ 500mg/50mg 1000mg/50mg 1000mg/100mg 2000mg/100mg

	Metformin	+	500mg/5mg
	saxagliptin		1000mg/2.5mg 1000mg/5mg
	Metformin	+	500mg/50mg
	vitagliptin		850mg/50mg 1000mg/50mg
Metformin + TZD	Metformin	+	500mg/15mg
	pioglitazone		850mg/15mg 1000mg/15mg 1000mg/30mg
	Metformin	+	500mg/2mg
	rosiglitazone		500mg/4mg 1000mg/2mg 1000mg/4mg 2000mg/4mg
	Pioglitazon	+	30mg/2mg
	glimepiride		30mg/4mg
SGLT-2i + DPP-4i	Empaglifozin	+	10mg/5mg
	linagliptin		25mg/5mg
	Dapaglifozin	+	10mg/5mg
	saxalipitin		
	Ertuglifozin	+	5mg/100mg
	sitagliptin		15mg/100mg

Kondisi hiperglikemia pada DM disebabkan oleh berbagai mekanisme, sehingga memerlukan terapi yang dapat memodifikasi mekanisme tersebut agar pencapaian target glikemik akan lebih optimal. Salah satu jalur mekanisme pada patofisiologi hiperglikemia pada DM adalah gangguan pada hormon inkretin. Hormon inkretin, *glucagon-like peptide* (GLP)-1 dan *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP), diproduksi di usus dan bekerja menstimulasi pankreas untuk memproduksi insulin. Di dalam sirkulasi, kedua hormon inkretin tersebut secara cepat dinon-aktifkan oleh enzim DPP-4. Penghambat enzim DPP-4 (DPP-4i) akan bekerja mencegah inaktivasi GLP-1 dan GIP, sehingga kedua hormon tersebut tetap aktif dalam menstimulasi produksi insulin, memperlambat pengosongan lambung, dan meningkatkan rasa kenyang, sehingga menurunkan HbA1c dan gula darah puasa. Efek stimulasi GLP-1 terhadap produksi insulin bersifat *glucose dependent* sehingga memiliki hipoglikemia yang rendah. Sediaan DPP-4i yang tersedia saat ini adalah sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, saxagliptin, dan linagliptin.(10) Pada pasien DM dengan risiko kardiovaskular dan gangguan ginjal, studi CARMELINA yang membandingkan penggunaan linagliptin dan placebo, serta studi CAROLINA yang membandingkan linagliptin dan glimepiride, menunjukkan linagliptin tidak meningkatkan risiko gangguan kardiovaskular. Linagliptin juga menurunkan progresifitas albuminuria dan gangguan mikrovaskular.(11,12)

Penghambat SGLT-2 (SGLT-2i), seperti canaglifozin, dapaglifozin, empaglifozin, bekerja menghambat absorpsi glukosa di tubulus kontortus proksimal sehingga menyebabkan ekskresi glukosa melalui urin. Dengan menghambat reabsorpsi gula dan natrium melalui SGLT-2, terjadi natriuresis sehingga dapat mengurangi preload, afterload, dan tekanan darah.(4,13) Penggunaan empaglifozin pada pasien DM dengan risiko tinggi gangguan kardiovaskular, secara signifikan dapat mengurangi risiko mortalitas akibat penyebab kardiovaskular,. Keuntungan kardiovaskular dari empaglifozin ini dapat melalui beberapa mekanisme seperti perubahan elastisitas arteri, fungsi jantung, kebutuhan oksigen pada jantung, efek kardiorrenal, pengendalian hiperglikemia, berat badan, lemak visceral, dan tekanan darah.(14)

Kombinasi SGLT-2i/DPP-4i

Kombinasi SGLT-2i/DPP-4i memiliki pengendalian yang lebih baik terhadap kadar glikemik dan penurunan berat badan tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia dan infeksi saluran kencing dibandingkan dengan pemberian monoterapi DPP-4i atau SGLT-2i (15-17). Kejadian infeksi saluran genitourinaria lebih rendah pada pasien yang mendapatkan FDC SGLT2i/DPP-4i dibandingkan dengan monoterapi SGLT2i. Hal ini dapat disebabkan kontrol glikemik yang lebih baik, kemungkinan adanya interaksi antara DPP-4 dan SGLT-2 pada tingkat membran sel tubulus ginjal, atau

penghambatan enzim DPP-4 yang ada pada mikroba patogen tertentu yang dapat membuat mereka tidak aktif.(9,18) Kombinasi SGLT-2i/DPP-4i dalam sediaan FDC mempermudah pasien untuk meningkatkan kepatuhan karena dikonsumsi sehari sekali, dapat diminum kapan saja baik dalam kondisi makan atau tidak, serta ukuran yang kecil sehingga mempermudah untuk dikonsumsi dan disimpan.

Tabel 2. Pengurangan kadar HbA1c dari *baseline* pada pasien DM tipe 2 tanpa riwayat konsumsi obat antidiabetes sebelumnya (diadaptasi dari (9))

Pengurangan HbA1c	FDC Empaglifozin + linagliptin FDC(15)		FDC Dapaglifozin + saxagliptin	FDC Ertuglifozin + sitagliptin(19)	
	10mg/5mg	25mg/5mg		10mg/5mg	5mg/10mg
Pengurangan HbA1c (%)	-1.2% (<i>baseline</i> 8%)	-1.1% (<i>baseline</i> 8%)	Tidak ada data	-1.4% (<i>baseline</i> 8.3%)	-1.3% (<i>baseline</i> 8.3%)
Pengurangan HbA1c(%)	-1.9% (<i>baseline</i> 9.3%)	-1.9% (<i>baseline</i> 9.2%)	Tidak ada data	-1.8% (<i>baseline</i> 9.6%)	-2.2% (<i>baseline</i> 9.6%)

Tidak ada perbandingan *head to head* antar FDC yang tersedia

Tabel 3. Pengurangan kadar HbA1c dari baseline pada pasien DM tipe 2 yang juga mengonsumsi metformin monoterapi (diadaptasi dari (9))

Pengurangan HbA1c	FDC Empaglifozin + linagliptin FDC(16)		FDC Dapaglifozin + saxagliptin(20)	FDC Ertuglifozin + sitagliptin(21)	
	10mg/5mg	25mg/5mg	10mg/5mg	5mg/10mg	15mg/10mg
Pengurangan HbA1c (%) (rata-rata baseline <8.5%)	-1.1%	-1.2%	Tidak ada data	Tidak ada data	Tidak ada data
Pengurangan HbA1c (%) (rata-rata)	-1.6%	-1.8%	-1.5%	-1.5%	-1.5%

baseline >8.5%)					
--------------------	--	--	--	--	--

Tidak ada perbandingan *head to head* antar FDC yang tersedia

Kesimpulan

FDC merupakan salah satu cara untuk mengurangi kompleksitas terapi pada DM tipe 2. FDC SGLTi/DPP4i dapat mengendalikan kadar glikemik dengan cepat, aman, dan berkelanjutan bersamaan dengan memperbaiki kondisi resistensi insulin dan fungsi sel beta. SGLTi/DPP4i juga bermanfaat dalam menurunkan berat badan dan tekanan darah. Meskipun dalam penggunaan FDC fleksibilitas dalam penyesuaian dosis untuk masing-masing regimen terbatas, FDC dapat menjadi terapi yang rasional pada DM tipe 2 karena berbagai manfaat yang didapatkan.

Daftar Pustaka

1. IDF. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021.
2. Kemenkes. RISKESDAS 2018.
3. Kemenkes. Tetap Produktif, Cegah, dan Atasi Diabetes Melitus. Infodatin. 2020.
4. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2015;12(2):90-100.
5. PERKENI. Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2021. 2021.
6. Böhm A-K, Schneider U, Aberle J, Stargardt T. Regimen simplification and medication adherence: Fixed-dose versus loose-dose combination therapy for type 2 diabetes. *PLOS ONE*. 2021;16(5):e0250993.
7. Vijayakumar TM, Jayram J, Meghana Cheekireddy V, Himaja D, Dharma Teja Y, Narayanasamy D. Safety, Efficacy, and Bioavailability of Fixed-Dose Combinations in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Updated Review. *Current Therapeutic Research*. 2017;84:4-9.
8. Kalra S, Das AK, Priya G, Ghosh S, Mehrotra RN, Das S, et al. Fixed-dose combination in management of type 2 diabetes mellitus: Expert opinion from an international panel. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(11):5450-7.

9. Chadha M, Das AK, Deb P, Gangopadhyay KK, Joshi S, Kesavadev J, et al. Expert Opinion: Optimum Clinical Approach to Combination-Use of SGLT2i+ DPP4i in the Indian Diabetes Setting. *Diabetes Therapy*. 2022;13(5):1097-114.
10. Ahrén B. DPP-4 Inhibition and the Path to Clinical Proof. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10.
11. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2019;321(1):69-79.
12. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(12):1155-66.
13. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure. *Circulation*. 2017;136(17):1643-58.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117-28.

15. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Initial Combination of Empagliflozin and Linagliptin in Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(3):394-402.
16. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ, et al. Combination of Empagliflozin and Linagliptin as Second-Line Therapy in Subjects With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin. *Diabetes Care*. 2015;38(3):384-93.
17. Min SH, Yoon J-H, Moon SJ, Hahn S, Cho YM. Combination of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):4466.
18. Fadini GP, Bonora BM, Mayur S, Rigato M, Avogaro A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors moderate the risk of genitourinary tract infections associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):740-4.
19. Miller S, Krumins T, Zhou H, Huyck S, Johnson J, Golm G, et al. Ertugliflozin and Sitagliptin Co-initiation in Patients with Type 2 Diabetes: The VERTIS SITA Randomized Study. *Diabetes Ther*. 2018;9(1):253-68.
20. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, Li Y, Cook W, Hirshberg B, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single

addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care*. 2015;38(3):376-83.

21. Pratley RE, Eldor R, Raji A, Golm G, Huyck SB, Qiu Y, et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: The VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1111-20.

WORKSHOP

COMPREHENSIVE APPROACH IN MULTIMORBIDITY PATIENTS FOCUS ON PROTEIN & HYDROXYTYROSOL

“Peranan Protein dan Hydroxytyrosol dalam Penatalaksanaan Komprehensif pada Pasien Lansia Multimorbiditas”

Edy Rizal Wahyudi

Divisi Geriatri, KSM Ilmu Penyakit Dalam
FKUI-RSCM

1. Multimorbiditas pada Pasien Lansia

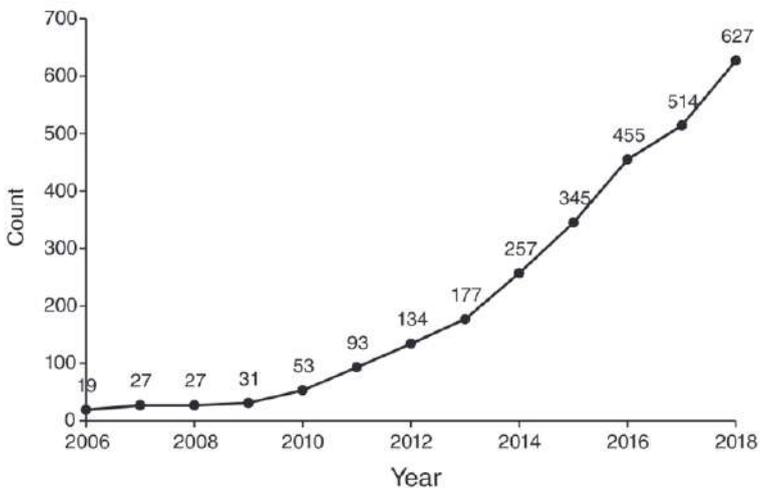
Jumlah populasi lansia senantiasa meningkat seiring waktu secara global, baik di negara maju maupun negara berkembang. Pada tahun 2030 diperkirakan 1 dari 6 orang di dunia akan berusia 60 tahun atau lebih, dan pada tahun 2050 diperkirakan jumlahnya akan meningkat hingga 2.1 milyar jiwa, 80% di antaranya akan hidup di negara berpendapatan rendah dan menengah.¹ Perubahan transisi demografi ini didasari dari penurunan fertilitas dan penurunan tingkat mortalitas di awal kehidupan menyebabkan terjadinya peningkatan usia harapan hidup.² Jumlah lansia yang semakin banyak ini tentunya akan memunculkan tantangan tersendiri. Di mana tidak semua populasi lansia menjadi populasi *healthy ageing* dan tingginya diskriminasi ageisme dalam kehidupan bermasyarakat menuntut perkembangan pelayanan kesehatan masyarakat yang komprehensif di berbagai sektor.¹

Salah satu tantangan yang cukup nyata ialah multimorbiditas pada populasi usia lanjut. Multimorbiditas secara umum didefinisikan sebagai seseorang dengan dua atau lebih penyakit kronis yang terjadi bersamaan. WHO mendefinisikan multimorbiditas sebagai orang dengan berbagai masalah kesehatan. Pada tahun 2018, *Academy of Medical Science* mendefinisikan multimorbiditas sebagai berikut:³

- Ko-eksistensi dua atau lebih kondisi kronis, di mana penyakit tersebut merupakan penyakit tidak menular dalam jangka waktu yang lama (seperti penyakit kardiovaskular) atau kanker.
- Gangguan kesehatan mental/kejiwaan dalam durasi yang panjang (gangguan mood atau demensia).
- Penyakit infeksi jangka panjang seperti HIV atau Hepatitis C
Akibat definisi yang sangat luas itu, maka kondisi multimorbiditas ini mencakup beberapa konsep seperti gangguan kesehatan mental hingga infeksi yang bersifat persisten.

Dalam survey studi *cross-sectional* yang dilakukan oleh Lu, dkk. pada tahun 2019 dengan populasi usia lanjut di provinsi Shanxi, Cina sebanyak 7.480 partisipan, didapatkan prevalensi multimorbiditas sebanyak 34.7% pada pasien lansia dengan penyakit kronis. Pola multimorbiditas spesifik yang didapatkan antara lain penyakit degeneratif, sindroma metabolik, dan penyakit kardiovaskular.⁴

Multimorbiditas masih memiliki definisi yang bersifat luas dan seringkali disebut inkonsisten, sehingga berimbas pada laporan epidemiologi yang sifatnya juga bervariasi. Secara sepintas, apabila dilakukan pencarian artikel pada database publikasi yang tervalidasi seperti Pubmed, maka jumlah artikel terkait bertambah secara cepat dalam rentang waktu yang cepat yakni sekitar 10 (sepuluh) tahun. Hal ini mengindikasikan bahwa didapatkan semakin banyak kasus multimorbiditas pada usia lanjut.³



Gambar 1. Tren jumlah artikel yang dipublikasi di PubMed berkaitan dengan Multimorbiditas.³

Dari beberapa studi (dalam rentang waktu tertentu), didapatkan beberapa variasi jumlah kasus multimorbiditas di berbagai negara. Di Skotlandia didapatkan 1.751.841 orang

berusia ≥ 85 tahun menunjukkan 23.2% populasi mengalami dua atau lebih penyakit kronik, dan persentase meningkat seiring usia (64.9% di usia 65-84 tahun dan 81.5% pada pasien berusia ≥ 85 tahun). Di Amerika Serikat melalui *The US National Health and Nutrition Examination Survey* pada tahun 2013-2014 juga mendapat profil serupa di mana prevalensi multimorbiditas (dua atau lebih penyakit kronis) terdapat 70.6% pada usia 45-65 tahun dan 91.5% pada usia ≥ 65 tahun. Demikian juga di Cina, dilakukan survey 3.747 orang ≥ 45 tahun di Cina, prevalensi multimorbiditas (dua atau lebih dari penyakit kronis) sekitar 34.9% pada usia 45-59 tahun, 54.9% pada usia 60-69 tahun dan 60.6% pada usia ≥ 70 tahun.³ Multimorbiditas ini berkaitan dengan salah satu proses yang seringkali terjadi pada usia lanjut, yakni sarkopenia.

2. Sarkopenia pada Usia Lanjut

Sarkopenia didefinisikan sebagai kombinasi dari rendahnya massa otot linear dengan rendahnya fungsi otot.⁵ Penekanan definisi sarkopenia terletak pada penurunan massa otot dan kualitasnya dengan berbagai etiologi dasar multifaktorial. Sehingga sarkopenia seringkali dipertimbangkan atau dianggap sebagai representasi dari sindroma geriatri.⁶ Sarkopenia sebaiknya dibedakan dari *Cachexia* yang dikarakteristikan tidak hanya oleh penurunan massa otot namun juga dengan penurunan berat badan dan anoreksia.⁵

Menurut *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) melalui konsensus terbaru, sarkopenia merupakan suatu kelainan pada otot skeletal yang terjadi secara progresif dan umum, memiliki kecenderungan luaran yang merugikan seperti jatuh, fraktur, disabilitas fisik, hingga mortalitas. Definisi operasional dari sarkopenia melalui EWGSOP2 tahun 2018 menggunakan kekuatan otot sebagai parameter primer dalam sarkopenia.⁷

Prevalensi sarkopenia secara global bervariasi dari berbagai populasi dan memiliki berbagai definisi hingga nilai *cutoff* yang digunakan sebagai batas.⁵ Prevalensi berada di rentang 1 hingga 29% populasi usia lanjut ≥ 65 tahun pada komunitas padat penduduk dan 14 hingga 33% pada populasi perawatan jangka panjang.⁸ Dalam studi skala besar, prevalensi sarkopenia bisa mencapai 6-12%. Prevalensi sarkopenia di Asia dilaporkan cukup tinggi yakni sekitar 7.5% hingga 8,2%.⁹ Sarkopenia juga berasosiasi dengan peningkatan risiko rawat inap sebesar 50%, peningkatan durasi rawat inap sekitar 20 hari, dan peningkatan 34% hingga 58% biaya perawatan di rumah sakit. atau bisa mencapai lima kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa sarkopenia.^{5,7}

Saat membicarakan tentang sarkopenia, terdapat berbagai mekanisme yang mendasari tentang bagaimana sarkopenia terjadi. Sarkopenia sendiri terjadi akibat mekanisme patofisiologi yang kompleks dan interdependensi antara faktor yang satu dan

lainnya.⁵ Secara garis besar, etiologi sarkopenia dibedakan menjadi dua yakni sarkopenia primer dan sarkopenia sekunder. Sarkopenia primer merupakan sarkopenia yang terjadi akibat proses penuaan itu sendiri. Di dalamnya termasuk penurunan sel satelit otot, perubahan pada neuron motorik, penurunan sekresi hormonal, peningkatan inflamasi dan berbagai kondisi tingkat molekuler maupun seluler. Sedangkan sarkopenia sekunder terjadi akibat aktivitas (tirah-baring, gaya hidup sedenter, *deconditioning*), sarkopenia terkait penyakit (kegagalan fungsi multipel organ, malignansi, kelainan endokrin), dan sarkopenia terkait nutrisi (defisiensi kalori dan/atau protein). Penjelasan sarkopenia primer dan sekunder dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Perbedaan Sarkopenia Primer dan Sekunder

Sarkopenia primer	Sarkopenia terkait usia (age-related)	Kondisi lain selain atau melibatkan proses penuaan itu sendiri tanpa sebab yang jelas.
Sarkopenia sekunder	Sarkopenia terkait aktivitas	Tirah baring, gaya hidup sedenter, kondisi yang menyebabkan de kondisional fisik atau paparan

	weightlessness atau penurunan beban dalam waktu yang lama
Sarkopenia terkait penyakit	Kegagalan berbagai organ (multi fungsi); (jantung, paru liver, otak), penyakit inflamasi, malignansi, gangguan endokrin.
Sarkopenia terkait nutrisi	Defisiensi asupan kalori dan/atau protein akibat penyerapan yang buruk, gangguan pada gastrointestinal, atau adanya konsumsi obat yang menyebabkan terjadinya penurunan nafsu makan

Kembali pada definisi sarkopenia, maka selanjutnya akan dibahas mengenai berbagai mekanisme yang mendasari terjadinya sarkopenia, atau mekanisme yang menyebabkan atau mendorong terjadinya penurunan massa otot. Faktor yang terjadi

antara yang satu dengan yang lain saling berhubungan atau memberikan dampak yang sama.

Faktor usia mendorong terjadinya proses penurunan sintesis protein otot dan gangguan kendali proteolisis. Pada proses penuaan juga didapatkan adanya perubahan komposisi tubuh dan peningkatan massa lemak akan mempengaruhi kekuatan otot. Selain itu kurangnya aktivitas fisik akan berdampak pada akselerasi hilangnya massa otot dan penurunan kekuatan otot. Adanya gangguan neuromuskular (baik atas proses penuaan atau penyakit degeneratif lainnya) turut berkontribusi terhadap atrofi korteks motorik, perubahan susunan neurotransmitter, hilangnya *fast twitch fibers* akan menyebabkan terjadi pergeseran dominasi kepada *slow twitch fibers*, hingga hilangnya sel neuron yang bertanggung jawab untuk kemampuan motorik.⁵

Perubahan-perubahan lain yang berhubungan dengan penurunan massa otot antara lain tidak seimbangnya proses anabolisme (sintesis protein) dan proteolisis (katabolisme). Pada proses metabolik ini, diketahui bahwa proses anabolisme dipicu oleh *intracellular insulin signaling pathway* dan *insulin-like growth factor-1 (IGF-1) receptor pathway (IGF1/AKT/mTOR)*, yang turut menghambat proteolisis. Katabolisme terlibat dalam jalur proteolitik khusus, termasuk *ATP-dependent ubiquitin-proteasom complex* yang dipengaruhi oleh berbagai faktor (intake inadkuat, aktivitas fisik inadkuat). Diketahui bahwa proses penuaan berhubungan dengan faktor ini bukan karena gangguan basal

dalam melakukan revitalisasi protein, namun terjadi penumpulan respon anabolik terhadap intake yang diberikan. Penuaan dikaitkan dengan penurunan kemampuan mensintesis protein sebagai respons terhadap berbagai faktor nutrisi (protein makanan, asam amino, insulin).⁵

Insulin berperan penting dalam metabolisme protein melalui stimulasi transport asam amino ke dalam jaringan yang selanjutnya mampu meningkatkan sintesis protein dan menghambat proteolisis. Seiring dengan penambahan usia dan kecenderungan adanya obesitas maka fungsi insulin ini semakin hilang apalagi dengan adanya proses resistensi insulin. Proses pembaharuan protein ini berkorelasi negatif dengan massa lemak. Sehingga, yang terjadi pada pasien usia lanjut, ialah kondisi sebaliknya, dan berdampak atau turut menyumbang terjadinya sarkopenia.⁵

EWGSOP2 sebagai organisasi pertama yang telah menetapkan definisi operasional dari sarkopenia dan melakukan revisi pada tahun 2018 yakni berdasarkan parameter kekuatan otot. EWGSOP2 merekomendasikan penggunaan kuesioner SARC-F kuesioner yang terdiri dari 5-items sebagai bentuk *self-report* dari pasien untuk mengidentifikasi adanya risiko sarkopenia. Respon yang didapat mencakup persepsi pasien terhadap kemampuan/keterbatasan pasien mengenai kekuatan, kemampuan berjalan, kemampuan bangkit dari kursi, kemampuan menaiki anak tangga, dan riwayat jatuh. Skrining

SARC-F ini telah diujicobakan pada tiga studi berskala besar : *The African American Health Study*, *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, dan *The National Health and Nutrition Examination study*. Dari ketiga studi ini dinyatakan bahwa SARC-F merupakan kuesioner yang bernilai valid dan konsisten dalam melakukan identifikasi terhadap populasi yang berisiko mengalami sarkopenia dan berisiko juga mengalami berbagai luaran lain yang bersifat membahayakan atau merugikan populasi lansia.⁷

Pengukuran parameter sarkopenia secara obyektif dilakukan dengan cara mengukur kekuatan otot secara langsung. Kekuatan genggam tangan merupakan langkah yang dinilai cukup sederhana dan cukup murah untuk dilakukan. Nilai kekuatan genggam tangan yang rendah dapat menjadi prediktor kuat terhadap keterbatasan fungsional, lama rawat yang lebih panjang, kualitas hidup yang buruk, serta mortalitas. Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan antara lain adalah *chair stand test* atau *chair rise test* untuk menilai kekuatan otot kaki. Uji ini bertujuan untuk mengukur jumlah waktu yang dibutuhkan pasien untuk bangkit lima kali dari posisi duduk tanpa menggunakan lengannya; tes berdiri kursi berjangka waktu adalah variasi yang menghitung berapa kali pasien dapat berdiri dan duduk di kursi selama interval 30 detik. Untuk kuantitas otot sendiri dapat dilakukan dengan pengukuran indeks massa tubuh, hingga pencitraan radiologi seperti MRI maupun CT (yang dinilai sebagai pemeriksaan baku emas non invasif dalam menilai

kuantitas/massa otot. Modalitas lain yang bisa diberikan antara lain dengan pemeriksaan *bioelectrical impedance analysis* (BIA) untuk menilai massa tubuh berdasarkan konversi dari konduktivitas elektrik seluruh tubuh.⁷

3. Sarkopenia dan Keterlibatan dalam Komorbiditas Penyakit Kardiovaskular dan Multimorbiditas pada Lansia

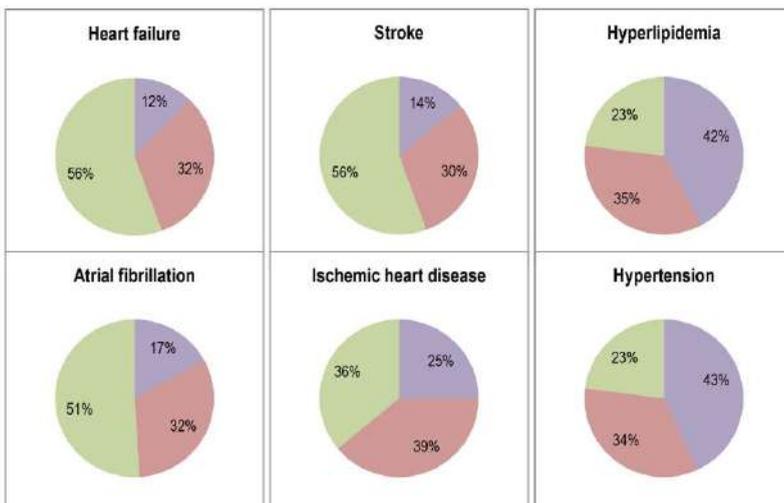
Sarkopenia telah dijelaskan mampu mempengaruhi tidak hanya sekedar penurunan fungsi fisik, namun secara luas akan berkontribusi pada berbagai aspek pasien usia lanjut seperti kualitas hidup hingga kemampuan fungsional, hingga mortalitas. Sarkopenia ini terlibat dalam perkembangan komorbiditas penyakit, yakni salah satunya adalah penyakit kardiovaskular.

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu kelompok penyakit, salah satu sistem organ yang seringkali terlibat atau menjadi penyebab utama dalam kasus multimorbiditas. Dari semua pola penyakit multimorbiditas, diketahui penyakit kardiovaskular dan sindroma metabolik didapatkan pada kebanyakan populasi lansia di Cina. Dalam studi Lu, dkk. didapatkan pola penyakit metabolik ditandai dengan 100% peluang mengalami diabetes mellitus dan 78.9% mengalami hipertensi dengan prevalensi 22.96%.

Beban morbiditas bertambah ketika diketahui 1 dari 5 pasien dengan penyakit kardiovaskular mengalami kombinasi dengan penyakit jantung koroner dengan prevalensi 36.18%.⁴ Pada

sejumlah studi berbasis populasi, didapatkan sejumlah pola tertentu terkait penyakit kardiovaskular. Di Amerika Serikat sendiri, kondisi hipertensi dan hiperlipidemia merupakan kondisi yang paling banyak ditemui, diikuti dengan kondisi gagal jantung, artritis, maupun diabetes. Dapat disimpulkan bahwa penyakit kardiovaskular menjadi beban tersendiri dikarenakan komplikasi yang ditimbulkan. Sebanyak >50% pasien dengan gagal jantung atau atrial fibrilasi memiliki ≥ 5 kondisi kronis seperti artritis (prevalensi 41-46%), anemia (39-51%), katarak (22-23%), penyakit paru kronis (21-31%) dan demensia (26%).¹⁰

Dalam suatu tinjauan pustaka yang ditulis oleh Bell dan Saraf juga didapatkan adanya prevalensi yang tinggi (sekitar >50%) dari 3 atau lebih penyakit kronis tambahan dengan setiap diagnosis menyoroiti kompleksitas pengelolaan kardiovaskular pada pasien usia lanjut. Kondisi kronik yang menyertai selain yang sudah disebutkan di atas antara lain penyakit ginjal kronis, gangguan kognitif, hingga depresi, di mana masing-masing individu dengan multimorbiditas dan kompleksitas yang berbeda harus menjalani asesmen dan pertimbangan terkait tata laksana.¹¹



Gambar 2. Prevalensi sejumlah penyakit kronis yang telah ada bersamaan dengan diagnosis kardiovaskular pada pasien-pasien di AS pengguna asuransi nasional *Medicare* (2015). Merah: ≤ 2 penyakit kronis lainnya; Ungu: 3-4 penyakit kronis lainnya; Hijau: ≥ 5 penyakit kronis. Dari gambaran ini didapatkan bahwa sebagian besar masyarakat AS yang menderita beberapa penyakit kardiovaskular memiliki prevalensi yang cukup tinggi terhadap koeksistensi penyakit lainnya (multimorbiditas) dan membutuhkan penanganan dan tatalaksana yang personal.¹¹

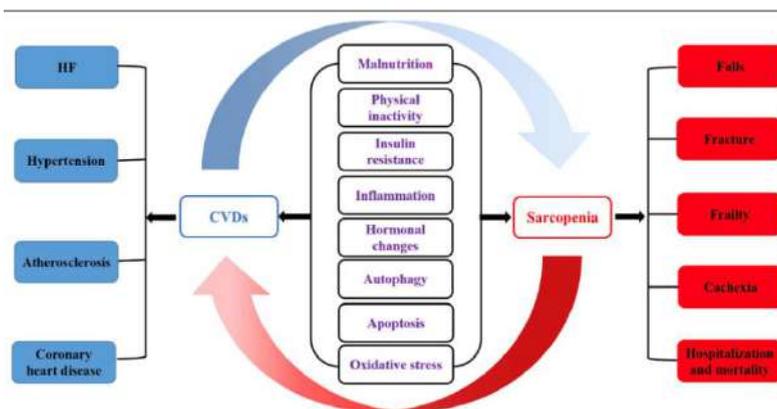
Keterkaitan sarkopenia dan penyakit kardiovaskular pada pasien usia lanjut secara klinis tergambar dari buruknya performa fisik pasien usia lanjut yang selanjutnya menurunkan kebugaran dari fungsi kardiorespirasi pasien usia lanjut dengan penyakit kardiovaskular. Penyakit kardiovaskular juga mampu menginduksi

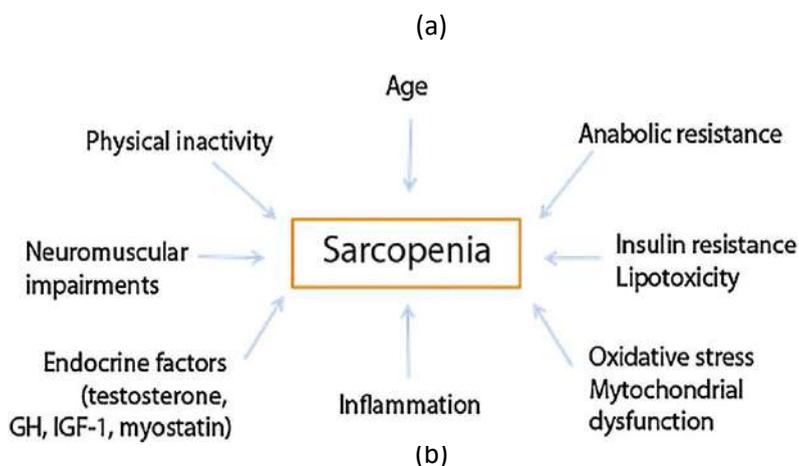
sarkopenia melalui jalur patogenesis yang umum seperti perubahan hormonal, malnutrisi, dan rendahnya aktivitas fisik. Secara sederhana, sarkopenia maupun penyakit kardiovaskular pada dasarnya memiliki kesamaan faktor risiko maupun patogenesis.¹²

Usia merupakan faktor determinan dari risiko penyakit kardiovaskular. Proses yang berimplikasi terutama ialah stress oksidatif berlebih dan adanya inflamasi yang dinyatakan *low-grade* namun bersifat kronik dan kontinu yang berimbas terhadap keterbatasan kapasitas regenerasi kardiak. Singkat kata, penuaan/aging berdampak pada penurunan struktur maupun fungsi kardiovaskular. Pada penuaan didapatkan adanya perubahan morfologi dan fungsi jantung, yakni hipertrofi ventrikel kiri, penurunan fungsi diastolik ventrikel kiri, dilatasi atrium kiri, preservasi dari fraksi ejeksi, dan peningkatan prevalensi atrial fibrilasi. Tidak hanya dari sisi jantung, namun demikian pula terjadi perubahan pada pembuluh darah akibat stress oksidatif serta inflamasi berkepanjangan tadi. Terjadi fragmentasi progresif yang memecah komponen elastis dari tunika media aorta, selanjutnya berdampak pada pembuluh darah yang semakin kaku, dilatasi, dan mengalami elongasi. Penebalan tunika intima-media juga didapatkan pada sejumlah arteri berukuran sedang. Kondisi inilah yang dinamakan disfungsi endothelial. Kekakuan dari aorta ini berkontribusi pada terjadinya hipertensi sistolik terisolasi yang sering terjadi pada lansia.¹³

Demikian juga proses inflamasi maupun peningkatan stress oksidatif yang menyebabkan terjadinya kerusakan tingkat seluler yakni mitokondria dan semakin meningkatkan produk stress oksidatif. Proses tersebut menyebabkan terjadinya perubahan pada myofibril, neuron motorik, hingga gangguan regenerasi otot. Peningkatan kadar protein C-reaktif, IL-6, dan TNF dapat menyebabkan hilangnya otot dan terkait pada individu yang lebih tua dengan penurunan massa otot dan kekuatan otot.⁵

Dapat disimpulkan bahwa sarkopenia dan penyakit kardiovaskular keduanya memiliki prevalensi yang tinggi pada usia lanjut, serta memiliki kesamaan patogenesis dan interaksi. Penyakit kardiovaskular seringkali akan memperberat luaran dari pasien dengan sarkopenia, dan di waktu yang bersamaan, prevalensi penyakit kardiovaskular pada pasien sarkopenia meningkat secara signifikan.¹²





Gambar 3. (a) Sarkopenia dan kardiovaskular memiliki patogenesis dan faktor risiko yang sama, sehingga baik penyakit kardiovaskular maupun sarkopenia juga akan saling mempengaruhi satu sama lain.¹²

(b) Sarkopenia yang dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko. Beberapa memiliki kesamaan dengan penyakit kardiovaskular terutama mengangkat di faktor inflamasi, dan stress oksidatif.⁵

4. Prinsip Penatalaksanaan Komprehensif pada Multimorbiditas

Penatalaksanaan multimorbiditas yang komprehensif memiliki berbagai tantangan antara lain keberagaman heterogenitas populasi, kompleksitas regimen terapi, keterbatasan rekomendasi berbasis bukti, maupun sistem fasilitas kesehatan yang masih terfragmentasi. Apabila penyakit kronis yang diderita hanya satu, maka penatalaksanaan akan lebih mudah dan dapat memaksimalkan terapi yang berbasis bukti. Namun, dengan kompleksitas penyakit yang dialami, upaya untuk

memaksimalkan setiap penyakit tanpa melihat korelasinya justru berisiko terhadap polifarmasi dan justru terapi menjadi *harmful* atau berbahaya bagi pasien. Sehingga tujuan utama dari penatalaksanaan multimorbiditas adalah memaksimalkan keuntungan dan menurunkan risiko dengan cara optimalisasi pemberian terapi yang paling esensial dan mampu mengeliminasi terapi yang dinilai tidak esensial atau justru bersifat membahayakan terutama terkait interaksi antar obat.¹⁰

Dasar terjadinya multimorbiditas, termasuk kejadian sarkopenia maupun penyakit kardiovaskular memiliki kesamaan patogenesis yakni teori stress oksidatif dan inflamasi. Terlepas dari multimorbiditas, proses penuaan sendiri merupakan proses yang terjadi akibat stress oksidatif. Proses penuaan terjadi akibat hilangnya jaringan dan penurunan fungsi secara progresif seiring waktu, akibat adanya akumulasi dari cedera oksidatif terhadap makromolekul seperti lipid, DNA, maupun protein oleh spesies oksigen dan nitrogen reaktif. Di saat yang bersamaan, proses akumulasi dari stress oksidatif tersebut juga terjadi pada berbagai penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruksi kronik, penyakit gagal ginjal kronik, penyakit neurodegenerative, hingga kanker. Beberapa spesies stress oksidatif tersebut telah diidentifikasi dan dijadikan sebagai biomarker untuk mengetahui prognosis dari penyakit. Stress oksidatif juga meningkatkan terjadinya proteolisis dan menurunkan sintesis protein otot dan memperberat kejadian

sarkopenia (berisiko terhadap peningkatan kerentanan pada pasien usia lanjut).¹⁴ Demikian juga proses inflamasi yang senantiasa terjadi di mana faktor-faktor pro-inflamatorik terjadi seperti IL-6 yang menandakan inflamasi sistemik dan dapat mendorong terjadinya katabolisme sistemik. Pada penyakit kardiovaskular, IL-6 mendorong terjadinya atherosclerosis dan pada kasus sarkopenia, mendorong terjadinya penurunan massa dan kekuatan otot.^{5,12}

Salah satu upaya yang dapat ditempuh dalam penatalaksanaan multimorbiditas ialah nutrisi. Di mana nutrisi bisa menjadi komponen/asupan bagi pasien untuk mengatasi etiologi dasar dari berbagai multimorbiditas yang terjadi. Dalam *workshop* ini, pemberian nutrisi ditekankan kepada nutrisi enteral. Nutrisi enteral tetap menjadi pilihan bagi pasien usia lanjut yang masih bisa makan langsung, terutama bagi pasien-pasien yang mengalami malnutrisi. Pemberian nutrisi enteral ini ditujukan untuk mempertahankan keseimbangan fungsi usus dan mempertahankan imunitas. Pemberian nutrisi parenteral dapat menjadi alternatif, namun terdapat beberapa risiko yang perlu diperhatikan, antara lain hiperglikemia, imbalance elektrolit, gangguan fungsi hati, dan infeksi.¹⁵ Dengan demikian, dibutuhkan suatu nutrisi dengan anti-inflamasi dan antioksidan tinggi untuk membantu pemulihan maupun pencegahan kasus multimorbiditas pada pasien usia lanjut.

5. Peranan Protein dan Hydroxytyrosol dalam Penatalaksanaan Multimorbiditas

5.1 Hydroxytyrosol : *At A Glance*

Hydroxytyrosol (HT) merupakan senyawa fenolik dengan kandungan antioksidan yang sangat melimpah di dalamnya. Diketahui senyawa ini memiliki bioavailabilitas yang baik dan kadar toksisitas yang rendah, sehingga HT dipertimbangkan sebagai sumber suplementasi makanan yang dinilai bermanfaat. HT dapat diekstrak dari daun maupun minyak zaitun, stabil dalam bentuk bebas (*free form*) dan dapat langsung penetrasi ke jaringan. Rumus kimia dari HT adalah $C_8H_{10}O_3$ yang identik dengan tyrosol dengan tambahan gugus hidroksi pada *meta-position* di cincin aromatik. HT diturunkan dari oleuropein yang dihidrolisis melalui proses pematangan (*maturasi*) dari zaitun. HT bersifat larut dalam lemak, serta memiliki kelarutan yang rendah terhadap air.¹⁶

Seperti yang sudah dibahas sekilas, diketahui bahwa tumbuhan zaitun memiliki banyak kandungan hydroxytyrosol, yang selanjutnya banyak diolah dalam bentuk minyak zaitun ataupun buah-buahannya secara langsung pada diet mediteranean. Minyak zaitun sendiri merupakan minyak yang 80%-nya merupakan lemak tak jenuh tunggal (*monounsaturated fatty acids*-MUFC) dan asam oleat. Minyak zaitun berwarna kuning, transparan (jernih), dan memiliki aroma yang khas. Diekstraksi melalui

penekanan pada daging buahnya langsung, di mana minyak zaitun yang berkualitas dibedakan menjadi *extra virgin olive oil* (EVOO) dan *virgin olive oil* (VOO). EVOO diperoleh melalui proses penekanan pertama dan dianggap memiliki kualitas tertinggi karena diperkirakan memiliki denaturasi komponen yang paling rendah. VOO diperoleh dari daging zaitun yang mengalami penekanan kedua kali dan dianggap kualitasnya sedikit berkurang dibanding EVOO. Namun, perlu diketahui bahwa kualitas minyak zaitun tidak hanya diperoleh dari proses pembuatannya namun juga faktor penanaman dan kondisi lingkungan perkebunan. Saat ini, Spanyol memproduksi sekitar 40% minyak zaitun untuk diekspor ke seluruh dunia.¹⁷

Sumber HT ini tidak hanya ditemui di minyak zaitun, namun juga pada buah zaitun langsung hingga minuman anggur (*wine*). Sejauh ini, diketahui bahwa zaitun merupakan sumber nabati yang kayak akan HT. Jika dibuat perbandingan, kandungan HT pada *wine* sangat bervariasi tergantung jenisnya yakni sekitar 1-4 mg/L dibandingkan dengan kandungan minyak zaitun yakni sekitar 151.5 mg/kg untuk minyak zaitun dari Italia dan 200 mg/kg untuk minyak zaitun dari Spanyol. Jika ditakar, sekitar 1.5-2 mg HT per 1-2 sendok makan minyak zaitun.¹⁸

5.2 Protein: *At A Glance*

Protein menjadi salah satu kunci dalam pemberian nutrisi bagi usia lanjut. Intake protein yang lebih besar direkomendasikan untuk meningkatkan kesehatan otot, mencegah terjadinya sarkopenia, dan membantu mempertahankan keseimbangan energi, berat badan, hingga fungsi kardiovaskular.¹⁹ Beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa asupan tinggi protein berperan penting untuk mempertahankan kesehatan, membantu pemulihan dari nyeri, dan mempertahankan kemampuan fungsional pada populasi usia lanjut (>65 tahun). Pada lansia didapatkan adanya penurunan kemampuan tubuh untuk menggunakan protein seperti adanya resistansi insulin, penurunan respon anabolik terhadap intake protein, serta imobilitas. Kebutuhan lebih terhadap protein terjadi akibat peningkatan laju inflamasi dan kondisi katabolik yang berkaitan dengan penyakit kronik maupun kondisi akut yang sering dialami. Sehingga protein dibutuhkan untuk menahan laju inflamasi yang bersifat kontinu. Selain daripada itu, asupan protein yang kurang juga disebabkan oleh tidak terbiasanya populasi usia lanjut untuk mengkonsumsi pangan yang tinggi protein dibandingkan dengan populasi dewasa yang berusia lebih muda, yang juga dipengaruhi oleh anoreksia, penurunan nafsu makan, dan lainnya.²⁰

Berbagai kondisi yang menyebabkan populasi usia lanjut mengalami defisiensi protein ini diketahui dapat berhubungan dengan hilangnya massa tubuh, terutama akibat *muscle loss*. Akibatnya pasien usia lanjut berisiko tinggi terhadap terjadinya sarkopenia dan osteoporosis. Jika diamati lebih lanjut maka sarkopenia dan osteoporosis tersebut menjadi faktor risiko tinggi terjadinya penurunan kemandirian status fungsional, kejadian jatuh, hingga berimbas terhadap mortalitas.²⁰

5.3 Pemanfaatan Hydroxytyrosol dan Protein terhadap Penatalaksanaan Komprehensif Multimorbiditas

Hydroxytyrosol diketahui memiliki berbagai manfaat di mana melalui studi *in vitro* diperkirakan komponen ini mampu memperbaiki kondisi disfungsi endothelial, perbaikan profil lipid dan hemostatik, serta anti-inflamasi. HT dianggap sebagai suatu komponen natural atau alami, yang selanjutnya menarik untuk diteliti karena memiliki komponen farmakologi yang dinilai menguntungkan. Diketahui HT memiliki efek neuroprotektif, proteksi terhadap kanker, anti-inflamasi, imunomodulator, anti-adipogenik, efek sitoprotektif dan mitosis, bahkan komponen yang bersifat anti-infeksi yakni antivirus hingga anti mikroba.¹⁶

Tabel 1. Ringkasan Manfaat dan Mekanisme Kerja
Hydroxytyrosol¹⁸

Manfaat	Mekanisme Kerja
Anti-inflamasi	<ul style="list-style-type: none"> – Menginhibisi ekspresi LPS yang dimediasi TNF-α dan IL-1β – Menurunkan NADPH-Oksidase menurunkan inflammasome
Neuroprotektor	Menghambat pembentukan α -synuclein dan β -amyloid
Anti-angiogenik	Menghambat aktivasi VEGF Receptor-2
Pro-apoptosis (sel kanker)	Menurunkan proliferasi MCF-7
Anti-diabetes	Insulin-like effect pada sel target
Antioksidan	Proteksi kadar lipid dalam darah terhadap stress oksidatif

HT juga memiliki *insulin-like effect* pada sel target termasuk sel adiposit, hepatosit, sel otot, dan memberikan efek anti-diabetes pada hewan dengan DM Tipe 2. Efek proteksi lipid dalam darah terhadap stress oksidatif juga didapatkan pada HT. Peranan HT sebagai antioksidan mampu melindungi partikel LDL beraksi terhadap cedera oksidatif. HT dan peranannya sebagai anti-kanker melalui proses penurunan proliferasi maupun peningkatan apoptosis dari

sel kanker, baik melalui sel kanker payudara, prostat, hingga kanker tiroid.^{16,18}

Peranan HT sebagai antiinflamasi juga memberikan dampak atau keuntungan tambahan sebagai neuroprotektor. Di mana HT mampu menghambat lipopolisakarida yang ekspresinya dimediasi oleh sitokin proinflamatorik seperti TNF- α dan IL-1 β yang juga berhubungan dengan peran neuroprotektif. LPS selama ini menginduksi aktivasi mikroglia (yang menginduksi neuro-inflamasi), ekspresi NADPH-oksidas, produksi spesies oksigen reaktif, dan aktivasi inflammasome yang selanjutnya ditekan oleh HT. Kemampuan neuroprotektif dan menekan inflamasi secara molekuler ini ditekankan terutama terkait pencegahan penyakit Alzheimer dan Parkinson, di mana HT mampu menghambat pembentukan α -synuclein (protein presinaps yang berperan dalam dan serat β -amyloid (plak asam amino yang banyak ditemukan pada otak penderita Alzheimer)).¹⁸ Kelarutannya dalam lipid maupun cairan mengakibatkan HT mampu larut secara difusi pada *total body water* dan sel saraf pusat.¹⁶

Peranan antioksidan pada HT dapat dilihat pada kemampuannya menghambat oksidasi LDL, sebagai langkah yang penting dalam menahan progresivitas aterosklerosis. Kemampuan pengambilan LDL teroksidasi oleh makrofag akan memicu terjadinya proses aterosklerosis pada

pembuluh darah, Proses aterosklerosis akan memicu produksi sitokin proinflamatorik oleh makrofag, rekrutmen monosit, dan konversi makrofag menjadi *foam cell*. Minyak zaitun memiliki kandungan phenol, yang secara spesifik mampu menurunkan oksidase LDL.¹⁷

Untuk protein sendiri, menjadi suatu dasar nutrisi yang patut diberikan terutama karena dalam kondisi sarkopenia, protein menjadi asupan tambahan untuk mampu mempertahankan metabolisme protein di jaringan otot. Studi terbaru menunjukkan bahwa populasi usia lanjut disarankan untuk mengkonsumsi 1.0-1.3 gr/KgBB/hari untuk mempertahankan massa otot dan kemampuan fungsionalnya. Tujuan asupan protein ini adalah untuk optimalisasi *muscle protein synthesis* (MPS). Asupan protein dan latihan resistensi merupakan dua faktor anabolik paling poten dalam menstimulasi MPS dan mendorong keseimbangan protein otot ke arah balans positif. Dari studi Rogeri, dkk. mengenai asupan protein, disarankan konsumsi protein mencapai 0.6 g/KgBB/hari.²¹

Daftar Pustaka

1. World Health Organizations. Ageing and Health [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 18]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. Mahwati Y. Determinants of Multimorbidity among The Elderly Population in Indonesia. *Kesmas: National Public Health Journal*. 2014 Dec 14;9(2):187.
3. Kuzuya M. Era of geriatric medical challenges: Multimorbidity among older patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 Aug;19(8):699–704.
4. Lu J, Wang Y, Hou L, Zuo Z, Zhang N, Wei A. Multimorbidity patterns in old adults and their associated multi-layered factors: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2021 Dec;21(1):372.
5. Tournadre A, Vial G, Capel F, Soubrier M, Boirie Y. Sarcopenia. *Joint Bone Spine*. 2019 May;86(3):309–14.
6. Cesari M, Kuchel GA. Role of Sarcopenia Definition and Diagnosis in Clinical Care: Moving from Risk Assessment to Mechanism-Guided Interventions. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Jul;68(7):1406–9.
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 2019 Jan 1;48(1):16–31.

8. Shaw SC, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology of Sarcopenia: Determinants Throughout the Lifecourse. *Calcif Tissue Int.* 2017 Sep;101(3):229–47.
9. Shimokata H, Shimada H, Satake S, Endo N, Shibasaki K, Ogawa S, et al. Chapter 2 Epidemiology of sarcopenia: Epidemiology of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int.* 2018 May;18:13–22.
10. Kim DH, Rich MW. Patient-Centred Care of Older Adults With Cardiovascular Disease and Multiple Chronic Conditions. *Canadian Journal of Cardiology.* 2016 Sep;32(9):1097–107.
11. Bell SP, Saraf AA. Epidemiology of Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2016 May;32(2):215–26.
12. He N, Zhang Y, Zhang L, Zhang S, Ye H. Relationship Between Sarcopenia and Cardiovascular Diseases in the Elderly: An Overview. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Dec 9;8:743710.
13. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular Aging and Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019 Aug;74(6):804–13.
14. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *CIA.* 2018 Apr;Volume 13:757–72.
15. Feng YL, Lee CS, Chiu CC, Chao CM, Lai CC. Appropriateness of Parenteral Nutrition in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Jul;63(7):1478–9.

16. Bertelli M, Kiani AK, Paolacci S, Manara E, Kurti D, Dhuli K, et al. Hydroxytyrosol: A natural compound with promising pharmacological activities. *Journal of Biotechnology*. 2020 Feb;309:29–33.
17. Rafehi H, Ververis K, Karagiannis TC. Mechanisms of Action of Phenolic Compounds in Olive. *Journal of Dietary Supplements*. 2012 May 17;9(2):96–109.
18. Gallardo-Fernández M, Gonzalez-Ramirez M, Cerezo AB, Troncoso AM, Garcia-Parrilla MC. Hydroxytyrosol in Foods: Analysis, Food Sources, EU Dietary Intake, and Potential Uses. *Foods*. 2022 Aug 6;11(15):2355.
19. Baum J, Kim IY, Wolfe R. Protein Consumption and the Elderly: What Is the Optimal Level of Intake? *Nutrients*. 2016 Jun 8;8(6):359.
20. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-Based Recommendations for Optimal Dietary Protein Intake in Older People: A Position Paper From the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013 Aug;14(8):542–59.
21. Rogeri PS, Zanella R, Martins GL, Garcia MDA, Leite G, Lugaresi R, et al. Strategies to Prevent Sarcopenia in the Aging Process: Role of Protein Intake and Exercise. *Nutrients*. 2021 Dec 23;14(1):52.

ATRIAL DAN VENTRICULAR ARRHYTMIA

Dede Moeswir

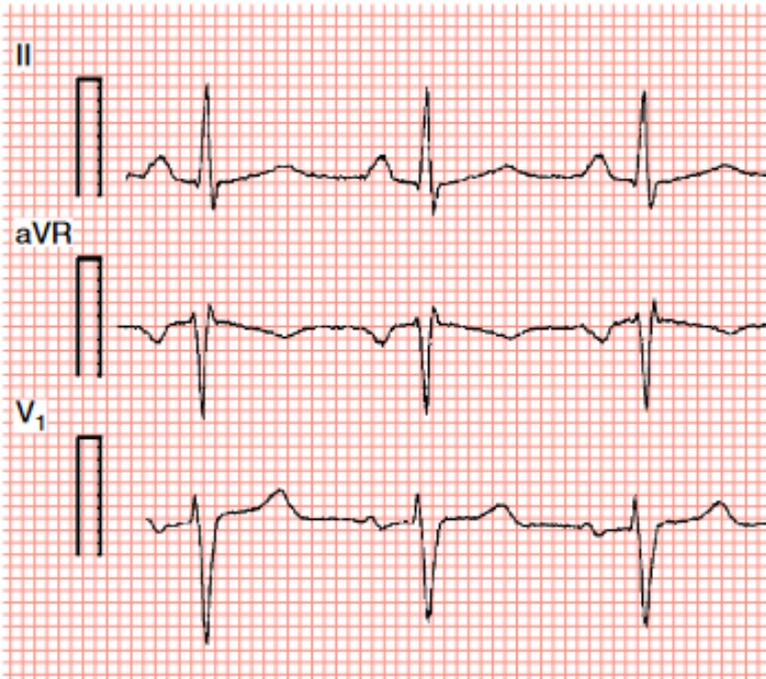
Divisi Kardiovaskular

FK UIN Syarif Hidayatullah - RS Pendidikan Haji Jakarta

1. ATRIAL ARRHYTMIA

a. Sinus Rhythm

Sinus rhythm adalah irama yang regular dengan frekuensi 60-100 kali per menit (bpm). Interval antara gelombang P konstan. Kompleks QRS mengikuti setiap gelombang P dengan interval yang konstan pula.



b. Sinus Tachycardia

Sinus tachycardia adalah irama yang regular dengan frekuensi lebih dari 100 bpm, with a rate greater than 100 bpm. Frekuensi maksimum sinus takikardia tergantung dari usia pasien yang dapat diukur dengan rumus **Max HR = 220 – usia pasien**. Kompleks QRS mengikuti setiap gelombang P dengan interval yang konstan. Penyebab tersering terjadinya sinus takikardia adalah hiperaktivitas nervus simpatis namun bisa juga dikarenakan terjadinya blok pada nervus parasimpatis.



c. Sinus Bradycardia

Sinus bradycardia (SB) adalah irama yang regular dengan frekuensi kurang dari 60 bpm. Interval antara gelombang P konstan. Kompleks QRS mengikuti setiap gelombang P dengan interval yang konstan pula. Sinus bradikardia disebabkan dari menurunnya aktivitas nervus simpatis atau meningkatnya aktivitas nervus parasimpatis. Obat-obatan golongan beta blocker dapat menyebabkan sinus bradikardia.



d. Sinus Arrhythmia

Sinus arrhythmia adalah irama dengan karakteristik penurunan dan peningkatan heart rate secara gradual dalam waktu beberapa detik. Kompleks QRS mengikuti setiap gelombang P dengan interval yang konstan. Kondisi ini bisa menjadi penanda adanya kelainan konduksi yang disebut **sick sinus syndrome**.



e. Atrial Tachycardia

Atrial tachycardia (AT) or supraventricular tachycardia (SVT) adalah irama yang regular dengan frekuensi 160-260 bpm. Gelombang P pada SVT (P') berbeda dengan gelombang P normal (P). Kondisi ini biasanya disebabkan karena peningkatan aktivitas nervus simpatis. SVT dapat terjadi pada jantung yang normal maupun yang memiliki kelainan.

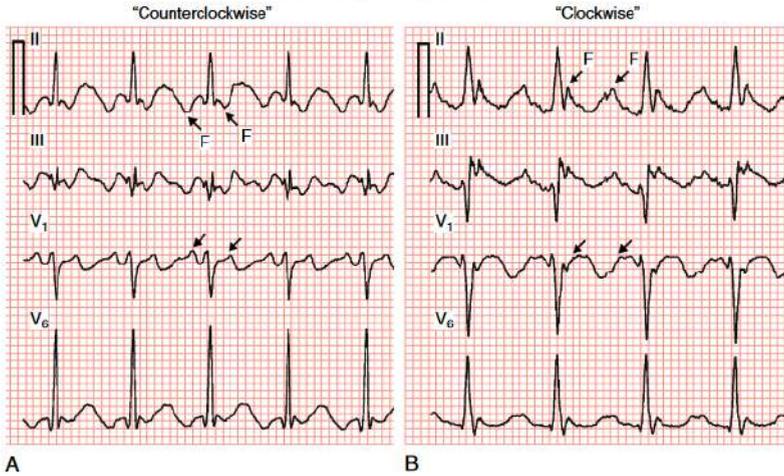


f. Atrial Flutter

Atrial flutter adalah irama yang regular dengan karakteristik adanya “flutter waves” yang biasanya terlihat pada lead II atau ST segment. Frekuensi irama jantung pada kondisi ini berkisar antara

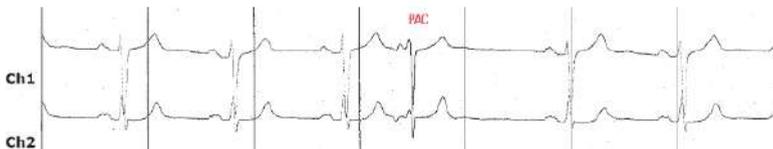
240-340 bpm. Tidak semua *flutter wave* diikuti dengan QRS. Kondisi ini biasanya disebabkan oleh penyakit jantung ataupun penyakit paru.

Typical Atrial Flutter Variants



g. Premature Atrial Contraction

Premature atrial contraction (PAC) adalah irama yang prematur (terlalu cepat) dan ektopik (bukan dari tempat yang seharusnya). Irama jantung pada kondisi ini ireguler dan dapat terlihat gelombang P sebelum timbulnya PAC (P'). Kondisi ini biasanya disebabkan karena peningkatan aktivitas nervus simpatis.



h. Sinus Pause

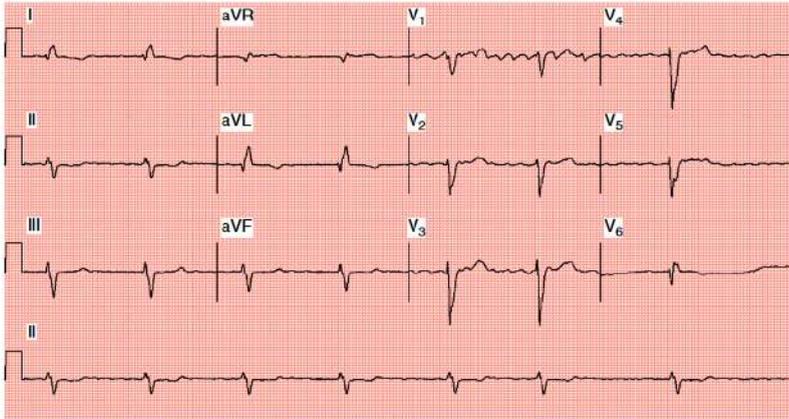
Sinus pause adalah adanya periode *“electrical silent”* atau tidak adanya aktivitas kelistirikan jantung setelah periode sinus rhythm. Sinus pause diukur dari durasi antara QRS sebelum terjadinya sinus pause hingga QRS setelah terjadinya sinus pause. Kondisi ini adalah tanda adanya kelainan konduksi jantung atau efek samping obat-obatan digitalis, CCB, dan beta blocker.



i. Atrial Fibrillation

Atrial fibrillation (AF) irama jantung yang ireguler. Irama atrial pada kondisi ini terlihat sangat tidak beraturan atau bisa sampai tidak tergambar sama sekali. Kondisi ini dapat disebabkan karena hipertensi, jantung koroner, kelainan katup jantung, dan gagal jantung dan bisa juga disebabkan karena penyakit paru seperti emboli paru.

Atrial Fibrillation with a Slow Ventricular Response



Atrial Fibrillation with Rapid Ventricular Response



Figure 15-9. This patient has hyperthyroidism. (Note the commonly used term *rapid atrial fibrillation* is actually a misnomer, because "rapid" is intended to refer to the ventricular rate rather than the atrial rate. The same is true for the term *slow atrial fibrillation*.) The atrial fibrillation waves here have a "coarse" appearance.

Atrial Fibrillation with Rapid Ventricular Response (Not PSVT)



Figure 15-10. Atrial fibrillation with a rapid ventricular response. At rapid rates, the RR interval variability may be more subtle, leading to a mistaken diagnosis of paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT). See also Figure 15-9.

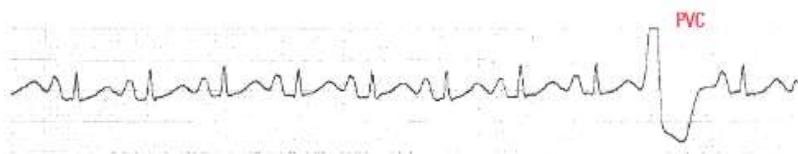
Atrial Fibrillation with Complete AV Heart Block



2. VENTRICLE ARRHYTHMIA

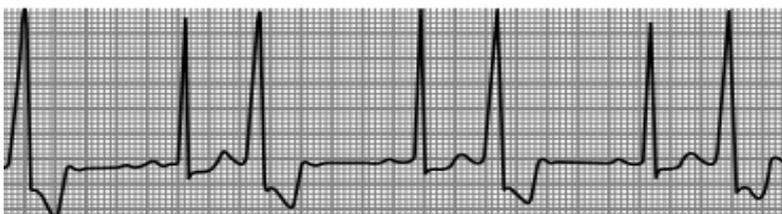
a. Premature Ventricular Contraction

Premature ventricular contraction (PVC) adalah suatu irama abnormal yang prematur (lebih cepat dari seharusnya) dan berasal dari ventrikel. Pada kondisi ini terlihat ST segment abnormal.



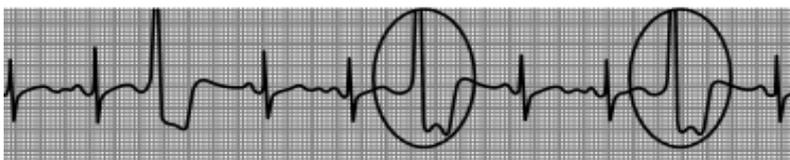
b. Ventricular Bigeminy

Kondisi ini adalah suatu PVC yang berdampingan dengan suatu irama jantung normal.



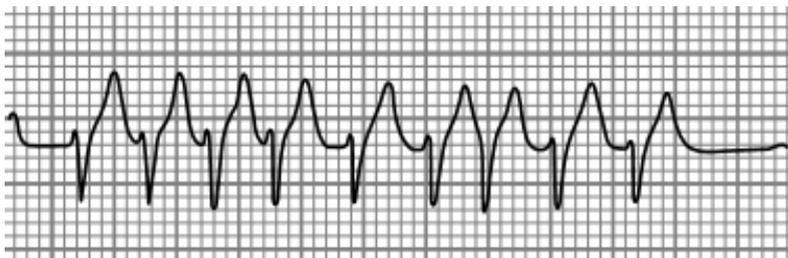
c. Ventricular Trigeminy

Kondisi ini adalah suatu PVC yang berdampingan dengan dua irama jantung normal.



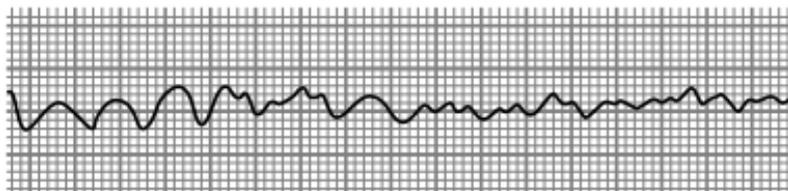
d. Ventricular Tachycardia

Ventricular tachycardia (VT) adalah irama regular yang berasal dari ventrikel dengan frekuensi lebih dari 100 bpm, biasanya mencapai 140-260 bpm dan setidaknya terdapat 3 irama.



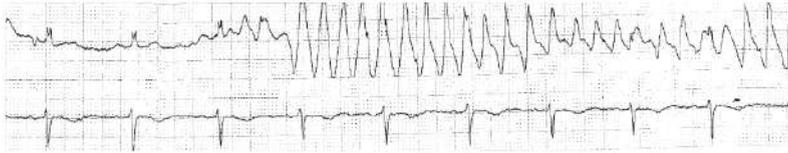
e. Ventricular Fibrillation

Ventricular fibrillation (VF) adalah kondisi berbahaya yang harus segera ditangani. Kondisi ini mengakibatkan depolarisasi ventrikel yang tidak efektif dan dapat menyebabkan kematian. VF dapat ditemukan pada acute myocardial ischemia atau infarction, congestive heart failure, dan cardiomyopathy. Hypokalemia meningkatkan resiko terjadinya kondisi ini.



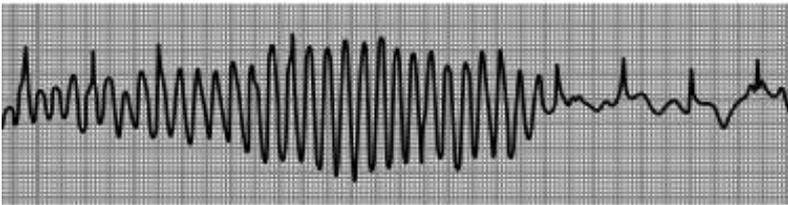
f. Artefak

Irama yang disebabkan karena kesalahan pengukuran EKG.



g. Torsade de Pointes

Torsade de Pointes (*polymorphous ventricular tachycardia*) adalah bagian dari VT.



h. Idioventricular Rhythm

Idioventricular rhythm adalah irama ventricular yang lambat dan ditandai dengan kompleks QRS yang lebar.



DAFTAR PUSTAKA

1. Goldberger, A.L, Goldberger, Z.D dan Shvilkin, A. 2013. Goldberger's Clinical Electrocardiography A Simplified Approach 8ed. Philadelphia: Elsevier.
2. Green, Jacqueline M. 2010. 12-Lead EKG Confidence: Step by Step Guide. Springer Publishing Company: New York.
3. Anil M. Patel. 2010. Lange Instant Access EKGs and CARDIAC STUDIES. McGraw-Hill: New York.
4. John R. Hampton. 2003. The ECG in Practice 4 ed. Elsevier: UK.
5. John R. Hampton. 2003. The ECG Made Easy 6 ed. Elsevier: UK.
6. Shirley A. Jones. 2010. ECG Notes 2nd ed. F. A. Davis Company: Philadelphia.

MESH NEBULIZER THERAPY

Ceva Wicaksono Pitoyo, Fatira Ratri Audita

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis

KSM Ilmu Penyakit Dalam

FKUI RSCM

1. Pendahuluan

Terapi menggunakan nebulizer telah digunakan untuk administrasi obat dalam bentuk aerosol, terutama pada penyakit paru sejak hampir seratus tahun, dan perkembangan nebulizer serta *pressurized metered-dose inhalers* (pMDI) terus berlanjut sejak 1950. Prinsip dari nebulizer secara umum adalah mengubah formulasi cairan dan/atau suspensi menjadi aerosol. PMDI dan *dry powder inhaler* (DPI) masih membutuhkan pasien yang kooperatif dan mampu untuk melakukan inhalasi atau memiliki *inspiratory flow* yang cukup. Sementara itu, nebulizer dapat administrasi aerosol dengan minim batasan upaya pernapasan tertentu.¹

Terdapat tiga jenis dari nebulizer, yaitu nebulizer jet, nebulizer ultrasonik, dan *mesh* nebulizer. Kekurangan dari nebulizer jet adalah alat yang kurang portable dan membutuhkan sumber daya, serta dengan mekanisme uap solven yang mensaturasi udara yang dikeluarkan, nebulizer jet dapat mendinginkan obat, mendenaturasi protein dan meningkatkan konsentrasi obat aktif.^{1,2} Nebulizer ultrasonik umumnya lebih

efisien dan dapat memberikan *output rate* lebih tinggi, namun tidak dapat digunakan untuk protein maupun suspensi.¹

Mesh nebulizer, alat nebulizer elektronik dengan *mesh* (jaring) bervibrasi telah berkembang, dan dinilai memiliki beberapa keunggulan dalam administrasi aerosol. Beberapa keunggulan *mesh nebulizer* (MN) adalah operasionalnya lebih sunyi, alat lebih ringan, portabel, dapat digunakan dalam posisi berbaring, tidak dibutuhkan suplai daya terus-menerus.² Selain itu, MN dapat digunakan untuk suspensi, liposom dan asam nukleat.¹

2. Penggunaan Klinis Nebulizer dalam Penyakit Respiratorik: Prinsip Terapi Inhalasi

Seiring perkembangan dengan *pressurized metered dose inhalers* (pMDI) dan *dry powder inhalers* (DPI) yang efisien dan portabel, seringkali peran nebulisasi terbatas pada *setting* rumah sakit. Namun demikian, teknologi terkait nebulizer juga telah berkembang, membuat nebulizer menjadi pilihan terapi yang aksesibel baik di rumah maupun di rumah sakit.³

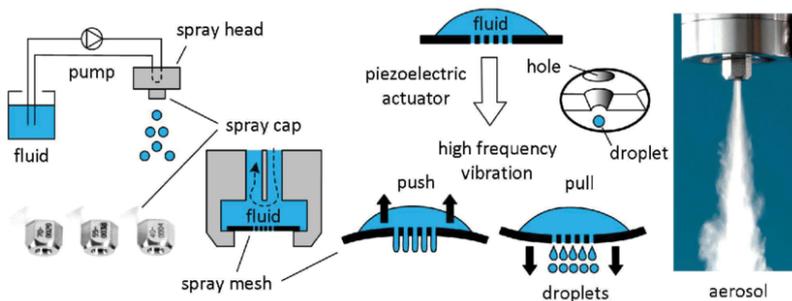
Terapi dengan nebulisasi mencakup banyak penyakit respiratorik, antara lain *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), fibrosis kistik (CF), *ventilator-associated pneumonia* (VAP), dyspnea dan asma akut.³ Prinsip terapi inhalasi adalah untuk menghantarkan obat dalam konsentrasi yang tinggi langsung ke jaringan paru, dengan memanfaatkan anatomi dan fisiologi paru berupa luas permukaan

besar, sawar darah-alveoli yang tipis. Terapi inhalasi juga dapat digunakan untuk target sistemik.³

Keunggulan nebulizer dibandingkan dengan inhaler baik pMDI atau DPI adalah kemampuan untuk tetap mengadministrasi terapi inhalasi jika pasien tidak mampu mengakomodasi. Terapi inhalasi dengan nebulizer seringkali dipergunakan pada pasien asma akut, bronkiektasis, PPOK dengan eksaserbasi, CF, pneumonia, ARDS. Obat-obatan yang dapat diberikan via inhalasi antara lain antibiotik, bronkodilator, seperti albuterol, ipratropium bromide, dan kortikosteroid. Selain itu, nebulizer dapat memberikan obat dalam dosis yang spesifik dibandingkan alat inhaler yang bersifat *fixed-dose*.³

3. Prinsip Kerja, Keuntungan dan Kekurangan MESH Nebulizer

Mesh nebulizer (MN) bekerja dengan teknologi *micropump* untuk memproduksi aerosol, mendorong solusi obat melalui bukaan dalam *mesh* (jaring) atau plat. MN umumnya merupakan nebulizer yang portabel dan kecil, mendapat daya dengan listrik atau baterai, lebih sunyi dalam penggunaan, penggunaan lebih singkat dengan *output* lebih besar dan volume residual minimal.¹



Gambar 1. Prinsip Kerja Mesh Nebulizer

MN dapat memproduksi aerosol dengan konsisten dan efisien, dengan ukuran partikel kecil (2-6 μm untuk deposisi trakeo-bronkial dan 0,5-3 μm untuk deposisi alveolar) yang mampu mencapai paru perifer, dan dapat digunakan untuk nebulisasi obat dengan volume rendah. Beberapa MN memiliki opsi untuk merubah ukuran pori dari jaring, *output rate*, reservoir, dan rongga untuk aerosol untuk optimisasi pengantaran obat.^{1,3} Hal ini menyebabkan MN dapat mengurangi risiko *aerosol loss* pada sirkuit pernapasan (*breathing circuit*), terutama pada pasien ventilator. MN/*vibrating mesh nebulizer* (VMN) menjadi salah satu moda terapi inhalasi yang kini cukup banyak diperhatikan untuk manfaatnya dalam *setting* terapi intensif.³

MN lebih efisien dibandingkan nebulizer jet karena dapat menadministrasi dosis lebih tinggi dan sama efektif dengan nebulizer ultrasonik dalam simulasi pasien yang menggunakan ventilasi mekanik. Beberapa studi in-vitro menunjukkan bahwa

MN dapat menyebabkan deposit obat 2-3 kali lebih tinggi di paru dibandingkan nebulizer jet.^{1,4,5}

Nebulizers	Advantages	Disadvantages
Jet nebulizers with corrugated tubing	<ul style="list-style-type: none"> • Cheap • Easy to use • Effective in delivering drugs that can not be delivered with pMDIs and DPIs 	<ul style="list-style-type: none"> • Inefficient • Difficult to clean • Need compressed gas and additional tubing
Breath-actuated & Breath-enhanced jet nebulizers	<ul style="list-style-type: none"> • Drug delivery only during inhalation • Easy to use • Less medication wasted • More efficient than JNs with tubing 	<ul style="list-style-type: none"> • Need sufficient flow to trigger drug delivery • Takes longer to deliver drug • Not ventilator-enabled • More expensive
Ultrasonic nebulizers	<ul style="list-style-type: none"> • Easy to use • More efficient than jet nebulizers 	<ul style="list-style-type: none"> • Large residual volume • Inability to aerosolize viscous solutions • Degradation of heat-sensitive materials
Mesh nebulizers	<ul style="list-style-type: none"> • Fast, quiet, portable • Self-contained power source • Optimize particle size for specific drugs • More efficient than other nebulizers • Easy to use 	<ul style="list-style-type: none"> • More expensive • Cleaning can be difficult • Medication dosage must be adjusted in transition from JNs • Not compatible with viscous liquids or those that crystallize on drying

JNs: Jet nebulizers; pMDIs: pressurized metered-dose inhalers.

Tabel 1. Keuntungan dan Kekurangan Jenis-Jenis Nebulizer¹

4. Penggunaan Mesh Nebulizer pada Ventilasi Mekanik

MN atau *vibrating mesh nebulizer* (MN/VMN) sangat berguna bagi pasien intensif, misal pada pasien dengan ventilasi mekanik. MN/VMN kini merupakan moda terapi inhalasi yang banyak diminati dan banyak melalui penelitian uji klinis bersponsor di Eropa maupun Amerika Serikat. Beberapa uji berbeda telah mendemonstrasikan efektivitas MN dalam administrasi inhalasi antibiotik, vector gen, vaksin inhalasi maupun protein seperti heparin.^{3,6-10}

Moustafa, et al mendapati *length of stay* (LOS) ICU lebih pendek pada kelompok pasien asma yang membutuhkan ventilasi mekanik yang menggunakan MN dibandingkan MDI atau JN (nebulizer jet), menunjukkan efektivitas klinis MN pada pasien

ventilator.¹¹ Penggunaan MN dengan filter tambahan untuk membatasi transmisi nosokomial juga menjadi salah satu pilihan bagi pasien COVID-19 yang menggunakan ventilasi mekanik.¹²

Terapi inhalasi pada pasien dengan ventilasi mekanik dapat dipengaruhi berbagai faktor dan tantangan. Usia, jenis kelamin, area paru yang mengalami kelainan dan kelanjutan penyakit antara lain merupakan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi. Pada pasien penyakit kritis, terapi perlu dipersonalisasi dan disesuaikan dengan kondisi pasien untuk mencapai target terapeutik terkait dan menghindari efek samping. Selain itu, faktor lainnya seperti alat yang digunakan, *endotracheal tube* atau trakeostomi, setting ventilator dan *breathing circuit*.³

Berbagai formulasi obat dapat digunakan pada terapi inhalasi pasien kritis. Teknologi terapi inhalasi dan bentuk administrasi/penghantaran obat seperti nanopartikel, mikroemulsi, dan *carrier* berbasis lipid cukup banyak dikembangkan untuk terapi paru, baik untuk target jaringan paru maupun terapi sistemik.³ MN dapat mengutilisasi formulasi obat seperti liposom aerosol dan mikropartikel berbasis lipid, yang memiliki penghantaran serta profil farmakokinetik lebih baik dalam paru.³

4.1. Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*

Nebulisasi/terapi inhalasi rutin diberikan bagi pasien ARDS dengan ventilasi mekanik, terutama albuterol sulfat untuk memperbaiki *clearance* cairan, berdasarkan beberapa

studi pre-klinik. Studi klinik terkait bronkodilator pada pasien ARDS belum memperlihatkan hasil yang signifikan.^{3,13} Namun demikian diperkirakan bahwa administrasi bronkodilator disertai glukokortikoid, terutama pada awal penyakit, dapat mengurangi perkembangan kerusakan paru pada ARDS.³ Glukokortikoid inhalasi dapat menurunkan inflamasi dan meningkatkan oksigenasi pada ARDS dan ALI.³

Dalam perkembangan terapi inhalasi terkait ARDS, heparin nebulisasi dapat menenangkan inflamasi dan mengurangi kerusakan dalam model preklinik ALI.¹⁴ Selain itu, agen mukolitik antara lain N-asetilsistein dan salin hipertonic dapat menurunkan sitokin inflamasi dan menurunkan keparahan ALI.¹⁵

Beragam terapi nebulisasi dalam ARDS telah dipelajari, antara lain plasmid, surfaktan aerosol (pasien pediatri). Meski rata-rata baik ditoleransi, beberapa tidak menunjukkan manfaat yang signifikan. Kombinasi antara formulasi obat yang disesuaikan maupun perkembangan dalam teknologi alat nebulizer berpotensi memperbaikinya.¹⁶

5. Peran MESH Nebulizer Dalam Berbagai Terapi Aerosol

5.1. Antibiotik

Nebulisasi antimikroba menjadi salah satu opsi terapi dalam eradikasi kolonisasi *Pseudomonas aeruginosa* pada

pasien CF. Untuk bronkiektasis non-CF, colistin, gentamicin, tobramycin nebulisasi direkomendasikan. Pada colistin, administrasi dengan nebulisasi dapat menurunkan risiko nefrotoksisitas. Nebulisasi antimikroba dapat diberikan sebagai monoterapi maupun dengan kombinasi parenteral.³ Salah satu studi terkait infeksi MRSA pada VAP mempelajari penggunaan nebulisasi vancomycin dan vancomycin intravena pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanik. Vancomycin atau linezolid sistemik seringkali digunakan pada pasien pneumonia nosokomial akibat MRSA, namun penetrasi jaringan paru cenderung rendah dan penggunaan berkepanjangan vancomycin memiliki efek nefrotoksisitas. Vancomycin nebulisasi menunjukkan dosis terapeutik di paru yang lebih tinggi, eradikasi mikroba yang efektif dan efek samping minimal pada penelitian oleh Cho, et al.¹⁷

Dalam penelitian Fordé et al, penggunaan VMN dapat mengadministrasi antimikroba inhalasi dengan cukup efektif dan dapat membentuk aerosol yang dapat diinhalasi. VMN tidak merubah *antimicrobial peptide* (AMP) ataupun prodrug AMP, dan efektif untuk menjaga aktivitas antimikroba terhadap *P.aeruginosa*.¹⁸

5.2. Vaksin, Terapi Genetik

Vaksin aerosol berpotensi sebagai alternatif bebas jarum untuk beberapa penyakit, salah satunya vaksin campak aerosol yang sudah dikembangkan sejak 1980.³

Dalam penelitian Rajapaksa, et al, inhalasi vaksin DNA plasmid pada model preklinik binatang besar dengan alat nebulisasi SAWN (*surface acoustic wave nebulization*).¹⁹ Beberapa penelitian lainnya terkait vaksin mRNA telah ditemukan memiliki efikasi dan keamanan yang baik.³ Dalam penelitian Vencken et al, nebulisasi kompleks nanopartikel mRNA menghasilkan deposisi yang baik di bronkus dan bronkiolus sekunder, dan VMN tidak memengaruhi atau merubah komponen fisio-kimiawi dari kompleks terkait.²⁰

5.3. *Heparin, Mukolitik, Vasodilator*

Heparin, antikoagulan yang merupakan polisakarida polisulfat, memiliki aktivitas antiprotease dan anti-inflamasi. Pada studi terkait trauma inhalasi, terapi heparin nebulisasi dapat memiliki manfaat.²¹ Meta-analisis oleh Glas et al tidak menemukan bukti kuat manfaat nebulisasi heparin pada pasien ICU terintubasi.²² Sementara itu, penelitian lain terkait nebulisasi heparin dikombinasikan dengan mukolitik seperti N-asetilsistein dapat menurunkan durasi ventilasi mekanik namun tidak mempengaruhi kesintasan.²³ Kombinasi heparin dan NAC dapat memperbaiki edema jalan napas dan membersihkan debris pada pasien trauma inhalasi akibat asap.³

Treprostinil, salah satu agen vasodilator, dapat digunakan dalam kasus hipertensi arteri pulmonal yang menyebabkan konstriksi arteriol dan remodeling vaskular

pada pembuluh darah paru. VMN dapat digunakan dengan baik pada penelitian simulasi dan in vitro baik pada pasien bayi, pediatrik maupun dewasa dengan ventilasi mekanik untuk inhalasi Treprostinil dibandingkan nebulizer ultrasonik.³

5.4. *Mesenchymal Stem Cells, Protein dan Derivat*

VMN dapat menghantarkan MSC dan MSC nebulisasi tetap dapat terjaga potensi *engraftment*. Pemberian MSC dan AMP (*antimicrobial peptide*) melalui VMN tidak mengurangi efektivitas terapeutik.³ Protein lainnya seperti aerosol teroptimisasi dari IgG, IgA, IgAM dapat diberikan dengan nebulisasi VMN, interferon-gamma (INF- γ) sebagai stimulator makrofag tetap mempertahankan bioaktivitasnya setelah nebulisasi dengan VMN.²⁴ Terapi nebulisasi ini dapat bermanfaat untuk *idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF) dan PPOK, dan berpotensi lebih baik dibandingkan parenteral.³

Antibodi monoklonal yang diberikan dengan nebulisasi adalah salah satu opsi terapeutik yang dinilai potensial. Namun demikian, dibutuhkan formulasi yang spesifik dan dioptimalkan untuk jenis setiap antibodi dan alat aerosol yang digunakan. VMN adalah alat nebulisasi yang direkomendasikan untuk administrasi antibodi monoklonal karena aman, mencapai target dosis terapeutik yang baik pada paru, dan retensi yang baik.³

5.5. *Agonis Adrenergik & Muskarinik*

Terapi inhalasi adalah lini pertama untuk PPOK dan asma, terutama dengan variasi berbagai alat yang bisa digunakan baik pMDI, DPI, SMI dan nebulizer, menyesuaikan kondisi pasien dari pasien rawat jalan hingga pasien kritis.³ Terapi PPOK berdasarkan *guideline* antara lain berupa agonis β_2 kerja pendek (*short-acting β_2 agonists/SABA*), antagonis muskarinik kerja pendek (*short-acting muscarinic antagonists/SAMA*), agonis β_2 kerja panjang (*long-acting β_2 agonists/LABA*), antagonis muskarinik kerja panjang (*long-acting muscarinic antagonists/LAMA*). Berbagai penelitian untuk memastikan efikasi dan keamanan dari terapi inhalasi tersebut dengan perkembangan alat nebulizer telah dilakukan. Beberapa penelitian terkait penggunaan VMN dibandingkan JN pada PPOK mendukung preferensi penggunaan VMN.²⁴

Salah satu perkembangan agen nebulisasi pada PPOK, LAMA glycopyrrolate bromide sebagai solusio inhalasi, diadministrasikan menggunakan VMN dengan ukuran molekul 3,7 μm yang optimal untuk bronkodilatasi. Berdasarkan uji klinik fase III, glycopyrrolate dapat meningkatkan fungsi paru dengan signifikan dan memiliki keamanan yang baik pada pasien PPOK sedang hingga berat.²⁵

Dalam penelitian Galindo-Filho, et al, VMN lebih efektif dalam nebulisasi agen bronkodilator pada pasien PPOK yang menggunakan ventilasi non-invasif (NIV). Pasien stabil (N=9) yang menggunakan NIV dengan oksigen 8LPM diberikan bronkodilator dengan *radio-labeling* berupa salbutamol 2,5 mg 0,5 ml, ipratropium 0,25 ml dan volume diisi dengan *normal saline* hingga 3 cc, menggunakan VMN Aerogen atau nebulizer jet MistyNeb. Pasien dilakukan skintigrafi paru untuk menilai deposisi aerosol yang terinhalasi. Pasien dalam kelompok VMN mendapatkan inhalasi dosis obat lebih tinggi ($22,78 \pm 3,38\%$) dibandingkan JN ($12,51 \pm 6,31\%$). Seiring temuan tersebut, deposisi aerosol di paru menunjukkan dosis obat lebih tinggi dengan VMN ($12,05 \pm 2,96\%$) dibandingkan JN ($3,14 \pm 1,71\%$) ; $p=0,008$. Volume obat residual pada alat VMN lebih rendah ($3,08 \pm 1,3\%$) dibandingkan JN ($46,44 \pm 5,83\%$) ; $p=0,001$.²⁴

6. Penggunaan MESH Nebulizer dengan Beragam Perbedaan Terapi Oksigen

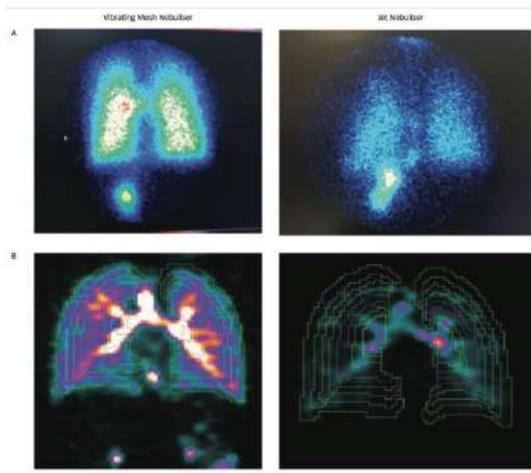
6.1. Pernapasan Spontan

Pada pasien yang mampu bernapas spontan dan tidak memerlukan ventilasi mekanik/*high-flow oxygen therapy* (HFOT/*high-flow nasal cannula* (HFNC)), VMN dapat diindikasikan untuk beberapa kondisi jika terdapat kesulitan pernapasan, misal terdapat defisit kognitif,

motorik/neuromuscular, atau ventilasi/*peak inspiratory flow rate* (PIFR) suboptimal sehingga tidak dapat menggunakan alat lainnya seperti pMDI atau DPI.^{25,26}

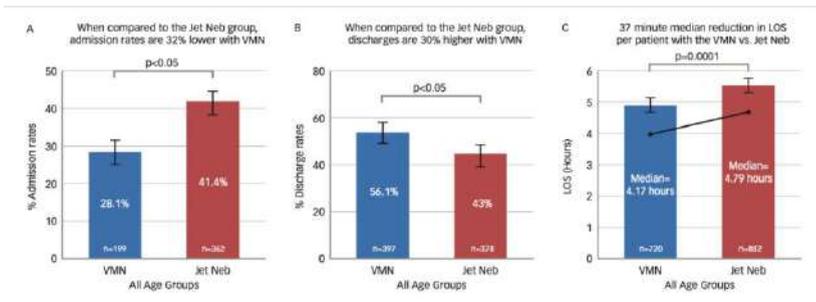
VMN dapat menghantarkan salbutamol dengan laju lebih tinggi dibandingkan JN dengan menggunakan sungkup wajah standar, memotong waktu nebulisasi lebih efektif hingga separuh, serta dosis yang dihantarkan hampir mencapai 8x dosis JN. Residu obat di alat sangat sedikit di VMN, sebesar 1% dosis, sementara pada JN terdapat residu hingga >40%.²⁶

Dalam studi skintigrafi paru dengan inhalasi aerosol menggunakan *radiolabeling*, partisipan sehat memperlihatkan deposisi paru hingga 4-6x lebih besar jika menggunakan VMN dibandingkan JN.²⁶

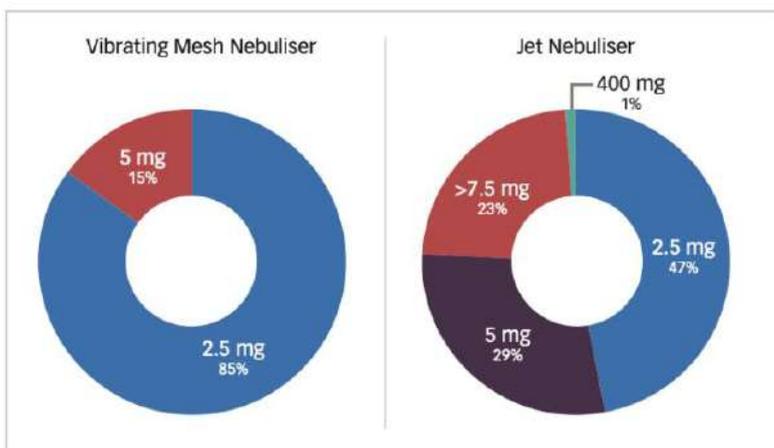


Gambar 2. Studi skintigrafi paru dengan radiolabeling aerosol menunjukkan deposisi paru lebih baik pada pengguna VMN²⁶

Pada pasien gawat darurat yang masih bernapas spontan, administrasi bronkodilator menggunakan VMN (n=879 pasien) dibandingkan JN (n=715) menunjukkan hasil yang lebih baik, antara lain pasien yang mendapatkan nebulisasi menggunakan JN memiliki kemungkinan admisi rumah sakit sebesar 1,7 kali lipat. Pasien yang menggunakan VMN didapati memiliki median *length of stay* (LOS) di unit gawat darurat hingga 13% lebih cepat, dan kelompok VMN menggunakan obat lebih sedikit (hingga 75% lebih sedikit) dibandingkan JN karena meninggalkan residu minimal.²⁶



Jet Neb = jet nebuliser; LOS = length of stay; VMN = vibrating mesh nebuliser. Reproduced with permission from Durmo et al., 2016.²⁶



Saibutamol dose was significantly lower with vibrating mesh nebuliser than jet nebuliser; $p < 0.001$. Reproduced with permission from Dunne et al., 2016.³¹

Grafik 1, 2. Perbandingan Penggunaan VMN & JN pada Pasien Gawat Darurat²⁶

6.2. Ventilasi Mekanik

Perkembangan terkini menunjukkan VMN dapat diutilisasi untuk terapi inhalasi pada pasien sakit kritis pada ventilasi mekanik, dengan tingginya penggunaan terapi aerosol pada kelompok pasien tersebut. Terapi inhalasi pada pasien kritis terintubasi dapat digunakan untuk bronkodilator, antibiotik, steroid, antikoagulan, diuretic, agen mukoaktif, prostasiklin, surfaktan.²⁶ Berdasarkan berbagai studi, Lyu, et al (2020) merekomendasikan lokasi optimal penempatan alat nebulisasi pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanik, baik nebulizer jet, VMN, maupun pMDI.²⁷

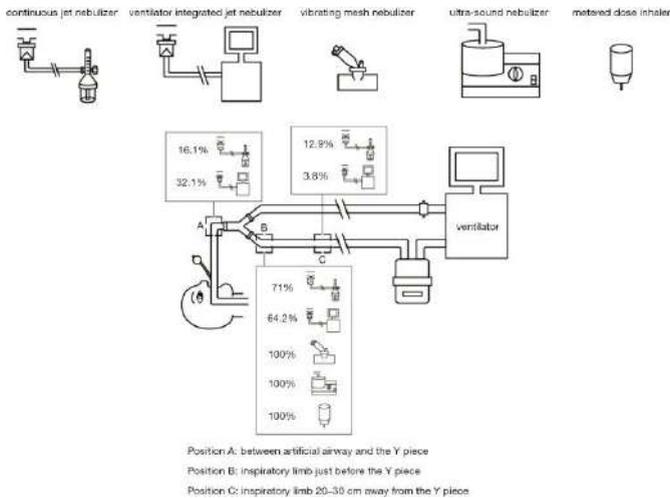
Table 1

The optimal placement of jet nebulizer, vibrating mesh nebulizer and pMDI during invasive and noninvasive ventilation

Ventilation type	Ventilator	Nebulizer type	Nebulizer optimal position
Invasive ventilation with bias flow	Dual limb ventilator	Jet neb-ventilator integrated breath synchronized	Close to Y piece in the inspiratory limb, or between Y piece and patient airway
		Jet neb-continuous	Inlet or outlet of humidifier
		Vibrating mesh nebulizer	Inlet or outlet of humidifier
		pMDI with spacer	Close to Y piece in the inspiratory limb, or between Y piece and patient airway
Noninvasive ventilation	Dual limb ventilator	Jet neb-ventilator integrated	No evidence
		Jet neb-continuous, vibrating mesh nebulizer	Between mask and Y piece
	Single limb ventilator	Jet neb-continuous, vibrating mesh nebulizer, pMDI with spacer	Between mask and fixed leak exhalation port

[Open in a separate window](#)

neb, nebulizer; pMDI, pressurized metered dose inhaler.

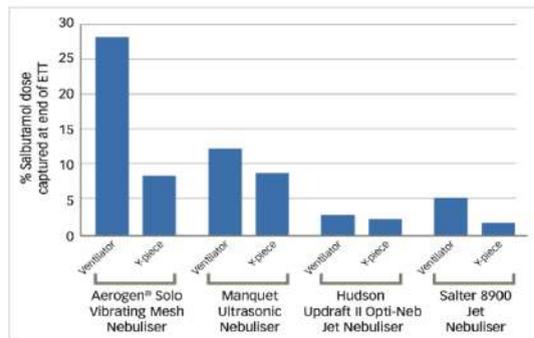


Tabel 2, Gambar 3. Rekomendasi Penempatan Alat Nebulizer Pada Sirkuit Ventilasi Mekanik

Penggunaan VMN sendiri dibandingkan berbagai modalitas alat nebulisasi telah diteliti baik dalam model *in*

vitro maupun *in vivo*. Dalam model *in vitro* oleh Sidler-Moix, et al (2015), empat jenis nebulizer berupa dua jenis nebulizer jet (JN), nebulizer ultrasonik (UN), dan VMN menunjukkan bahwa VMN dan UN lebih efisien dibandingkan JN dalam terapi inhalasi pasien ventilasi mekanik. Meskipun UN dapat menebulisasi obat lebih cepat, VMN tidak menyebabkan perubahan temperatur pada partikel obat, sehingga fraksi obat yang dapat diserap jauh lebih tinggi.²⁸

Figure 1: Comparison of salbutamol levels captured at the end of an endotracheal tube using a model ventilator circuit with four different nebuliser systems at two different positions (ventilator column or Y-piece before humidifier)



Total dose of salbutamol was 2.5 mg in each case. ETT = endotracheal tube. Modified with permission from Berlinski and Willis, 2013.³¹

Grafik 3. VMN menghantarkan obat dengan persentasi lebih tinggi dibandingkan JN dan UN, namun penempatan pada ventilator lebih baik dibandingkan penempatan pada Y-piece.²⁶

Moustafa, et al, (2017) mendapati pada pasien dewasa asma berat yang membutuhkan ventilasi mekanik, kelompok yang menggunakan VMN menunjukkan tren LOS ICU lebih pendek hingga 1,42 hari dibandingkan MDI dan 0,75 hari

dibandingkan JN, namun kedua temuan tidak signifikan secara statistik.¹¹

Perbandingan penggunaan VMN dengan *setting* ventilator berbeda-beda menunjukkan bahwa *setting volume control* (VC) memiliki hubungan dengan deposisi aerosol pada paru lebih tinggi dibandingkan *setting pressure support* dengan ventilasi spontan (15,1% vs. 10,5%; $p < 0,05$). Secara umum, deposisi aerosol dengan penggunaan VMN baik pada *setting* VC maupun PS pada ventilator lebih tinggi dari penggunaan JN pada 3%.²⁹

Beberapa studi terkait efektivitas biaya penggunaan VMN pada pasien ventilasi mekanik juga telah dilakukan di Amerika Serikat, karena tingginya biaya penggunaan pMDI. Diproyeksikan bahwa peralihan dari pMDI ke VMN dapat menghemat \$ 150.000 hingga \$ 1,7 juta per tahunnya.²⁶

Table 2: Cost effectiveness studies conducted in the United States comparing vibrating mesh nebulisers with metered dose inhalers in mechanically ventilated patients

Study reference and design	Comparison	Cost savings	Other effects
Retrospective study of patients receiving MV in one US hospital ²⁶	Cost of pMDI (1-year period) switched to VMN (Aerogen Solo; 1-year period) for bronchodilator administration in patients receiving MV over 2 consecutive years	Net cost savings of \$208,828 with VMN	Patients were considered to respond more favourably with a VMN, but had more medication side effects, possibly due to greater exposure to medication
Retrospective study in one US hospital (1,242 beds) using EHR data ²⁶	Financial impact of MDI conversion to VMN (Aerogen Solo) for bronchodilator administration in patients receiving MV during 3-month periods before and after switching	Extrapolated total cost saving of \$146,806 in the first year and \$257,963 in subsequent years with VMN	No difference in end-user satisfaction, ventilator days, length of stay or rates of ventilator-acquired pneumonia
Survey of 13 high-utilisation US hospitals ²⁶	Cost savings on switching from pMDIs to VMN (Aerogen Solo) for delivery of bronchodilator drugs to patients in acute care receiving MV over a 6-month period	Pharmacy savings of \$226,000 (3.4% of total drug costs) with VMNs	Among respiratory therapists, 69% were very satisfied with the VMN, 83% chose VMN over JNs or pMDIs as the best aerosol delivery method
Survey of a US hospital (part of a 105 hospital system) ²⁶	Financial impact of transition from MDI to VMNs (Aerogen) in patients receiving MV (1 year receiving each type)	Saving per patient after transition to VMNs of \$145. Potential system-wide annual cost savings of \$1,740,000	Respiratory staff satisfaction; process changes can be implemented at other hospitals, initiated by the multidisciplinary team; no additional pressure in circuit; ventilator checks can be performed during administration

EHR = electronic health records; JN = jet nebuliser; MV = mechanical ventilation; pMDI = pressurised metered dose inhaler; VMN = vibrating mesh nebuliser.

Tabel 3. Perbandingan Studi terkait Cost-Effectiveness Penggunaan VMN pada Ventilasi Mekanik²⁶

Penggunaan VMN terkait terapi antibiotik inhalasi didapatkan tidak inferior terhadap antibiotik parenteral (intravena) β -laktam, aminoglikosida dan kuinolon. Dalam penelitian 165 pasien dengan VAP, tingkat kesembuhan infeksi *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* sensitif antibiotik mencapai 66% dan 67% pada bakteri resisten obat (*multidrug resistant*).³⁰ Penelitian lain terkait efikasi penggunaan kolistin aerosol menunjukkan tingkat kesembuhan infeksi *P. aeruginosa* dan *A. baumannii* 67,1%, dibandingkan 72% pada penggunaan kolistin intravena, dengan keuntungan insidensi gangguan ginjal akut (AKI) lebih rendah ($p=0,004$), eradikasi bakteri lebih cepat ($p=0,023$), dan penyapihan (*weaning*) ventilator lebih cepat dengan tambahan 5 hari bebas-ventilator.^{26,31}

Dalam penelitian Galindo-Filho, et al (2019), penggunaan VMN lebih efektif dibandingkan JN untuk nebulisasi bronkodilator pada pasien PPOK yang menggunakan ventilasi non-invasif (NIV).²⁴

6.3. HFNC

Beberapa studi permulaan dengan model *in vitro* mempelajari potensi VMN pada pasien yang mendapatkan *high-flow oxygen therapy* (HFOT) dengan HFNC. Salah satu studi *in vitro* menunjukkan bahwa obat dapat dihantarkan lebih baik pada *flow* lebih rendah (30 L/menit dibandingkan

dengan 45 L/min atau 60 L/min) baik dengan VMN maupun JN. Meski VMN menunjukkan efisiensi lebih tinggi dibandingkan JN, HFNC menjadi moda oksigenasi dimana nebulisasi obat yang dicapai jauh lebih rendah dibandingkan metode ventilasi lainnya. Dalam suatu studi skintigrafi paru, menggunakan *flow* 30 L/min, deposisi paru pada nebulisasi menggunakan VMN adalah 3,6% total obat dan dengan JN 1%; sementara itu, terdapat deposisi residu yang substansial pada sirkuit pernapasan, ruang *humidifier* pada HFNC, dan kanula, mencapai 58,2% pada VMN dan 19,2% pada JN, serta di kavum nasal (17,6% vs. 8,6%).²⁶

7. Kesimpulan

Mesh nebulizer atau *vibrating mesh nebulizer* (VMN) menunjukkan potensi untuk efisiensi yang lebih baik dan efikasi non-superior dibandingkan alat nebulizer lain, terutama dalam penghantaran obat ke paru dibandingkan JN, pMDI maupun UN dalam berbagai *setting* ventilasi.^{3,26} Keuntungan VMN berupa bentuknya yang portabel, kemampuan membentuk aerosol dalam ukuran kecil yang mencapai saluran napas ukuran kecil. Dalam berbagai studi baik *in vitro* maupun *in vivo* penggunaan VMN dapat memiliki efisiensi hingga tiga kali lipat dari JN, menyisakan residu rendah pada alat. VMN juga dapat berfungsi untuk berbagai terapi aerosol dengan ukuran partikel bervariasi, dapat digunakan untuk nebulisasi protein. Pada pasien yang

menggunakan ventilator, penggunaan VMN dapat menghemat biaya secara umum karena efisiensi penggunaan dan nebulisasi obat, serta beberapa studi menunjukkan penurunan LOS penggunaan ventilator maupun perawatan ICU. Namun demikian, studi terkait penggunaan VMN banyak terbatas pada studi model/*in vitro* atau studi *in vivo* dengan sampel yang terbatas, sehingga dibutuhkan studi klinis terkontrol yang baik untuk menunjukkan potensi VMN untuk luaran yang lebih baik pada pasien terapi inhalasi.²⁶

Referensi

1. Ari A. Jet, Ultrasonic, and mesh nebulizers: An evaluation of nebulizers for better clinical outcomes. *Eurasian Journal of Pulmonology*. 2014;16(1):1–7.
2. Soyer Ö, Kahveci M, Büyüktiryaki B, Arık Yılmaz E, Karaatmaca B, Esenboğa S, Gür Çetinkaya P, Şahiner ÜM, Şekerel BE. Mesh nebulizer is as effective as jet nebulizer in clinical practice of acute asthma in children. *Turk J Med Sci*. 2019 Aug 8;49(4):1008-1013. doi: 10.3906/sag-1812-133.
3. McCarthy SD, González HE, Higgins BD. Future trends in nebulized therapies for pulmonary disease. *Journal of Personalized Medicine*. 2020;10(2):37.
4. Ari A, Atalay OT, Harwood R, Sheard MM, Aljamhan EA, Fink JB. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung

- models during mechanical ventilation. *Respir Care* 2010; 55: 845-51.
5. Vecellio L, De Gersem R, Le Guellec S, Reychler G, Pitance L, Le Pennec D, Diot P, Chantrel G, Bonfils P, Jamar F. Deposition of aerosols delivered by nasal route with jet and mesh nebulizers. *Int J Pharm* 2011; 407: 87-94
 6. Liu C-Y, Ko H-K, Fink J, Wan G-H, Huang C-C, Chen Y-C, et al. Size distribution of colistin delivery by different type nebulizers and concentrations during mechanical ventilation. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):459.
 7. MacLoughlin RJ, Higgins BD, Devaney J, O'Toole D, Laffey JG, O'Brien T. Aerosol-mediated delivery of AAV2/6-ikb α attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *Human Gene Therapy*. 2015;26(1):36–46.
 8. de Swart RL, de Vries RD, Rennick LJ, van Amerongen G, McQuaid S, Verburgh RJ, et al. Needle-free delivery of measles virus vaccine to the lower respiratory tract of non-human primates elicits optimal immunity and protection. *npj Vaccines*. 2017;2(1).
 9. Forde É, Kelly G, Sweeney L, Fitzgerald-Hughes D, MacLoughlin R, Devocelle M. Vibrating mesh nebulisation of Pro-Antimicrobial peptides for use in cystic fibrosis. *Pharmaceutics*. 2019;11(5):239.

10. Dixon B, Santamaria JD, Campbell DJ. A phase 1 trial of nebulised heparin in acute lung injury. *Critical Care*. 2008;12(3).
11. Moustafa IOF, ElHansy MHE, Al Hallag M, Fink JB, Dailey P, Rabea H, et al. Clinical outcome associated with the use of different inhalation method with and without humidification in asthmatic mechanically ventilated patients. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;45:40–6.
12. Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic Society. Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020, 17, E020. [CrossRef]
13. Perkins GD, Gates S, Park D, Gao F, Knox C, Holloway B, et al. The beta agonist lung injury trial prevention. A randomized controlled trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(6):674–83.
14. Chimenti L, Camprubí-Rimblas M, Guillamat-Prats R, Gomez M, Tijero J, Blanch L, et al. Nebulized heparin attenuates pulmonary coagulopathy and inflammation through alveolar macrophages in a rat model of acute lung injury. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017;117(11):2125–34.
15. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(9).

16. Sun Y, Yang R, Zhong J-gen, Fang F, Jiang J-jin, Liu M-yao, et al. Aerosolised surfactant generated by a novel noninvasive apparatus reduced acute lung injury in rats. *Critical Care*. 2009;13(2).
17. Cho JY, Kim H-S, Yang H-J, Lee YJ, Park JS, Yoon HI, et al. Pilot study of aerosolised plus intravenous vancomycin in mechanically ventilated patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(2):476.
18. Forde É, Kelly G, Sweeney L, Fitzgerald-Hughes D, MacLoughlin R, Devocelle M. Vibrating mesh nebulisation of Pro-Antimicrobial peptides for use in cystic fibrosis. *Pharmaceutics*. 2019;11(5):239.
19. Rajapaksa AE, Ho JJ, Qi A, Bischof R, Nguyen T-H, Tate M, et al. Effective pulmonary delivery of an aerosolized plasmid DNA vaccine via surface acoustic wave nebulization. *Respiratory Research*. 2014;15(1).
20. Vencken S, Foged C, Ramsey JM, Sweeney L, Cryan S-A, MacLoughlin RJ, et al. Nebulised lipid–polymer hybrid nanoparticles for the delivery of a therapeutic anti-inflammatory microrna to bronchial epithelial cells. *ERJ Open Research*. 2019;5(2):00161–2018.
21. Miller AC, Rivero A, Ziad S, Smith DJ, Elamin EM. Influence of nebulized unfractionated heparin and N-acetylcysteine in

- acute lung injury after smoke inhalation injury. *Journal of Burn Care & Research*. 2009;30(2):249–56.
22. Glas GJ, Serpa Neto A, Horn J, Cochran A, Dixon B, Elamin EM, et al. Nebulized heparin for patients under mechanical ventilation: An individual patient data meta-analysis. *Annals of Intensive Care*. 2016;6(1).
 23. McGinn KA, Weigartz K, Lintner A, Scalese MJ, Kahn SA. Nebulized heparin with n-acetylcysteine and albuterol reduces duration of mechanical ventilation in patients with inhalation injury. *Journal of Pharmacy Practice*. 2017;32(2):163–6.
 24. Galindo-Filho VC, Alcoforado L, Rattes C, Paiva DN, Brandão SC, Fink JB, et al. A mesh nebulizer is more effective than jet nebulizer to nebulize bronchodilators during non-invasive ventilation of subjects with COPD: A randomized controlled trial with radiolabeled aerosols. *Respiratory Medicine*. 2019;153:60–7.
 25. Barjaktarevic IZ, Milstone AP. Nebulized Therapies in COPD: Past, Present, and the Future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Jul 12;15:1665-1677.
 26. Ehrmann S. Vibrating mesh nebulisers – can greater drug delivery to the airways and lungs improve respiratory outcomes? *European Respiratory & Pulmonary Diseases*. 2018;4(1):33.

27. Lyu S, Li J, Yang L, Du X, Liu X, Chuan L, Jing G, Wang Z, Shu W, Ye C, Dong Q, Duan J, Fink JB, Gao Z, Liang Z. The utilization of aerosol therapy in mechanical ventilation patients: a prospective multicenter observational cohort study and a review of the current evidence. *Ann Transl Med.* 2020 Sep;8(17):1071.
28. Sidler-Moix AL, Di Paolo ER, Dolci U, et al. Physicochemical aspects and efficiency of albuterol nebulization: comparison of three aerosol types in an in vitro pediatric model. *Respir Care.* 2015;60:38–46.
29. Dugernier J, Reychler G, Wittebole X, et al. Aerosol delivery with two ventilation modes during mechanical ventilation: a randomized study. *Ann Intensive Care.* 2016;6:73.
30. Lu Q, Luo R, Bodin L, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology.* 2012;117:1335–47
31. Abdellatif S, Trifi A, Daly F, et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. *Ann Intensive Care.* 2016;6:26.

DIAGNOSIS DAN TATALAKSANA GANGGUAN ASAM BASA

Pringgodigdo Nugroho

Divisi Ginjal Hipertensi – KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-Rumah Sakit Dr. Cipto
Mangunkusumo

PENDAHULUAN

Nilai normal pH intraseluler adalah 7,0-7,30 sedangkan pH darah arteri normal adalah 7,35-7,45. pH darah arteri dijaga dalam kisaran yang sempit oleh regulasi ginjal dan pernapasan serta beberapa *buffer* intraseluler dan ekstraseluler. Analisis Gas Darah (AGD) diperlukan untuk memastikan diagnosis gangguan asam basa.

Gangguan asam basa yang paling umum secara klinis adalah gangguan asam basa sederhana, yaitu asidosis metabolik simpel, alkalosis metabolik simpel, asidosis respiratorik simpel atau alkalosis respiratorik simpel.¹

Definisi asidosis metabolik saat ini berdasarkan pada salah satu kriteria berikut: 1) pH rendah dan HCO_3^- rendah, 2) peningkatan serum anion gap, koreksi albumin, atau 3) penurunan kandungan bikarbonat.² Alkalosis metabolik adalah gangguan asam basa primer yang meningkatkan konsentrasi bikarbonat serum [HCO_3^-] (1), menyebabkan darah arteri [H^+] menjadi turun, yaitu, pH darah arteri meningkat ke kisaran basa

(> 7.45). Alkalosis metabolik adalah gangguan yang sangat umum, terutama di ICU.³

Asidosis respiratorik ditandai peningkatan tekanan CO₂ dalam cairan tubuh. Peningkatan tekanan parsial CO₂ arteri (PaCO₂ > 45 mmHg) terjadi akibat hipoventilasi alveolar (hiperkapnia primer).⁴

Alkalosis respiratorik terjadi akibat penurunan tekanan arteri CO₂ (PaCO₂ < 35 mmHg). Hal ini adalah hasil dari hiperventilasi alveolar relatif terhadap produksi CO₂ (hipokapnia primer).⁵

DIAGNOSIS GANGGUAN ASAM BASA

A. Asidosis Metabolik

Gangguan asam basa dapat didiagnosis dan dikarakterisasi menggunakan pendekatan sistematis sebagai berikut:

1. pH arteri

Terdapat perbedaan antara asidosis dan asidemia. Asidemia mengacu pada nilai laboratorium pH abnormal, sedangkan asidosis mengacu pada proses yang menyebabkan nilai abnormal. Dengan kata lain, asidemia mengacu pada pH rendah atau konsentrasi tinggi H⁺ bebas dalam plasma. Asidosis adalah proses bertambahnya H⁺ atau kehilangan HCO₃⁻ dari tubuh. Seorang pasien mungkin memiliki gangguan asam basa yang signifikan bahkan jika pH normal. Oleh karena itu, walaupun pH pasien normal, klinisi tetap harus

memverifikasi apakah tekanan parsial karbon dioksida ($p\text{CO}_2$), tingkat bikarbonat, dan anion gap juga normal. Jika tidak, pasien mungkin memiliki gangguan asam basa campuran seperti asidosis respiratorik yang tumpang tindih dengan asidosis metabolik. Pasien juga dapat mengalami asidosis dengan konsentrasi HCO_3^- yang mendekati normal jika volume cairan ekstraseluler sangat berkontraksi.⁶

B. Gangguan Asam Basa Primer dan Adaptasi

Asidosis dapat berupa metabolik (perubahan primer pada bikarbonat plasma), respiratorik (perubahan primer pada $p\text{CO}_2$) atau keduanya. Pada asidosis metabolik akut primer tanpa adanya masalah ventilasi terkait, diharapkan penurunan $p\text{CO}_2$ arteri 1,2 mmHg dari 40 untuk setiap 1 mmol/l penurunan pHCO_3 dari 24 mmol/l. Jika $p\text{CO}_2$ arteri jauh lebih tinggi dari yang diharapkan, terjadi campuran atau bersamaan dengan ventilasi asidosis respiratorik. Sebaliknya, jika $p\text{CO}_2$ arteri jauh lebih rendah dari yang diharapkan, alkalosis respiratorik juga terjadi bersamaan.⁷

C. Anion Gap (AG)

Langkah ketiga dalam pendekatan ini adalah membedakan antara asidosis metabolik AG tinggi dengan AG normal atau asidosis metabolik hiperkloremik dengan menghitung AG plasma (lihat persamaan).⁸ Kisaran normal untuk AG plasma adalah 7-13 mEq/L. Penggolongan

berdasarkan AG dapat membantu menentukan penyebab dari asidosis metabolic.

$$\text{Anion gap plasma} = \text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$$

D. OSMOLAL GAP

Intoksikasi dengan etanol atau alkohol akan meningkatkan osmolalitas serum. Ketika terjadi peningkatan osmolal gap (lihat persamaan), harus dicurigai bahwa pasien mengonsumsi alkohol, bahkan jika hal itu disangkal oleh pasien.⁹

$$\text{Calcutated Posm} = 2 \times \text{P}_{\text{Na}} + \text{BUN mg/dl} / 2,8 + \text{glucose} \\ (\text{mg/dl}) / 18$$

$$\text{Osmolal gap} = \text{Measured osmolality} - \text{Calculated} \\ \text{osmolality}$$

E. Delta Anion Gap / Delta Konsentrasi Rasio Bikarbonat Plasma

Penentuan hubungan kuantitatif antara penurunan bikarbonat plasma dan peningkatan anion gap plasma dapat lebih membantu dalam proses diagnosis dan dapat berguna untuk mendeteksi gangguan asam basa campuran.¹⁰ Namun, diperlukan penyesuaian dengan perubahan volume cairan ekstraseluler (konsentrasi HCO_3^- vs kandungan HCO_3^-).

F. Alkalosis Metabolik

Alkalosis metabolik ditandai dengan HCO_3^- serum yang tinggi. Anamnesis dapat mengidentifikasi penyebab potensial alkalosis metabolik seperti muntah, penggunaan diuretik, asupan licorice, kistik fibrosis, sumber eksogen HCO_3^- , atau aldosteronisme primer. Pemeriksaan fisik membantu dalam mengevaluasi status volume cairan ekstraseluler.¹¹

Klinisi membuat diagnosis alkalosis metabolik sesuai kondisi klinis (seperti muntah, nasogastrik suction, aldosteronisme primer) berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan profil kimia dasar. Profil kimia dasar diperlukan untuk diagnosis alkalosis metabolik. Pengukuran elektrolit lain (selain HCO_3^- serum) sangat penting, termasuk Na^+ , K^+ , Cl^- , dan Mg^{2+} . Ureum dan kreatinin membantu dalam mengevaluasi fungsi ginjal. UCl^- meningkat (≥ 20 mmol/l) dalam kasus ekspansi volume cairan ekstraseluler dan rendah (< 20 mmol/l) dalam kasus kontraksi volume cairan ekstraseluler. Pasien yang diduga memiliki aldosteronisme primer memerlukan pemeriksaan lebih lanjut. Penggunaan diuretik juga merupakan penyebab penting alkalosis metabolik. Tingkat UNa^+ dan UCl^- yang bervariasi dan paralel meningkatkan kemungkinan adanya penyalahgunaan diuretik.¹¹

G. Asidosis Respiratorik

Diagnosis asidosis respiratorik dibuat setelah mendapatkan hasil AGD. Pada asidosis respiratorik $\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg, panel elektrolit termasuk kalsium, fosfat dan magnesium perlu diperiksa. Tes fungsi ginjal dan hitung darah lengkap juga dilakukan. Pengetahuan tentang HCO_3^- memungkinkan perhitungan kompensasi metabolik.⁴ Anamnesis dan pemeriksaan fisik sangat penting. Obat-obatan juga dapat memberikan petunjuk penting untuk diagnosis. Biasanya pasien juga memerlukan rontgen toraks. Pemeriksaan paru lebih lanjut seperti studi fungsi paru dan *computed tomography* (CT) toraks ditentukan berdasarkan kasus per kasus.

H. Alkalosis Respiratorik

Seperti halnya pada asidosis respiratorik, anamnesis dan pemeriksaan fisik sangat penting dalam menentukan diagnosis alkalosis respiratorik. Takipnea diamati pada beberapa pasien dengan alkalosis respiratorik. Diagnosis alkalosis respiratorik dibuat setelah mendapatkan AGD, jika tidak, HCO_3^- yang rendah dapat secara keliru dikaitkan dengan asidosis metabolik.¹² Pada alkalosis respiratorik, $\text{PaCO}_2 < 35$ mm Hg, hitung darah lengkap, urea, kreatinin dan panel elektrolit termasuk kalsium, magnesium dan fosfat diperlukan. Alkalosis respiratorik meningkatkan porsi protein

terikat kalsium, sehingga mengurangi kalsium terionisasi.¹³ Alkalosis respiratorik menggeser Na^+ , K^+ dan fosfat secara intraseluler.^{14,15} Pasien biasanya mengalami hipokalemia dan hiperkloremia. Tes diagnostik lainnya dilakukan tergantung pada kondisi yang mendasarinya.

TATALAKSANA GANGGUAN ASAM BASA

A. Asidosis Metabolik

Pengobatan asidosis metabolik dengan alkali harus dilakukan untuk asidemia berat kecuali bila pasien tidak memiliki " HCO_3^- potensial" dalam plasma. $[\text{HCO}_3^-]$ potensial dapat diperkirakan dari kenaikan (Δ) pada AG ($\Delta\text{AG} = \text{AG pasien} - 10$). Harus ditentukan apakah anion asam dalam plasma dapat dimetabolisme (yaitu, β -hidroksibutirat, asetoasetat, dan laktat) atau tidak dapat dimetabolisme (anion yang terakumulasi pada gagal ginjal kronik dan setelah konsumsi toksin). Anion asam dalam plasma yang tidak dapat dimetabolisme membutuhkan pengembalian fungsi ginjal untuk mengisi defisit $[\text{HCO}_3^-]$, suatu proses yang lambat dan seringkali tidak dapat diprediksi. Akibatnya, pasien dengan asidosis AG normal (asidosis hiperkloremik), AG sedikit meningkat (campuran hiperkloremik dan asidosis AG), atau AG yang disebabkan oleh anion yang tidak dapat dimetabolisme dalam menghadapi gagal ginjal harus menerima terapi alkali, baik secara oral (NaHCO_3 atau

larutan Shohl) atau intravena (NaHCO_3), dalam jumlah yang diperlukan untuk perlahan-lahan meningkatkan $[\text{HCO}_3^-]$ plasma pada kisaran 20-22 mmol/L.¹

Bagaimanapun terdapat kontroversi berkaitan dengan penggunaan alkali pada pasien dengan asidosis AG murni karena akumulasi anion asam organik yang dapat dimetabolisme (keto asidosis atau asidosis laktat). Secara umum, asidosis berat ($\text{pH} < 7,10$) memerlukan pemberian intravena 50-100 meq NaHCO_3 selama 30-45 menit selama 1-2 jam awal terapi. Pemberian alkali dalam jumlah sedikit dalam situasi ini tampaknya cukup aman, tetapi penting untuk memantau elektrolit plasma selama terapi, karena $[\text{K}^+]$ dapat menurun seiring dengan kenaikan pH. Tujuannya adalah untuk meningkatkan $[\text{HCO}_3^-]$ menjadi 10 meq/L dan pH menjadi 7.20, bukan untuk meningkatkan nilai ini menjadi normal.¹

B. Alkalosis Metabolik

Pada pasien dengan alkalosis metabolik yang berhubungan dengan kontraksi volume (alkalosis metabolik sensitif Cl^-), sangat penting untuk memberikan saline isotonik (0,9 NaCl) dan kalium klorida secara oral, intravena, atau keduanya.¹⁶ Strategi ini akan menyebabkan diuresis NaHCO_3 dan pemulihan keseimbangan asam basa. Mg^{2+} harus diganti pada pasien dengan hipomagnesemia karena hipomagnesemia dapat menyebabkan hipokalemia.¹⁶

Diuretik harus dihentikan jika memungkinkan; jika tidak, dosis diuretik harus dikurangi. Pada beberapa pasien dengan gagal jantung atau sirosis hati, penghentian diuretik bukanlah pilihan. Dalam kasus tersebut, penambahan diuretik hemat K^+ , seperti spironolakton, eplerenon, amiloride, atau triamterene, dapat membantu karena mengurangi hipokalemia dan hipomagnesemia. Asetazolamid adalah bikarbonaturik, namun sangat kaliuretik sehingga memerlukan pemantauan dan penggantian K^+ yang agresif.¹⁷ Obat ini dapat diberikan secara oral (PO) atau intravena (IV) dengan dosis 250-500 mg, dua hingga tiga kali sehari.

Pasien dengan alkalosis metabolik dengan ekspansi volume cairan ekstraseluler (alkalosis metabolik resisten Cl^-) K^+ juga harus diganti. Etiologi yang mendasari, seperti adenoma adrenal, harus menjadi fokus utama pengobatan. Pasien dengan hiperplasia adrenal bilateral diobati dengan penyekat aldosteron seperti spironolakton atau eplerenon. Diet rendah Na^+ sangat membantu pada pasien dengan hiperaldosteronisme karena mengurangi Na^+ di tubulus distal. Dialisis peritoneal atau hemodialisis (dengan HCO_3^- yang rendah dalam dialisat {30-32 mmol/l}) sangat membantu dalam mengoreksi alkalosis metabolik pada pasien dengan penyakit ginjal kronik lanjut atau yang sudah menjalani dialisis.¹⁸ Terapi pengganti ginjal berkelanjutan

sangat membantu dalam pengelolaan alkalosis metabolik berat karena kemampuan untuk memodifikasi elektrolit dalam larutan pengganti dan dialisis.¹⁹ Paparan yang lama terhadap dialisis HCO_3^- tinggi yang tidak tepat dikaitkan dengan peningkatan mortalitas akibat alkalosis metabolik pasca-dialisis.²⁰ Saat ini, HCO_3^- dalam dialisis dijaga sekitar 35 mmol/l.²¹

Etiologi alkalosis metabolik harus ditangani. Pasien dengan muntah harus diobati secara simtomatis dan penyebab muntah harus dicari. Penggunaan penghambat pompa proton atau penghambat H_2 dapat membantu pada pasien dengan kehilangan cairan lambung.²² Sumber alkali eksogen sebagai penyebab harus diidentifikasi. Pasien harus diinstruksikan untuk menghindari asupan yang mengandung akar manis (*licorice*) atau produk tembakau yang mengandung *licorice*. Pasien dengan Sindrom Bartter harus diobati dengan diuretik hemat K^+ , seperti spironolakton dan amilorida, dan obat antiinflamasi nonsteroid karena efek penghambatan prostaglandinnya.²³

C. Asidosis Respiratorik

Pengobatan utama adalah mengatasi penyebab asidosis respiratorik yang mendasari. Sangat penting untuk mengetahui bahwa asidosis respiratorik berhubungan dengan hipoksemia dan memerlukan pemberian O_2 .²⁴ Asidosis respiratorik akut dan berat memerlukan tindakan

segera karena dapat mengancam nyawa. Beberapa pasien memerlukan intubasi endotrakeal dan ventilasi mekanik untuk mengoreksi asidemia dan hipoksemia. Hiperkapnia pada pasien PPOK tidak boleh dikoreksi secara agresif. Pemberian O₂ dilakukan dengan hati-hati untuk menghindari perburukan hiperkapnia akibat depresi pernafasan. Koreksi yang cepat dan agresif dapat menyebabkan kejang, aritmia jantung, dan penurunan perfusi serebral. Beberapa pasien dapat mengalami koma hiperkapnia. Tujuan pengobatan adalah menurunkan PaCO₂ ke tingkat dasar. Beberapa pasien sakit kritis memiliki campuran. asidosis metabolik dan asidosis respiratorik yang mungkin memerlukan infus natrium bikarbonat (NaHCO₃).⁴ Pemantauan AGD dan elektrolit yang sering diperlukan dalam kondisi ini. Pada pasien ini, Kalium (K⁺) harus dikoreksi dengan kalium klorida (KCl), sedangkan diuretik dan kortikosteroid harus dikurangi atau dihentikan.²⁵

Pasien dengan asidosis respiratorik kronis ditangani dengan pemberian oksigen, bronkodilator, kortikosteroid inhalasi dan sistemik, dan berhenti merokok.⁴ Konsultasi dengan spesialis paru sering diperlukan. Untuk menghindari alkalosis metabolik pasca hiperkapnia, pasien harus memiliki klorida (Cl⁻) dan K⁺ yang memadai untuk memungkinkan ekskresi HCO₃⁻ oleh ginjal (yang telah meningkat karena kompensasi metabolik untuk asidosis respiratorik). Beberapa

klinisi menggunakan asetazolamid pada pasien dengan alkalosis metabolik pasca hiperkapnia. Asetazolamid adalah bikarbonaturik dan kaliuretik yang membutuhkan pemantauan K^+ yang sering dan penggantian yang agresif. Asetazolamid dapat diberikan secara oral atau intravena.²⁶

D. Alkalosis Respiratorik

Tatalaksana utama adalah mengatasi penyebab alkalosis respiratorik. Hipokapnia berat tidak boleh dikoreksi dengan cepat karena koreksi yang cepat akan menyebabkan vasodilatasi dan kemungkinan cedera reperfusi pada paru dan otak.⁵ Pasien dengan kecemasan yang diinduksi hiperventilasi (sindrom hiperventilasi) harus diinstruksikan untuk bernapas dalam kantong kertas untuk meningkatkan $PaCO_2$.¹² Pasien yang mengalami hipoksemia memerlukan pemberian oksigen. Pasien dengan ventilasi mekanik mendapat manfaat dari penyesuaian tertentu seperti menambahkan sedasi, agen paralitik, atau mengubah mode ventilasi.¹²

KESIMPULAN

Keseimbangan asam basa dijaga dalam kisaran yang sempit oleh regulasi ginjal dan pernapasan serta beberapa *buffer* intraseluler dan ekstraseluler. AGD diperlukan untuk memastikan diagnosis gangguan asam basa. Pendekatan dalam diagnosis setiap jenis gangguan asam-basa berbeda-beda, oleh karena itu diperlukan pemeriksaan yang menyeluruh meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang sesuai. Tatalaksana setiap jenis gangguan asam-basa juga berbeda-beda, sehingga penting bagi klinisi untuk memberikan tatalaksana yang tepat sesuai etiologi yang mendasari gangguan asam-basa harus ditangani.

Referensi

1. Jameson J, Loscalzo J. Harrison's Nephrology and Acid-Base Disorders, 2e. McGraw-Hill Education; 2013.
2. Halperin ML, Kamel KS. Some observations on the clinical approach to metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(6):894–897.
3. Mæhle K, Haug B, Flaatten H, Nielsen EW. Metabolic alkalosis is the most common acid–base disorder in ICU patients. *Critical Care.* 2014 Apr;18(2):1-2.

4. Hamm LL, DuBose TD. Disorders of acid-base balance. Brenner & Rector's The Kidney. Philadelphia: Elsevier Inc. 2020:496-536.
5. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. New England Journal of Medicine. 2002 Jul 4;347(1):43-53.
6. Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB. Acid base. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology: a problem based approach. 4th ed. Philadelphia,PA: Saunders; 2010:3–222.
7. Adroque HJ, Madias NE. Secondary responses to altered acid-base status: the rules of engagement. J Am Soc Nephrol. 2010;21(6):920–923.
8. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2(1):162–174.
9. Kraut JA, Xing SX. Approach to the evaluation of a patient with an increased serum osmolal gap and high-anion-gap metabolic acidosis. Am J Kidney Dis. 2011;58(3):480–484.
10. Rastegar A. Use of the DeltaAG/DeltaHCO₃⁻ ratio in the diagnosis of mixed acid-base disorders. J Am Soc Nephrol. 2007;18(9):2429–2431.
11. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al.: The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 May 1;101(5):1889-916.

12. Madias NE, Adrogué HJ. Respiratory alkalosis. *Acid-Base and Electrolyte Disorders: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: Saunders. 2002:147-64.
13. Tinawi M. Disorders of calcium metabolism: hypocalcemia and hypercalcemia. *Cureus*. 2021 Jan 1;13(1).
14. Foster GT, Vaziri ND, Sassoon CS. Respiratory alkalosis. *Respiratory Care*. 2001 Apr 1;46(4):384-91.
15. Tinawi M. Diagnosis and Management of Hyperkalemia. *Archives of Clinical and Biomedical Research*. 2020;4(3):153-68.
16. Tinawi M. Hypokalemia: a practical approach to diagnosis and treatment. *Archives of Clinical and Biomedical Research*. 2020;4(2):48-66.
17. Ellison DH. Clinical pharmacology in diuretic use. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019 Aug 7;14(8):1248-57.
18. Abramowitz MK. Bicarbonate balance and prescription in ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Mar 1;28(3):726-34.
19. Segal A, Gennari FJ. Metabolic alkalosis. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson R (ed): Elsevier Inc, Philadelphia, PA. 2018 Jun 26:160-9.
20. Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM, Morgenstern H, Zhang J, Sen A, İkizler TA, Rayner H, Fissell RB, Vanholder R, Tomo T. Association of dialysate bicarbonate concentration with

- mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases*. 2013 Oct 1;62(4):738-46.
21. Brimiouille SE, Berré J, Dufaye P, Vincent JL, Degaute JP, Kahn RJ. Hydrochloric acid infusion for treatment of metabolic alkalosis associated with respiratory acidosis. *Critical care medicine*. 1989 Mar 1;17(3):232-6.
 22. Eiro M, Katoh T, Watanabe T: Use of a proton-pump inhibitor for metabolic disturbances associated with anorexia nervosa. *N Engl J Med*. 2002;347:373-374.
 23. Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *Pediatric Clinics*. 2019 Feb 1;66(1):121-34.
 24. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid–base disorders. *New England Journal of Medicine*. 1998 Jan 1;338(1):26-34.
 25. Brijker F, Heijdra YF, van den Elshout FJ, Folgering HT. Discontinuation of furosemide decreases PaCO₂ in patients with COPD. *Chest*. 2002 Feb 1;121(2):377-82.
 26. Faisy C, Meziani F, Planquette B, Clavel M, Gacouin A, Bornstain C, Schneider F, Duguet A, Gibot S, Lerolle N, Ricard JD. Effect of acetazolamide vs placebo on duration of invasive mechanical ventilation among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Jama*. 2016 Feb 2;315(5):480-8.

HOW TO SCREEN AND DIAGNOSE DIABETIC FOOT IN CLINICAL PRACTICE

Em Yunir

Divisi Metabolik Endokrin
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI-RSCM

Studi Global Burden of Disease 2016 menemukan angka estimasi sebesar 1,8% dari populasi global mengalami komplikasi ekstremitas bawah terkait diabetes. Komplikasi tersebut juga merupakan penyebab 2,1% (16,8 juta) dari angka disabilitas yang disebut YLD (*Years Lives with Disability*) global. Kejadian komplikasi yang terjadi di antaranya adalah 12,9 juta kasus neuropati saja, 2,5 juta ulkus kaki, 1,1 juta amputasi tanpa prosthesis, dan 0,4 juta amputasi dengan prosthesis.¹ Pada studi kohort pada populasi diabetes tipe 2, didapatkan insiden penyakit kaki terkait diabetes pada 12,1% populasi dalam 3,27 tahun. Penyakit kaki terkait diabetes bervariasi dari ulkus kaki, Charcot *arthropathy*, amputasi tungkai bawah, neuropati perifer, penyakit vaskular perifer, hingga gangren.² Menurut studi kohort lainnya, insiden ulserasi kaki pada populasi dengan diabetes adalah 11,2 per 1.000 orang-tahun.³ Penelitian pada pasien dengan kaki diabetes di RSCM menyatakan angka amputasi sebesar 20,3% dan reamputasi 58,7%.⁴

Ulserasi pada kaki terjadi akibat beberapa faktor, umumnya merupakan gabungan dari beberapa faktor utama yaitu

neuropati, deformitas dan trauma. Disfungsi serabut saraf kecil menyebabkan kehilangan sensasi nyeri dan persepsi suhu, sementara disfungsi serabut saraf besar menyebabkan ketidakstabilan yang meningkatkan risiko jatuh atau cedera. Neuropati motorik dapat menyebabkan atrofi otot sehingga terdapat ketidakseimbangan antara fungsi fleksor dan ekstensor otot kaki. Disfungsi simpatis pada neuropati autonom menyebabkan kulit kaki yang cenderung kering dan berisiko membentuk kalus yang dapat berkembang menjadi ulkus. Kaki pasien diabetes berisiko mengalami cedera minor yang dapat disebabkan adanya tekanan tinggi pada kaki yang neuropatik, akibat sepatu ketat, atau benda asing di dalam sepatu. Dengan adanya cedera minor yang berulang, risiko kaki Charcot dapat meningkat. Selain kaki Charcot, deformitas kaki lainnya secara umum meningkatkan risiko ulkus kaki. Faktor risiko yang juga berperan besar pada lesi kaki adalah penyakit arteri perifer yang bersamaan dengan neuropati dapat menyebabkan ulserasi neuroiskemik.⁵

Dalam menghadapi pasien diabetes yang memiliki risiko terjadi komplikasi kaki, perlu diketahui riwayat perjalanan penyakit pasien terutama kontrol glukosa darah dan riwayat komplikasi diabetes lainnya. Anamnesis pasien mengenai riwayat ulkus di tungkai sebelumnya, riwayat amputasi atau pembedahan tungkai, riwayat bedah angioplasti, *stent* atau *bypass* kaki. Jika terdapat riwayat luka di kaki, perlu ditanyakan apakah

penyembuhan luka tersebut lebih lama dari 3 minggu. Riwayat merokok atau penggunaan nikotin juga ditanyakan karena merupakan faktor risiko penyakit arteri perifer. Gejala yang dapat dirasakan pasien dengan kaki diabetik adalah sensasi terbakar atau kesemutan, nyeri pada kaki atau tungkai saat istirahat maupun saat aktivitas, perubahan warna kulit, lesi kulit, dan hilangnya sensasi di ekstremitas bawah.⁶

Pemeriksaan kaki perlu dilakukan di setiap kunjungan pasien diabetes dan pasien yang suspek diabetes sebab hingga 50% pasien dengan neuropati sensorik bersifat asimtomatik. Pemeriksaan kaki dilakukan mulai dari pemeriksaan dermatologis, neurologis, muskuloskeletal, hingga vaskular. Pada pemeriksaan dermatologis, inspeksi secara menyeluruh adanya diskolorasi, bulu rambut menipis, edema, kalus, lesi hipertrofik, luka terbuka, fisura, maserasi terutama di sela jari, higienitas kaki yang buruk, infeksi jamur kuku, kelainan pertumbuhan kuku, distrofi kuku atau paronikia.^{6,7}

Pemeriksaan neurologis dilakukan untuk mendeteksi tanda neuropati sensorik. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan berbagai modalitas. Modalitas VPT (*Vibratory Perception Threshold*) membutuhkan alat yang mahal dan pelatihan khusus untuk mengoperasikannya. Pemeriksaan monofilamen Semmes-Weinstein atau pemeriksaan dengan garpu tala lebih umum dilakukan. Pemeriksaan monofilamen Semmes-Weinstein bertujuan mendeteksi hilangnya sensasi protektif. Pemeriksaan

dilakukan dengan menyentuhkan monofilamen tegak lurus dengan permukaan kulit pada tangan (atau siku/dahi) pasien untuk memberikan demonstrasi sensasi yang dapat dirasakan, kemudian dilakukan pemeriksaan pada 3 lokasi berbeda di kedua kaki selagi pasien menutup mata atau tidak melihat selama sekitar 2 detik. Prosedur tidak dilakukan di area dengan ulkus, kalus, luka atau jaringan nekrotik. Tanyakan pada pasien apakah merasakan sensasinya dan lokasinya. Pemeriksaan diulang 2 kali di lokasi yang sama dan 1 kali lagi tanpa menyentuhkan monofilamen kepada pasien. Hasil dinilai sebagai kehilangan sensasi protektif jika terdapat 2 dari 3 jawaban yang salah.^{6,7}

Pemeriksaan dengan garpu tala 128 Hz bertujuan untuk mendeteksi hilangnya sensasi getaran. Garpu tala diaplikasikan secara tegak lurus di pergelangan tangan (atau siku/klavikula) pasien untuk memberikan demonstrasi sensasi yang dapat dirasakan, kemudian dilakukan pemeriksaan pada area tulang sisi dorsal atau distal falang ke-1. Pemeriksaan dilakukan 3 kali di lokasi yang sama dengan 1 di antaranya tanpa menyentuhkan garpu tala. Hasil dinilai sebagai kehilangan sensasi getaran jika terdapat 2 dari 3 jawaban yang salah. Pemeriksaan juga dapat diulang di area yang lebih proksimal seperti di malolus atau tuberositas tibia. Modalitas lain yang menjadi alternatif dan tidak memerlukan alat khusus adalah *Ipswich Touch Test* (IpTT). Pemeriksaan IpTT dilakukan dengan cara meletakkan ujung jari pemeriksa di ujung jari kaki 1, 3 dan 5 selama 1 - 2 detik selagi

pasien menutup mata, kemudian pasien diminta untuk memberikan respon jika merasakan sentuhan. Hasil dinilai sebagai kehilangan sensasi protektif jika tidak terdapat sensasi sentuhan di 2 lokasi atau lebih.^{6,7}

Pemeriksaan muskuloskeletal/neuromuskular dilakukan untuk menemukan adanya deformitas seperti *hammer toe*, *claw toe*, *bunion* yang dapat disertai rasa nyeri dan gangguan berjalan. Kekuatan otot kaki juga dapat mengalami penurunan saat pasien dorsofleksi atau plantarfleksi. Oleh karena itu, penting untuk menilai lingkup gerak sendi. Pemeriksaan kaki dilakukan saat pasien berbaring dan berdiri. Selain itu, perlu skrining adanya kaki Charcot yang ditandai kaki yang bengkak, teraba panas, dengan warna kemerahan yang dapat berkurang dengan elevasi.^{6,7}

Pemeriksaan vaskular dilakukan dengan melakukan palpasi nadi di femoral, popliteal, tibialis posterior, dan dorsalis pedis bilateral. Pemeriksaan vaskular dilakukan untuk mendeteksi adanya penyakit arteri perifer. Pemeriksaan vaskular lain adalah pemeriksaan ABI (*Ankle Branchial Index*) menggunakan Doppler. Nilai ABI 0,9 - 1,3 mengeksklusi kemungkinan besar adanya penyakit arteri perifer. Selain itu, terdapat pemeriksaan TBI (*Toe Branchial Index*), *toe pressure*, dan TcPO₂ untuk menilai status vaskular kaki.^{6,7}

Dalam klasifikasi risiko kaki diabetik menurut ADA terdapat 5 kategori dari yang paling rendah hingga *urgent*. Kategori 0 (sangat rendah), 1 (rendah), dan 2 (sedang) tidak ada riwayat ulkus atau

amputasi ekstremitas bawah, sementara di kategori 3 (tinggi) didapatkan riwayat ulkus atau amputasi ekstremitas bawah serta insufisiensi vena kronik yang ditandai perubahan warna atau suhu kulit. Pada kategori sangat rendah, pasien membutuhkan informasi mengenai perawatan kaki rutin, alas kaki yang sesuai atau pencegahan cedera. Pemeriksaan dapat dilakukan 1 kali per tahun. Pada kategori rendah, terdapat kehilangan sensasi protektif dengan atau tidak dengan deformitas sehingga pasien membutuhkan alas kaki khusus. Pada kategori ini, perlu dilakukan pemeriksaan setiap 6 - 12 bulan. Pada kategori sedang, pasien mengalami penyakit arteri perifer dengan atau tidak dengan kehilangan sensasi protektif, terdapat penurunan perabaan nadi di dorsalis pedis atau tibialis posterior, dan ditemukan edema. Skrining perlu dilakukan setiap 3 - 6 bulan. Pada kategori terakhir, sudah ditemukan luka terbuka atau area ulserasi dengan/tanpa tanda infeksi, nyeri neuropatik baru atau nyeri saat istirahat, tanda deformitas Charcot aktif, dan kelainan vaskular berupa hilangnya nadi di dorsalis pedis atau tibialis posterior secara tiba-tiba atau adanya gangren. Pada kategori ini, pasien perlu diperiksa setiap 1 - 3 bulan.⁵⁻⁷

Di luar pemeriksaan kaki pasien secara spesifik, pemeriksa perlu menilai alas kaki pasien apakah sudah adekuat atau tidak. Pemeriksa juga menilai pengetahuan pasien mengenai perawatan kaki. Selain itu, perlu diketahui apakah ada komorbid pada pasien yang dapat menghambat pasien dalam merawat kaki seperti

gangguan penglihatan atau obesitas. Komorbid lain yang dapat menghambat penyembuhan luka adalah gagal ginjal, edema, malnutrisi, kontrol metabolik yang buruk, atau masalah psikososial. Pemeriksa kemudian memberikan edukasi yang sesuai mengenai perawatan kaki. Sepatu yang sebaiknya digunakan adalah sepatu dengan panjang sisi dalam 1 - 2 cm lebih panjang dari panjang kaki dengan lebar sisi dalam yang sesuai area terlebar kaki, dan tinggi yang memberikan ruang adekuat bagi seluruh jari kaki.⁷

Infeksi pada kaki diabetik dapat didiagnosis dengan menemukan setidaknya 2 tanda atau gejala inflamasi seperti kemerahan, suhu hangat, indurasi, nyeri/nyeri tekan atau adanya sekresi purulen. Namun tanda - tanda tersebut dapat dikaburkan oleh neuropati atau iskemia. Tanda sistemik juga biasanya tidak muncul pada infeksi yang masih ringan atau sedang. Klasifikasi infeksi menurut IDSA/IWGDF terbagi menjadi ringan, sedang atau berat. Infeksi ringan adalah infeksi yang superfisial dengan selulitis minimal. Infeksi sedang bersifat lebih ekstensif. Infeksi berat sudah disertai tanda sistemik seperti sepsis. Klasifikasi infeksi menurut IDSA/IWGDF berdasarkan grade dibagi menjadi Grade 0, 1, 2, dan 3. Pada Grade 0, tidak didapatkan tanda/gejala infeksi atau bisa didapatkan tanda infeksi setidaknya 2 tanda dari tanda - tanda berikut, yaitu: bengkak atau indurasi lokal, eritema $>0,5 - \leq 2$ cm di sekitar ulkus, nyeri atau nyeri tekan lokal, suhu hangat lokak, dan sekresi purulen yang tebal, opak hingga

putih atau *sanguineous*. Pada Grade 1, terdapat infeksi lokal di kulit dan jaringan subkutan saja. Pada kondisi ini, perlu dilakukan eksklusi penyebab respon inflamasi di kulit seperti trauma, gout, Charcot *neuro-osteoarthropaty* akut, fraktur, trombosis, atau stasis vena.⁷

Pada Grade 2, terdapat infeksi lokal dengan eritema >2 cm atau melibatkan struktur lebih dalam dari kulit dan jaringan subkutan, seperti misalnya terdapat abses, osteomielitis, artritis septik, atau fasciitis. Pada Grade 3, infeksi sudah disertai tanda inflamasi sistemik dengan 2 atau lebih tanda berikut, yaitu: suhu >38°C atau <36°C, frekuensi nadi >90 kali/menit, frekuensi napas >20 kali/menit atau PaCo₂ <32 mmHg, dan hitung leukosit >12.000 atau <4.000 cu/mm atau terdapat 10% neutrofil imatur.⁷

Infeksi dapat menyebar hingga ke jaringan tulang dan menyebabkan osteomielitis. Skrining osteomielitis perlu dilakukan pada pasien dengan infeksi kaki diabetik terutama jika ulkus bersifat kronik, ekstensif dan berada di area yang prominen tulang. Selain pemeriksaan secara klinis, dapat dilakukan pemeriksaan pencitraan dimulai dari foto polos hingga pencitraan lebih lanjut dengan MRI, PET/CT, atau skintigrafi leukosit. Pemeriksaan penting lain pada infeksi kaki diabetik adalah pemeriksaan kultur untuk menemukan patogen penyebab dan suseptibilitas terhadap antibiotik.⁷

Rekomendasi pemeriksaan awal dalam diagnosis osteomielitis adalah *probe-to-bone test*, LED (atau CRP dan/atau prokalsitonin) dan foto polos. Beberapa fitur osteomielitis yang dapat ditemukan di foto polos adalah hilangnya korteks tulang dengan erosi tulang atau demineralisasi, kehilangan fokal dari pola trabekular atau radiolusensi sumsum tulang, reaksi atau elevasi periosteal, sklerosis tulang, densitas jaringan lunak lemak subkutan yang abnormal atau densitas gas dari kulit menuju tulang di bawahnya yang menandakan ulkus yang dalam atau traktus sinus, serta adanya sequestrum, involukrum atau kloaka.⁷

Kaki diabetik merupakan salah satu komplikasi pada pasien diabetes yang perlu dideteksi melalui skrining dan berbagai pemeriksaan. Pemeriksaan dilakukan dari mulai anamnesis faktor risiko, tanda/gejala, dan komorbid pada pasien, kemudian dilanjutkan pemeriksaan fisik yang menyeluruh dari mulai pemeriksaan secara umum hingga spesifik mulai dari pemeriksaan dermatologis, neurologis, muskuloskeletal hingga vaskular. Pemeriksaan dapat dilanjutkan pemeriksaan penunjang laboratorium untuk menilai kontrol glukosa darah, komorbid, dan adanya tanda infeksi kaki diabetik. Pemeriksaan pencitraan dan pemeriksaan kultur juga dapat dilakukan untuk mendiagnosis osteomielitis dan mengetahui patogen penyebab infeksi.

Referensi

1. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global disability burdens of diabetes-related lower-extremity complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020;43(5):964-74.
2. Riley J, Antza C, Kempegowda P, Subramanian A, Chandan JS, Gokhale K, Thomas N, et al. Social deprivation and incident diabetes-related foot disease in patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2021;44(3):731-9.
3. Chamberlain RC, Fleetwood K, Wild SH, Colhoun HM, Lindsay RS, Petrie JR, et al. Foot ulcer and risk of lower limb amputation or death in people with diabetes: a national population-based retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2022;45(1):83-91.
4. Sitompul Y, Budiman, Soebardi S, Abdullah M. Profil pasien kaki diabetes yang menjalani reamputasi di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2008 - 2012. *J. penyakit dalam Indones*. 2015 Jan;2(1):9-14.
5. Boulton AJM, Armstrong DG, Kirsner RS, Attinger CE, Lavery LA, Lipsky BA, et al. *Diagnosis and management of diabetic foot complications*. Arlington: American Diabetes Association;2018.

6. Miller JD, Carter E, Shih J, Giovinco NA, Boulton AJM, Mills JL, et al. How to do a 3-minute diabetic foot exam. *J Fam Pract*. 2014 Nov;63(11):646-56.
7. IWGD editorial board. IWGDF guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease. *IWGDF Guidelines*; 2019. Available from: <https://iwgdfguidelines.org/wp-content/uploads/2019/05/IWGDF-Guidelines-2019.pdf>

PREPARATION SHIFTING PALLIATIVE CARE: FROM HOSPITAL TO HOME

Rudi Putranto

Divisi Psikosomatik dan Paliatif
KSM Ilmu Penyakit Dalam
FKUI RSCM

PENDAHULUAN

Perawatan paliatif adalah pendekatan yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dan keluarga dalam menghadapi penyakit progresif yang mengancam jiwa, dengan cara meringankan penderita dari rasa sakit dan gejala-gejala lain melalui identifikasi dini, pengkajian yang sempurna, dan penatalaksanaan nyeri serta masalah lainnya baik fisik, psikologis, sosial atau spiritual.¹ Terdapat lebih dari 20 juta orang di dunia yang membutuhkan perawatan paliatif di tahun terakhir kehidupannya namun hanya 14% yang menerima perawatan paliatif dari total jumlah yang membutuhkan.³ Sehingga cakupan perawatan paliatif (*palliative care*) perlu diperluas agar lebih banyak pasien dengan penyakit yang sulit disembuhkan beserta keluarganya merasakan kenyamanan dan kepuasan dalam menjalani proses pengobatan.^{1,4} Perawatan paliatif paling sering diberikan kepada pasien di rumah, sebagai pasien rawat jalan, atau selama masuk rumah sakit jangka pendek. Meskipun tim perawatan paliatif sering berbasis di rumah sakit atau klinik,

umunya hal yang dilakukan sesuai dengan saat pengaturan pada rawat jalan.⁵

Pasien terminal sering menghadapi hambatan dan mencegah mereka berpindah dari rumah sakit ke tempat yang mereka inginkan. Terdapat beberapa hambatan untuk pemulangan pasien paliatif dari rumah sakit (RS) ke rumah termasuk pengetahuan pelaku rawat yang tidak memadai tentang pedoman perawatan paliatif, perencanaan pemulangan yang tertunda, komunikasi yang tidak efektif antara rumah sakit dan pengaturan perawatan di komunitas, kesulitan mengakses obat dan persediaan, perasaan pasien yang tidak pasti, merasa sebagai beban, dan kehilangan kendali.⁶

Beberapa pertimbangan dalam memulangkan pasien paliatif, sebagai berikut:

KRITERIA PEMULANGAN PASIEN PALIATIF⁷

Seorang pasien dapat dipulangkan dari perawatan paliatif jika:

1. Ada perubahan status penyakit sehingga pasien tidak lagi membutuhkan perawatan khusus; Mengikuti respons terhadap pengobatan; Penyakit terbukti progresif lambat.
2. Ada perbaikan gejala sehingga pasien tidak lagi membutuhkan perawatan tim paliatif di RS.
3. Setelah penilaian awal, disepakati bahwa mereka tidak memiliki kebutuhan tim paliatif dan kebutuhan

berkelanjutan lebih tepat dipenuhi oleh lembaga perawatan kesehatan lainnya.

4. Setelah berdiskusi dengan pasien, pasien dengan tegas meminta keluar dari layanan tim paliatif.
5. Pasien atau keluarga menolak pelayanan kesehatan di rumah sakit.

Yang menjadi hal penting adalah ketika seorang pasien dipulangkan dari layanan perawatan tim paliatif, pasien dapat dirujuk kembali kapan saja oleh dokter umum atau RS atau tim Perawatan Primer mereka.

HAMBATAN TRANSISI PERAWATAN DARI RS KE RUMAH⁸

Ada peluang luar biasa untuk meningkatkan perawatan melalui model perawatan berbasis rumah (komunitas), tetapi ada risiko dan tantangan yang signifikan untuk penerapannya. Ada beberapa hambatan dan tantangan utama untuk memindahkan perawatan dari RS ke rumah dan mengeksplorasi solusi potensial untuk mengatasi masalah tersebut.

1. Preferensi pasien

Sebuah studi tentang preferensi orang tua untuk tempat pengobatan mengungkapkan bahwa 54% dari peserta yang disurvei lebih suka pengobatan untuk penyakit akut di rumah sakit daripada di rumah.

Ada beberapa faktor yang mendorong preferensi pasien untuk pengaturan selain di rumah. Bagi beberapa orang,

menerima perawatan di rumah bisa menjadi pemicu penyakit dan mengganggu privasi yang tidak diinginkan. Pengalaman negatif sebelumnya dengan pelaku rawat atau cerita tentang pelecehan dan penelantaran lansia juga dapat memengaruhi sikap pasien terhadap perawatan berbasis rumah. Beberapa pasien mungkin menikmati aspek sosial dari mencari perawatan di luar rumah dan berinteraksi dengan orang lain, dan yang lain mungkin malu dengan situasi kehidupan mereka.

Preferensi ini harus dihormati dan tidak diabaikan. Dokter harus memperoleh informasi tentang kebutuhan pasien (yang dapat berbeda dari pengasuh keluarga) dan melibatkan pasien dalam pengambilan keputusan bersama tentang apakah perawatan berbasis rumah adalah pilihan yang tepat untuk mereka. Selain itu, program perawatan berbasis rumah harus membangun hubungan yang kuat dengan fasilitas rawat jalan, rumah sakit, dan fasilitas jangka panjang lainnya untuk mengakomodasi perubahan preferensi pasien dan memfasilitasi serah terima.

2. Kekhawatiran Klinisi

Ada beberapa tantangan yang dapat menghalangi dokter untuk berpartisipasi dalam perawatan berbasis rumah. Dibandingkan dengan lingkungan rumah sakit atau kantor, merawat pasien di rumah membutuhkan kunjungan yang lebih lama dan oleh karena itu ukuran panel yang lebih

kecil (jumlah pasien yang menjadi tanggung jawab tim perawatan). Dokter perawatan berbasis rumah melihat, rata-rata, hanya lima sampai tujuh pasien sehari. Dokter menghabiskan lebih banyak waktu untuk memahami dan menangani kondisi sosial dan ekonomi yang berdampak pada kesehatan — seperti memperbaiki ketidaksesuaian obat, mengidentifikasi masalah keamanan rumah, dan menghubungkan pasien dengan layanan sosial — tetapi dirugikan dalam model biaya-untuk-layanan tradisional yang mengikat pembayaran dengan angka pasien yang dilihat dan prosedur yang dilakukan.

Untuk skala perawatan berbasis rumah, model pembayaran harus memberi penghargaan, bukan menghukum, dokter karena menghabiskan waktu ekstra untuk mengoordinasikan dan mengelola perawatan. Dokter harus dapat berbagi dalam penghematan yang diperoleh dari mencegah rawat inap di rumah sakit dan fasilitas perawat terampil yang tidak perlu dan tidak murni diberi imbalan atas dasar biaya untuk layanan. Tidak mengherankan, pertumbuhan baru-baru ini dalam perawatan berbasis rumah datang dari sistem kesehatan yang beroperasi di bawah kontrak berbasis risiko penuh atau lainnya. Selain itu, pembayar harus menghilangkan batasan yang sudah ketinggalan zaman pada teknologi (misalnya, pemantauan

pasien jarak jauh, telehealth) dan peralatan yang memenuhi syarat untuk penggantian.

Tantangan lain adalah keamanan dokter. Dapat dimengerti bahwa dokter enggan mengunjungi rumah di daerah dengan tingkat kejahatan yang tinggi, sehingga sulit untuk menanamkan program perawatan berbasis rumah di beberapa daerah yang kurang terlayani secara medis.

Di Indonesia perawatan rumah menjadi tanggung jawab pelayanan tingkat pertama (Puskesmas) dan dibiayai berdasarkan system kapitasi sedangkan di rumah sakit tidak namun bila tersedia berbayar mandiri.

Masalah terakhir adalah pelatihan medis. Sekolah kedokteran dan program residensi harus mempersiapkan generasi dokter berikutnya untuk perubahan yang tak terhindarkan dari rumah sakit ke rumah dengan mengintegrasikan perawatan berbasis rumah ke dalam kurikulum dan pelatihan yang diperlukan. Beberapa fakultas kedokteran telah memiliki pengajaran tentang konsep perawatan rumah.

3. Infrastruktur pendukung.

Kurangnya infrastruktur pendukung, termasuk peralatan medis penopang hidup dan alat bantu tahan lama, membuatnya sulit untuk mengelola kebutuhan perawatan akut pasien di rumah.

4. Keselamatan pasien

Ada risiko khusus terhadap keselamatan pasien di lingkungan rumah. Ini termasuk: bahaya lingkungan seperti pengendalian infeksi, sanitasi, dan tata letak fisik; tantangan dengan komunikasi dan penyerahan pengasuh; kurangnya pendidikan dan pelatihan untuk pasien dan pengasuh keluarga; kesulitan menyeimbangkan otonomi dan risiko pasien; kebutuhan yang berbeda dari pasien yang menerima perawatan berbasis rumah; dan kurangnya pemantauan kesehatan yang berkelanjutan.

Penting untuk menilai dan mengurangi risiko ini secara ketat saat memindahkan perawatan ke rumah. Harus ada kriteria inklusi dan eksklusi yang jelas untuk menilai kesesuaian solusi berbasis rumah. Keselamatan harus dipertimbangkan dalam setiap interaksi pasien terutama dalam desain peralatan dan perlengkapan medis yang digunakan di rumah, pengembangan alat komunikasi untuk tim perawatan berbasis rumah, dan pendidikan pasien, pengasuh keluarga, dan profesional perawatan berbasis rumah. Pertimbangan ini harus diintegrasikan ke dalam perawatan klinis.

5. Lingkungan

Di Indonesia, perawatan berbasis rumah diatur dalam peraturan tentang pelayanan kesehatan tingkat pertama dan

peraturan menteri tentang perawatan geriatrik di rumah sakit. peraturan yang tidak diterapkan atau dipantau secara seragam. Tidak ada persyaratan nasional atau negara bagian untuk kualitas perawatan berbasis rumah, dengan pengecualian perawatan yang diberikan di bawah manfaat kesehatan rumah *Medicare*, dan peraturan terbatas tentang pendidikan, pelatihan, dan lisensi profesional perawatan berbasis rumah yang semakin membahayakan pasien. keamanan.

Untuk mengurangi masalah keamanan dan risiko tanggung jawab seputar penyediaan perawatan "tidak diatur", administrator perawatan kesehatan harus berkomitmen pada regulasi yang konsisten dan penegakan perawatan berbasis rumah yang lebih ketat. Meskipun tidak komprehensif, kami merekomendasikan untuk melembagakan: 1) metode dan persyaratan standar untuk mengukur dan melaporkan kualitas layanan perawatan berbasis rumah, dan 2) program sertifikasi untuk asisten kesehatan di rumah, asisten perawatan pribadi, dan pengasuh profesional lainnya.

Agar perawatan berbasis rumah berkembang, kita harus merekonstruksi biaya-untuk-layanan dan beralih ke pengaturan berbasis nilai yang menghargai sistem kesehatan karena memindahkan perawatan kembali ke rumah. Ini membutuhkan penyesuaian insentif untuk semua

pemangku kepentingan, termasuk dokter dan pembayar, dan menerapkan kontrak berbasis risiko untuk mengatasi hilangnya pendapatan dari rawat inap. Menyesuaikan lingkungan pembayaran dan peraturan di mana organisasi pemberian layanan kesehatan beroperasi akan sangat penting untuk keberhasilan dan pertumbuhan perawatan berbasis rumah pada saat kita membutuhkan model baru yang mengganggu dari pemberian perawatan lebih dari sebelumnya.

PERSIAPAN PEMULANGAN KE RUMAH ⁹

Persiapan untuk memulangkan pasien sebaiknya dilakukan secara periodik, saat awal perawatan, perawatan dan akhir perawatan. Kita dapat menerapkan konsep IDEAL, yaitu:

a. *Include*

Libatkan pasien dan keluarga sebagai mitra penuh dalam proses perencanaan pemulangan.

b. *Discuss*

Diskusikan dengan pasien dan keluarga lima bidang utama untuk mencegah masalah di rumah:

1. Jelaskan seperti apa kehidupan di rumah nantinya
2. Tinjau obat
3. Sorot tanda dan masalah peringatan
4. Jelaskan hasil tes
5. Buat janji tindak lanjut

c. *Educate*

Didik pasien dan keluarga dalam bahasa yang sederhana tentang kondisi pasien, proses pemulangan, dan langkah selanjutnya selama tinggal di rumah sakit.

d. *Assess*

Menilai seberapa baik dokter dan perawat menjelaskan diagnosis, kondisi, dan langkah selanjutnya pada pasien perawatan untuk pasien dan keluarga dan menggunakan mengajar kembali.

e. *Listen*

Mendengarkan dan menghormati tujuan pasien dan keluarga, preferensi, pengamatan, dan perhatian.

Kita juga dapat menggunakan daftar tilik, seperti berikut:

Daftar tilik keluar Rumah Sakit

Tindak lanjut paska pulang diatur (*discharge planning*)?

- Nama : _____
- Tanggal : _____
- Waktu : _____
- Siapa yang harus dihubungi jika ada masalah sebelum tindak lanjut?

Identifikasi pengasuh utama :

- Diskusikan masalah apa yang harus diperhatikan dan apa yang harus dilakukan untuk mengatasinya

Daftar obat :

- Apakah mereka tahu apa yang mereka konsumsi?
- Apakah apotek menyimpannya?
- Apakah dalam formularium obat mereka?
- Apakah mereka memiliki transportasi untuk mendapatkannya?
- Mampukah mereka membelinya?

Peralatan medis :

- Apakah diperlukan?
- Konfirmasikan dengan perencanaan?
- Siapa yang mengantarkan/mengambilnya?
- Kapan dikirim/diambil?
- Apakah pasien mampu membayarnya/apakah ditanggung?

Kegiatan dan batasan ditinjau

Apakah pasien dan pengasuh telah menerima pelatihan tentang perban/balutan/suntikan, jika ada?

Apakah pasien atau pengasuh memiliki pertanyaan tentang asuransi/pertanggung jawaban kesehatan/BPJS?

- Jika ya, rujuk ke RS

Tinjauan diet dan nilai apakah akses ke nutrisi menjadi masalah

- Jika ya, rujuk ke RS

Tanyakan apakah mereka memiliki pertanyaan ?

REFERENSI

1. WHO. Planning and implementing palliative care services: A guide for programme managers. Geneva; 2016.
2. Meier DE. Increased access to palliative care and hospice services: Opportunities to improve value in health care. *Milbank Q.* 2011;89(3):343–80.
3. WPCA. Global atlas of palliative care at the end of life. 2014.
4. Lauren CD, Karen M, Jenifer DC, Riddhi S, Julia H D. Content validation of advanced illness criteria of a palliative care screening tool. *J Palliat Med.* 2018;20(20):1–5.
5. American Cancer Society. How and Where Is Palliative Care Provided and How Is It Paid For? <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/palliative-care/who-provides-palliative-care.html> accessed on November 15th 2022.
6. .M. Felker et al. A Retrospective Record Review Examining Barriers to Discharge at the End of Life. *The Journal for Nurse Practitioners* 18 (2022) 741e746.
7. Harold Crock , Blackrock Wicklow Hospice. <https://olh.ie/our-services/palliative-care/medical-professionals-area/criteria-for-discharge-from-specialist-palliative-care-services/> Accessed on November 15th 2022.
8. Okoniewska B, Santana MJ, Groshaus H, Stajkovic S, Cowles J, Chakrovorty D, Ghali WA. Barriers to discharge in an acute care medical teaching unit: a qualitative analysis of health

providers' perceptions. *J Multidiscip Healthc.* 2015 Feb 12;8:83-9. doi: 10.2147/JMDH.S72633. PMID: 25709468; PMCID: PMC4334352.

9. AHRQ. Discharge Planning. https://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/professionals/systems/hospital/engagingfamilies/strategy4/Strat4_Tool_1_IDEAL_chklst_508.pdf accessed on November 15th 2022.

PERDARAHAN VARISES SALURAN CERNA BAGIAN ATAS

Juferdy Kurniawan
Divisi Hepatobilier
KSM Ilmu Penyakit Dalam
FKUI RSCM

PENDAHULUAN

Perdarahan saluran cerna merupakan salah satu kondisi kegawatdaruratan di bidang gastroenterohepatologi. Perdarahan saluran cerna yang dapat terjadi pada pasien dengan sirosis dekompensata yang mengalami hipertensi portal diantaranya adalah perdarahan varises gastroesofageal. Penyebab perdarahan saluran cerna bagian atas (PSCBA) adalah pecahnya varises esofagus, gastritis erosif, ulkus peptikum, ulkus esofagus, ulkus duodenum, gastropati kongestif, sindroma Mallory-Weiss, esofagitis dan keganansan. Perdarahan saluran cerna secara diklasifikasikan menjadi 2 jenis yaitu perdarahan variseal dan non variseal.^{1,2}

Kejadian Perdarahan Saluran Cerna Bagian Atas (PSCBA) di Indonesia sekitar 48-160 kasus per 100.000 penduduk, dengan kejadian lebih tinggi pada pria dan usia lanjut. Insidensi perdarahan varises pertama dalam setahun adalah 5% untuk varises berukuran kecil, 15% untuk varises yang berukuran besar.^{2,3}

Pasien dengan sirosis hati dekompensata menunjukkan gambaran klinis hipertensi porta yang signifikan. Pasien-pasien tersebut berisiko tinggi terjadi varises gastroesofagus. Karena dianggap berisiko tinggi, pasien yang mengalami kondisi sirosis dekompensata tanpa riwayat varises gastroesofagus yang terdiagnosis sebelumnya, harus menjalani pemeriksaan endoskopi untuk menegakan diagnosis varises gastroesofagus. Ada tidaknya varises beserta lokasi, ukuran, dan karakteristiknya dapat dinilai melalui endoskopi.^{4,5}

Prinsip utama tatalaksana perdarahan varises adalah untuk mencegah perdarahan berulang dan mencegah kematian. Manajemen perdarahan variseal dapat dilakukan dengan manajemen *airway* dan *breathing*, melakukan koreksi kondisi hipovolemi dengan pemberian cairan kristaloid, menghentikan perdarahan, mencegah perdarahan berulang dan komplikasi akibat perdarahan, dan mencegah perburukan fungsi hati.^{4,6}

DEFINISI

Varises esofagus (VE) merupakan dilatasi vena submukosa pada bagian distal esofagus yang menghubungkan sirkulasi portal dan sistemik. Varises esofagus dapat disebabkan karena hipertensi portal (paling sering akibat sirosis), resistensi terhadap aliran darah portal, dan peningkatan aliran darah vena portal. Komplikasi fatal yang paling umum dari sirosis adalah ruptur

varises esofagus, keparahan penyakit hati berkorelasi dengan adanya varises dan risiko perdarahan.²

Perdarahan varises akut didefinisikan sebagai perdarahan yang disebabkan oleh hipertensi porta dengan adanya hematemesis dan atau melena yang berlangsung dalam 24 jam. Kerangka waktu episode perdarahan varises akut adalah 48 jam.

ETIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Perdarahan variseal disebabkan oleh adanya ruptur varises esofagus yang merupakan komplikasi dari hipertensi porta. Hipertensi porta disebabkan oleh beberapa kondisi, yaitu:

- 1) Prehepatik: Obstruksi vena portal (EHPVO) atau splenomegali masif dengan peningkatan aliran darah vena lienalis.
- 2) Intrahepatik: Sirosis hati.
- 3) Posthepatik: Gagal jantung sisi kanan, perikarditis restriktif, dan obstruksi vena hepatis (sindrom Budd-Chiari)

Penyebab yang lebih jarang adalah schistosomiasis, perubahan lemak masif, penyakit yang mempengaruhi sirkulasi mikro portal sebagai hiperplasia regeneratif nodular dan penyakit granulomatosa fibrosing difus sebagai sarkoidosis.

Faktor risiko perdarahan varises antara lain:

- 1) Ukuran varises; semakin besar varises, maka akan berpotensi lebih besar untuk ruptur

- 2) Adanya *red wale sign* pada varises selama endoskopi juga berhubungan dengan potensi ruptur
- 3) Konsumsi alkohol aktif

EPIDEMIOLOGI

Perdarahan gastrointestinal (GI) merupakan kejadian dekompensasi kedua yang paling sering terjadi pada pasien sirosis hati dengan varises esofagus. Perdarahan varises (VH) adalah penyebab dekompensasi pada sirosis yang paling umum kedua dan dikaitkan dengan tingkat kematian hingga 20% dengan risiko rekurensi yang tinggi.⁷ Meskipun sudah ada kemajuan dalam bidang manajemen dan diagnosis, perdarahan varises menyumbang angka kematian 10% sampai 20% dalam 6 minggu setelah episode perdarahan.⁶

Perdarahan varises secara epidemiologi, lebih sering terjadi pada pria daripada wanita. Sebanyak 50% pasien dengan varises esofagus berisiko mengalami pendarahan di beberapa titik. Di negara barat, penyebab umum hipertensi portal adalah alkohol dan infeksi virus hepatitis. Di Asia dan Afrika, penyebab paling umum dari hipertensi portal termasuk schistosomiasis dan hepatitis B/C.²

PATOFISIOLOGI

Hipertensi portal menyebabkan anastomosis *portocaval* berkembang untuk mendekompresi sirkulasi portal. Tekanan portal normal adalah antara 5-10 mmHg tetapi dengan adanya

obstruksi portal, tekanan mungkin setinggi 15-20 mmHg. Karena sistem vena portal tidak memiliki katup, resistensi pada vaskularisasi splanknikus dan sisi kanan jantung menghasilkan aliran retrograde dan peningkatan tekanan. Vena-vena kolateral secara perlahan membesar dan menghubungkan sirkulasi sistemik dengan sistem vena portal. Seiring waktu, hal ini menyebabkan dilatasi pleksus vena submukosa dan vena esofagus distal. Dilatasi vena tersebut membentuk gambaran melingkar yang mudah mengalami ruptur. Apabila terjadi ruptur varises esofagus, maka akan menyebabkan perdarahan.

2,8

Peningkatan resistensi terhadap aliran portal pada tingkat sinusoid hepatic disebabkan oleh: Vasokonstriksi intrahepatik karena penurunan produksi oksida nitrat, dan peningkatan pelepasan endotelin-1 (ET-1), angiotensinogen, dan eicosanoid, remodeling pembuluh darah sinusoida, peningkatan aliran portal yang disebabkan oleh sirkulasi hiperdinamik akibat vasodilatasi arteri splanknikus melalui mediator seperti oksida nitrat, prostasiklin, dan TNF.^{2,9}

DIAGNOSIS

1. Anamnesis

Pasien sirosis yang tidak memiliki varises belum mengalami hipertensi portal, atau tekanan portalnya belum cukup tinggi untuk berkembang menjadi varises. Ketika

tekanan portal meningkat, varises kecil dapat muncul. Seiring waktu, dan dengan meningkatnya sirkulasi hiperdinamik, aliran darah melalui varises akan meningkat, sehingga meningkatkan ketegangan dinding esofagus. Perdarahan varises akibat ruptur terjadi ketika kekuatan yang meluas melebihi tegangan dinding maksimal. Jika tidak ada modifikasi dalam ketegangan dinding, akan ada risiko kekambuhan yang tinggi.^{2,8}

Pasien dengan perdarahan varises biasanya memiliki keluhan utama episode perdarahan gastrointestinal (GI), seperti hematemesis, hematochezia, dan/atau melena. Perdarahan samar (anemia) jarang terjadi. Perdarahan varises dapat menjadi gejala awal dari sirosis yang sebelumnya tidak terdiagnosis. Pada anamnesis, seringkali terdapat riwayat seperti konsumsi alkohol berlebihan, infeksi virus hepatitis B atau C sebelumnya. Pasien juga dapat mengeluhkan gejala seperti anoreksia, rasa tidak nyaman pada abdomen, icterus, pruritus, sampai dengan perubahan status mental yang mengarah pada kondisi ensefalopati hepaticum.^{2,10}

2. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan beberapa kelainan tanda vital, seperti hipotensi dan takikardia akibat adanya perdarahan aktif. Pada pemeriksaan abdomen, seringkali terdapat splenomegaly, asites (*shifting dullness*,

dan tes undulasi). Pada palpasi hati seringkali teraba keras pada pasien sirosis. Beberapa stigmata sirosis seperti *spider naevi (spider angiomas)* pada thoraks atau punggung, *caput medusae* yang menunjukkan adanya penonjolan sirkulasi kolateral pada vena periumbilicalis, eritema palmaris, dan atrofi testis. Apabila varises telah melibatkan vena rectalis, dan plexus venosus hemorrhoidalis, maka pada pemeriksaan dapat diidentifikasi adanya varises pada anus dan haemorrhoid. Adanya asteriksis atau *flapping tremor* pada pemeriksaan ekstremitas menunjukkan pasien sudah sampai pada komplikasi ensefalopati hepaticum.^{2,10}

Pasien dengan sirosis dekompensata menunjukkan gambaran hipertensi porta yang signifikan secara klinis, dan berisiko tinggi terjadinya varises gastroesofagus. Pasien dengan sirosis hati dekompensata tanpa varises pada pemeriksaan endoskopi sebelumnya, disarankan untuk menjalani pemeriksaan endoskopi ulang untuk mengevaluasi adanya perburukan hipertensi portal dan disfungsi hati yang meningkatkan risiko timbulnya varises.⁴

3. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan laboratorium darah rutin, dapat menunjukkan adanya anemia akibat perdarahan dan trombositopenia. Nilai trombosit berhubungan dengan derajat varises esofagus yang ditemukan pada pemeriksaan EGD. Nilai trombosit berkorelasi negatif dengan derajat

varises esofagus pada pasien sirosis. Kadar trombosit cenderung lebih rendah pada pasien dengan varises esofagus dibandingkan dengan pasien tanpa varises esofagus. Ambang batas trombosit yang ditemukan adalah $130 \times 10^3/\text{mm}^3$. Kadar trombosit yang lebih rendah, yaitu $80 \times 10^3/\text{mm}^3$ merupakan prediktor adanya varises.^{7,11}

Esofago-gastro-duodenoskopi (EGD) merupakan pemeriksaan baku emas untuk menegakan diagnosis varises esofagus. Ada tidaknya varises beserta lokasi, ukuran, dan karakteristiknya dapat dinilai melalui EGD. Faktor-faktor yang dinilai dan berkaitan dengan pendarahan varises adalah ukuran dan ketebalan dinding varises. Namun pemeriksaan EGD memiliki beberapa kelemahan, antara lain: Sifatnya yang invasif, mahal, dan berisiko terjadinya komplikasi, seperti infeksi, pendarahan, dan perforasi.¹⁰ Saat ini, terdapat studi-studi yang menilai metode non-invasif untuk memprediksi varises esofagus risiko tinggi dan dapat menunda kebutuhan EGD skrining.^{4,5}

Kekakuan limpa merupakan metode yang menjanjikan untuk mendiagnosis dan menyingkirkan diagnosis varises risiko tinggi. Nilai kekakuan limpa <3.3 m/s menyingkirkan dugaan varises risiko tinggi pada pasien dengan sirosis kompensata atau dekompensata.⁴ Sebuah studi mengkombinasikan pemeriksaan kekakuan limpa berdasarkan pemeriksaan elastografi transien dengan

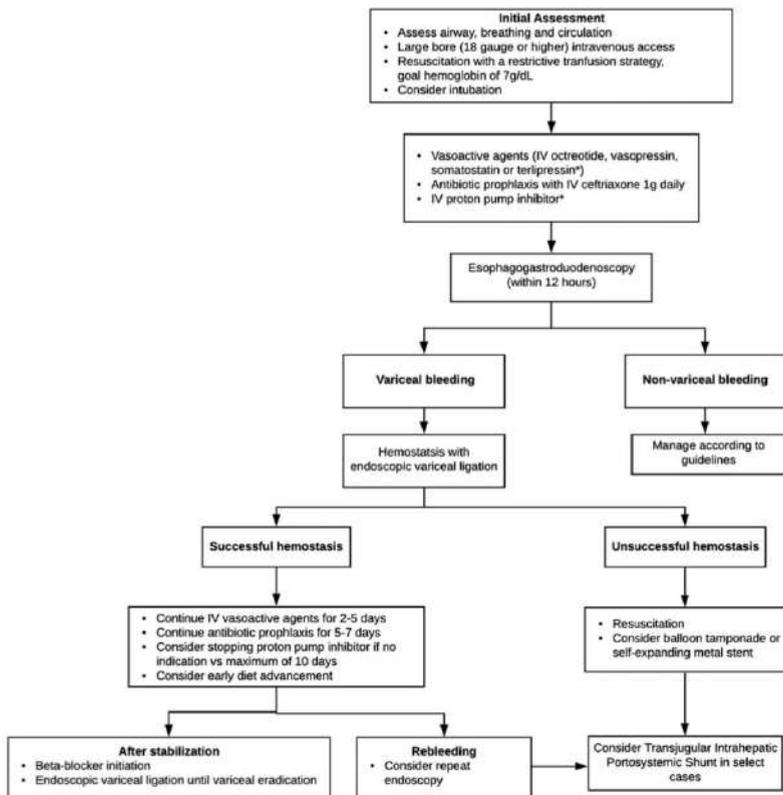
kriteria Baveno VI menunjukkan bahwa jika hasil pemeriksaan kekakuan limpa pada pasien yang tidak memenuhi kriteria Baveno VI sebesar < 46 kPa, atau pengukuran kekakuan hati < 20 kPa, maka pasien tidak akan menjalani EGD. Model kombinasi Baveno VI dan kekakuan limpa < 46 dapat mengurangi tindakan EGD hingga 37.4% tanpa adanya varises risiko tinggi yang terlewat.^{12,13}

Gradien tekanan vena hepatic (HVPG), didefinisikan sebagai perbedaan antara tekanan vena hepatic terjepit dan bebas, secara luas digunakan untuk mencerminkan tekanan vena portal. Pengukuran HVPG adalah prosedur yang sederhana dan aman, dan hasil pengukuran HVPG dapat dijadikan sebagai prediktor hipertensi portal dan kelangsungan hidup pada pasien dengan sirosis. Selain itu, HVPG secara signifikan berkorelasi dengan skor Child-Turcotte-Pugh (CTP) dan Model untuk Penyakit Hati Tahap Akhir (MELD). Hipertensi portal yang signifikan secara klinis didiagnosis ketika manifestasi klinis penyakit muncul atau ketika gradien tekanan portal melebihi nilai ambang 10 mmHg. HVPG 10 mmHg menyebabkan varises dan nilai 12 mmHg menyebabkan perdarahan varises, dengan demikian HVPG harus diturunkan menjadi < 12 mmHg untuk mencegah perdarahan varises.¹⁴

Terdapat metode non-invasif untuk mendeteksi varises risiko tinggi. Metode tersebut dapat dilakukan dengan

menggunakan pemeriksaan *Mac-2 binding protein glycosylation isomer* (M2BPGi). Hasil studi yang dilakukan di RSCM menunjukkan bahwa kadar M2BPGi dapat digunakan sebagai penanda non-invasif untuk mengeksklusi adanya varises esofagus risiko tinggi pada pasien sirosis dengan sensitivitas 92.6% dan *cut-off* 5 COI. Studi ini juga menunjukkan sensitivitas yang lebih baik dari M2BPGi dibandingkan dengan Kriteria Baveno VI (*expanded* Baveno VI dan kriteria Baveno VI (*expanded*). Metode ini merupakan pemeriksaan yang praktis karena hanya memerlukan pengambilan sampel darah, tanpa memerlukan keahlian ataupun alat khusus, sehingga potensial untuk digunakan pada kondisi keterbatasan sumber daya.^{1,4,15}

TATALAKSANA



Gambar 1. Algoritma tatalaksana perdarahan varises akut pada pasien sirosis dan kecurigaan sirosis.⁷

Perdarahan GI akut pada sirosis, baik karena varises gastroesofagus atau lesi non-varises, merupakan keadaan darurat medis dengan insiden komplikasi dan mortalitas yang tinggi. Perdarahan varises akut (AVH) harus dicurigai pada setiap pasien sirosis dengan perdarahan GI akut atas dan pengobatan harus dimulai

segera setelah perdarahan dikonfirmasi secara klinis, terlepas dari kurangnya konfirmasi dengan upper endoskopi. Tujuan terapi pada AVH yaitu kontrol perdarahan, pencegahan terjadinya rekurensi dini dan pencegahan kematian enam minggu. Restitusi dilakukan untuk mempertahankan stabilitas hemodinamik dan memastikan perfusi jaringan dan pengiriman oksigen. Untuk memfasilitasi resusitasi setidaknya dua kateter harus ditempatkan, cukup besar untuk memungkinkan ekspansi volume yang cepat, yang biasanya dapat dilakukan dengan kristaloid.⁹ Tidak ada manfaat yang ditunjukkan dengan penggunaan koloid dibandingkan dengan kristaloid.¹⁶ Pasien dengan nilai hemoglobin ≥ 7 g/dL, harus diresusitasi dan ditransfusi kecuali pasien dengan perdarahan masif atau penyakit jantung iskemik. Pengelolaan jalan napas dengan intubasi harus dipertimbangkan serta farmakoterapi dengan agen vasoaktif (seperti octreotide intravena, somatostatin, vasopresin, atau terlipressin) dan antibiotik profilaksis harus dimulai sesegera mungkin dan sebelum endoskopi diagnostik mengingat penyakit ulkus peptikum merupakan penyebab umum perdarahan saluran cerna bagian atas (GI), inhibitor pompa proton intravena (PPI) juga harus dimulai. Terapi tersebut dapat dihentikan setelah etiologi nonvarises disingkirkan. International normalized ratio (INR) bukan merupakan indikator yang dapat diandalkan untuk status koagulasi; dengan demikian, penggunaan rutin plasma beku segar tidak dianjurkan. Pedoman American Association for the Study of

Liver Diseases (AASLD) tidak memberikan konsensus tentang transfusi. Pada panduan praktik klinis merekomendasikan transfusi trombosit hingga jumlah $>50.000/\mu\text{L}$ pada pasien dengan on going bleeding atau pasien yang akan menjalani prosedur berisiko tinggi. penelitian menyebutkan tidak ada manfaat klinis pemberian faktor VIIa. Setelah upaya resusitasi dan stabilisasi awal, esofagogastroduodenoskopi harus dilakukan dalam waktu 12 jam untuk mengevaluasi penyebab perdarahan. selain itu perlu dilakukan pemeriksaan imaging abdomen, seperti USG dengan Doppler, untuk mengevaluasi karsinoma hepatoseluler dan trombus vena portal, yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan portal dan dapat mengubah intervensi terapeutik.⁷

TATALAKSANA FARMAKOLOGIS

Terapi farmakologi terdiri dari obat vasoaktif dan antibiotik profilaksis yang harus dimulai segera dimulai pada pasien perdarahan varises akut,

A. Terapi Vasoaktif

Terdapat dua kelompok utama agen vasoaktif untuk pengobatan AVH yaitu vasopressin (V) dan analog sintetikanya terlipressin (T), dan somatostatin (S) dan sintetik analog octreotide (O). Vasopresin adalah vasopresor sistemik yang kuat dengan efek splanknik, dan T memiliki sifat yang sama tetapi dengan waktu paruh yang lebih lama dan efek samping yang

tampaknya lebih sedikit. Somatostatin adalah oligopeptida yang menghambat sekresi beberapa hormon gastrointestinal dan memiliki efek vasokonstriksi splanknik selektif yang kuat. Demikian juga, O ditandai dengan aksi S yang sama dan memiliki waktu paruh yang lebih lama.¹⁷

Terapi	Dosis Rekomendasi	Durasi
Octreotide	Bolus IV awal 50 mcg (dapat diulang dalam 1 jam pertama jika pendarahan masih berlanjut) Diberikan infus IV 50 mcg/jam	2-5 hari
Somatostatin	Bolus IV awal 250 mcg (dapat diulang dalam 1 jam pertama jika pendarahan masih berlanjut) Diberikan infus IV 250-500 mcg/jam	2-5 hari
Terlipresin	Dalam 48 jam awal: 2 mg IV setiap 4 jam hingga pendarahan terkontrol Rumatan: 1 mg IV setiap 4 jam untuk mencegah pendarahan berulang	2-5 hari

Tabel 1. Dosis Rekomendasi PPHI Terapi Vasoaktif dalam Penanganan Pendarahan Varises Akut.⁴

Inisiasi obat vasoaktif sebelum pemeriksaan endoskopi dapat menurunkan insidensi pendarahan aktif selama endoskopi, memfasilitasi terapi endoskopik, mengontrol pendarahan serta meningkatkan laju harapan hidup. Dosis rekomendasi untuk terlipresin adalah 2 mg/4 jam selama 48 jam pertama, diikuti dengan 1 mg/4 jam kemudian. Dosis rekomendasi untuk somatostatin adalah infus kontinu sebanyak 250 µg/jam (yang dapat ditingkatkan hingga 500 µg/jam) dengan bolus awal 250 µg. Dosis rekomendasi untuk octreotide adalah 50 µg/jam dengan bolus awal 50 µg. Bolus somatostatin atau octreotide dapat diberikan jika pendarahan masih berlangsung. Saat AVH terkonfirmasi, obat vasoaktif dilanjutkan selama 5 hari untuk mencegah pendarahan berulang secara dini. Pemberian vasoaktif

yang lebih singkat (48-72 jam) dapat dipertimbangkan apabila episode pendarahan tidak terlalu berat. Saat resusitasi volume darah dan stabilitas hemodinamik telah tercapai, maka pemeriksaan endoskopi harus dilakukan sesegera mungkin dalam waktu 12 jam admisi untuk memastikan penyebab pendarahan dan pertimbangan terapi selanjutnya.⁴

B. Terapi Antibiotik

Profilaksis antibiotik direkomendasikan untuk menurunkan insidensi infeksi, meningkatkan kontrol pendarahan, dan meningkatkan harapan hidup. Seftriakson (1 gram/24 jam) selama 7 hari merupakan antibiotik pilihan pertama yang diberikan pada pasien sirosis fase lanjut, pasien yang sedang mengonsumsi profilaksis kuinolon dengan riwayat perawatan pada fasilitas kesehatan dengan prevalensi tinggi infeksi bakteri yang resisten kuinolon. Kuinolon oral (norfloksasin 400 mg bid atau siprofloksasin 500 bid PO atau 400 mg bid intravena) dapat diberikan pada pasien yang tidak memenuhi kriteria. Dilaporkan > 50% infeksi bakteri ditemukan pada pasien dengan sirosis hati yang mengalami pendarahan variseal, dimana 20% diantaranya diduga telah mengalami infeksi bakteri saat terjadinya pendarahan variseal, infeksi bakteri juga dapat menjadi faktor presipitasi terjadinya peningkatan tekanan portal.⁴

C. Terapi Obat Jenis lain

Komplikasi utama pendarahan (apapun penyebabnya) adalah infeksi bakteri (pneumonia, SBP), ensefalopati hepatikum, dan

perburukan fungsi ginjal sehingga obat-obatan nefrotoksik (seperti aminoglikosida dan OAINS), serta obat-obatan, seperti penghambat beta, vasodilator, dan obat-obat hipotensif lainnya harus dihindari selama pengobatan AVH. aktulosa atau laktitol harus diberikan dapat diberikan pada pasien yang mengalami ensefalopati. Penghambat pompa proton (PPIs) tidak menunjukkan efikasi tatakasana AVH, terapi jangka pendek PPI setelah EBL dapat menurunkan ukuran ulkus pasca banding ligation⁴ Data yang dikumpulkan dari RCT yang berbeda menunjukkan rata-rata tingkat perdarahan ulang pada pasien yang diobati dengan EVL sekitar 32% dan EGD biasanya diulang setiap 3 sampai 6 bulan untuk mengevaluasi kekambuhan varises dan kebutuhan EVL berulang dimana komplikasi EVL terjadi pada sekitar 14% dan termasuk ulkus dangkal di lokasi setiap ligasi. Uji coba RCT pantoprazole kecil (40 mg IV setelah EVL diikuti dengan 40 mg oral setiap hari selama 9 hari) dimana jumlah ulkus post-EVL pada hari ke 10 setelah EVL sama pada kedua kelompok namun, ulkus secara signifikan lebih kecil pada kelompok pantoprazole.¹⁸ Pemberian PPI harus dihentikan pada hari ke 10 karena telah terbukti mengurangi ukuran ulkus pasca EVL.⁷

TATALAKSANA OPERATIF

Gastroskopi harus dikerjakan dalam 12 jam pertama setelah admisi ketika stabilitas hemodinamik tercapai untuk memastikan penyebab pendarahan dan dilakukan endoskopi terapeutic dan

Ketika pendarahan akut sudah terkonfirmasi melalui endoskopi, ligasi varises harus dilakukan dengan prosedur pada waktu yang sama. Peran TIPS baru-baru ini berkembang dari terapi tatalaksana menjadi termasuk pengobatan definitif. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) adalah pengobatan pilihan dalam mengontrol perdarahan dari varises kardiofundal (GOV2 atau IGV1) yang dilaporkan sangat efektif dalam pengobatan perdarahan GV, dengan tingkat keberhasilan lebih dari 90% untuk memperbaiki hemostasis, beberapa kasus seringkali membutuhkan embolisasi tambahan kolateral spontan pada collaterals feeding varises. TIPS belum dibandingkan dengan injeksi cyanoacrylate endoskopik atau ligasi varises untuk kontrol awal perdarahan. Dalam kasus varises fundus, yang memiliki tingkat perdarahan ulang dini yang lebih tinggi, TIPS harus dipertimbangkan lebih awal daripada jenis varises lainnya. TIPS disarankan dilakukan sebagai pencegahan (dalam 48-72 jam) untuk pasien yang berisiko tinggi untuk kegagalan pengobatan, seperti sirosis Child-Turcotte-Pugh (CTP) kelas B dengan perdarahan aktif selama endoskopi dan CTP kelas C (dengan skor <13), telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup 1 tahun, mengurangi kegagalan pengobatan, dan meningkatkan kelangsungan hidup tanpa transplantasi liver. Ketika terjadi pendarahan berulang atau pada saat TIPS tidak memungkinkan dilakukan atau terapi endoskopik kedua dapat dilakukan ketika terapi vasoaktif dioptimalkan yaitu meningkatkan dosis

somatostatin dua kalipat dan/atau diganti menjadi terlipresin jika sebelumnya tidak diberikan.

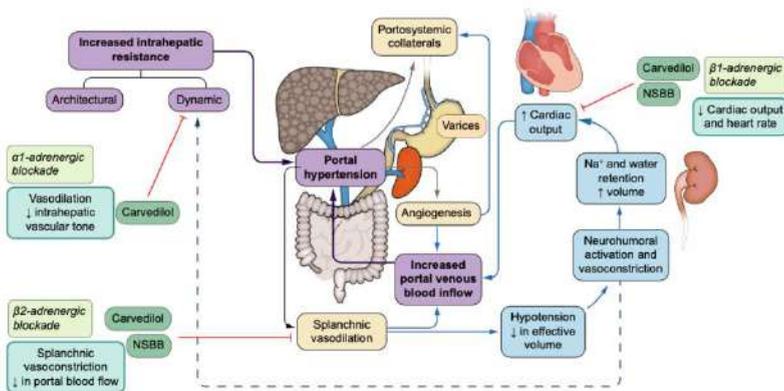
Tabel 2. Tinjauan Kontraindikasi Pemasangan TIPS. Adaptasi dari Zia HA, Aby ES, Rabiee A. An Update on the Management of Esophageal Variceal Hemorrhage. Clin Liver Dis. 2021

Kontraindikasi Absolut	Kontraindikasi Realitf
○ Skor MELD > 15-18, kadar bilirubin total > 4,0 mg/dL, skor CPT > 13	○ Fungsi hati terbatas (skor CPT 12-13)
○ Ensefalopati hepatic berat	○ Tumor (karsinoma hepatoseluler, kista hati)
○ Kista hati di jalur tusukan	○ Oklusi semua vena hepatica
○ Penyakit hati polikistik	
○ Peradangan sistemik atau sepsis yang tidak diobati	○ Peritonitis bakterial spontan setelah 7-10 hari pemberian antibiotik
○ Obstruksi bilier yang tidak diobati Hipertensi pulmonal berat (>45 mm Hg)	○ Koagulopati berat (INR > 5), trombositopenia < 20.000/cm ³
○ Insufisiensi jantung kanan yang parah	○ Hipertensi paru sedang dan sindrom hepatopulmoner
○ Perfusi arteri hati yang tidak mencukupi	○ Sindrom hepatorenal tipe II
○ Trombosis vena portal dengan transformasi kavernosa	

Tamponade balon harus diterapkan pada kasus adanya pendarahan masif, sebagai terapi bridging sementara hingga terapi definitif bisa dilakukan dan hanya maksimal selama 24 jam pada fasilitas perawatan intensif. Intubasi orotrakeal harus dilakukan sebelum dilaksanakan tamponade pada pasien yang sedang koma atau mengalami ensefalopati. Self-expanding oesophageal stents merupakan alternatif tamponade balon yang memiliki efek samping lebih sedikit. Polytetrafluoroethylene-coated Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (PTFE-coated TIPS) perlu dilakukan dalam 24-72 jam untuk kontrol permanen pendarahan dan meningkatkan harapan hidup.^{4,7,8}

PROFILAKSIS PRIMER DAN SEKUNDER

Manfaat klinis dari NSBB berasal dari penurunan yang signifikan dalam gradien tekanan portal, ditentukan secara klinis pada hepatic vein catheterisation sebagai HVPG. Gradien harus diturunkan sebaiknya 20% atau di bawah 12 mmHg untuk mencegah perdarahan varises pertama (atau dekompensasi hati) dan sekitar 50% pasien yang mendapat propranolol, proporsi responden meningkat menjadi sekitar 75% saat menggunakan carvedilol (tidak respon dengan propranolol)



Gambar 2. Patofisiologi hipertensi portal pada sirosis dan mekanisme dan tempat kerja beta-blocker non-selektif.¹⁹

Manfaat klinis dari NSBB berasal dari penurunan yang signifikan dalam gradien tekanan portal, ditentukan secara klinis pada hepatic vein catheterisation sebagai HVPg. Gradien harus diturunkan sebaiknya 20% atau di bawah 12 mmHg untuk mencegah perdarahan varises pertama (atau dekompensasi hati) dan sekitar 50% pasien yang mendapat propranolol, proporsi responden meningkat menjadi sekitar 75% saat menggunakan carvedilol (tidak respon dengan propranolol).¹⁹ Setelah manajemen endoskopi dan stabilisasi, kombinasi NSBB dengan EVL adalah terapi lini pertama untuk pencegahan VH (profilaksis sekunder) berulang. Berdasarkan Guideline saat ini terapi kombinasi telah terbukti mengurangi kemungkinan perdarahan ulang dibandingkan dengan EVL atau terapi obat saja.⁷ NSBB (propranolol, nadolol, karvedilol) dapat diberikan pada pasien varises kecil dengan red wale marks atau pasien dengan klasifikasi

Child-Pugh C. Pemberian NSBB (propranolol, nadolol, atau karvedilol) sebagai profilaksis pada pasien dengan varises risiko tinggi (derajat I dengan red signs atau derajat II-III) memerlukan pemantauan denyut nadi dengan target saat istirahat adalah 55-60 kali per menit.⁴ Penggunaan NSBB harus digunakan dengan hati-hati dan harus dihentikan atau dosisnya dikurangi pada mereka dengan asites refrakter yang mengalami salah satu dari berikut: hiponatremia (<130 mEq/L), cedera ginjal akut, atau tekanan darah sistolik <90 mm Hg dan pada pasien dengan kondisi pendarahan, sepsis, SBP.⁷ Jika pada pasien yang intoleran terhadap NSBB, covered TIPS dapat direkomendasikan pada pasien yang tidak memiliki kontraindikasi.⁴

Pre-primary prophylaxis	Prevention of decompensation	Prevention of first variceal bleeding	Prevention of variceal rebleeding	Gastric varices	Portal hypertensive gastropathy
>1 RCT failed to show prevention of large varices and more adverse events	1 RCT in compensated patients with CSPH	Various RCT meta-analyses: - Decreases bleeding - Improves survival	Various RCT meta-analyses: - Decreases rebleeding - Improves survival	Prevention of first bleeding GOV1-2, IGV1, III;2 Indication	1 RCT: - Decreases rebleeding No RCT designed for prevention of first bleeding;
I;1 GRADE 1 Level 1b	I;1 GRADE 1 Level 1b	Compensated and high-risk varices: I;1 Decompensated and high-risk varices: I;1 Both GRADE 1 Level 1a	Patients without and with ascites and previous variceal bleeding: I;1 GRADE 1 Level 1a	Prevention of rebleeding: cyanoacrylate superior (RCT) and no additional benefit from NSBB GRADE 2, Level III	I;1 GRADE 1 Level 1b
No indication to prevent varices or progression	Indication	Indication	Indication	No strong evidence of indication	Indication

Indications for beta-blockers in cirrhosis: levels of evidence and grade of recommendation

Tabel 3. Grading rekomendasi NSBB pada sirosis berdasarkan indikasi¹⁹

Pada pasien sirosis dengan varises esofagus yang besar yang tidak memungkinkan menjalani VBL, Penelitian multisenter di Amerika Serikat pada tahun 2019 hasil 32 RCT pada 3.362 pasien

sirosis dengan varises esofagus besar dan tidak ada riwayat perdarahan sebelumnya dengan minimal terapi selama 12 bulan hasil menunjukkan. Monoterapi NSBB dapat menurunkan semua penyebab kematian dan risiko perdarahan varises pertama dan NSBB memiliki risiko komplikasi yang lebih rendah VBLSehingga NSBB merupakan pendekatan awal yang lebih disukai untuk profilaksis primer perdarahan varises esofagus. yang lebih disukai untuk profilaksis primer perdarahan varises esofagus.²⁰

Terapi	Propranolol	Nadolol	Karvedilol
Dosis Rekomendasi	20-40 mg 2 kali sehari. Dosis dinaikkan 20 mg 2 kali sehari setiap 2-3 hari hingga mencapai tujuan terapi; turunkan dosis jika tidak dapat ditoleransi.	20-40 mg 1 kali sehari. Tingkatkan dosis 20 mg 1 kali sehari setiap 2-3 hari hingga tercapai target terapeutik; turunkan dosis berkala jika tidak dapat ditoleransi.	Dosis inisial 6.25 mg 1 kali sehari. Setelah 3 hari, dosis dinaikkan menjadi 6.25 mg 2 kali sehari.
Tujuan Terapi	Dosis maksimal: 320 mg/hari (tanpa asites/asites ringan) 160 mg/hari pada pasien dengan asites berat.	Dosis harian maksimal: 160 mg/hari (tanpa asites/asites ringan) 80 mg/hari pada pasien dengan asites berat.	Dosis maksimal: 12.5 mg/hari (pada pasien dengan hipertensi arteri persisten, dosis dapat dinaikkan hingga 12.5 mg 2 kali sehari (25 mg/hari).
Terapi Rumatan/ Follow up	Menurunkan frekuensi denyut nadi saat istirahat hingga 55-60 denyut per menit. Mempertahankan tekanan darah sistolik > 90 mmHg. Dosis akhir secara klinis harus dapat ditoleransi.	Sama seperti propranolol.	Mempertahankan tekanan darah sistolik > 90 mmHg. Penurunan denyut nadi tidak dapat digunakan sebagai acuan untuk titrasi dosis.
	Periksa denyut nadi, tekanan darah, dan toleransi klinis pada setiap kali kunjungan dan sesuaikan dosis jika diperlukan. Edukasi terkait penting-nya kepatuhan berobat. Tidak perlu dilakukan surveilans dengan endoskopik.		Periksa denyut nadi, tekanan darah, dan toleransi klinis pada setiap kali kunjungan dan sesuaikan dosis jika diperlukan. Edukasi terkait pentingnya kepatuhan berobat. Tidak perlu dilakukan surveilans dengan endoskopik.

Tabel 3. Dosis Terapi NSBB sebagai Profilaksis Primer Varises Esofageal Sedang dan Besar.⁴

Tabel 4. Terapi untuk Pencegahan Pendarahan Varises Esofageal Rekuren.⁴

Terapi	Dosis Rekomendasi	Tujuan Terapi	Terapi Rumatan
Propranolol	20-40 mg 2 kali sehari. Dilakukan penyesuaian dosis 2-3 hari. Dosis harian maksimal: 320 mg/hari pada pasien tanpa asites, 160 mg/hari pada pasien dengan asites.	Denyut jantung saat istirahat 55-60 denyut per menit. Tekanan darah sistolik seharusnya tidak < 90 mmHg	Dilanjutkan terus.
Nadolol	20-40 mg 1 kali sehari. Dilakukan penyesuaian dosis: 160 mg/hari pada pasien tanpa asites, 80 mg/hari pada pasien dengan asites.		
EBL	Setiap 2-8 minggu hingga terjadi eradikasi varises.	Eradikasi varises.	Esofagogastroduodenoskopi pertama dilakukan dalam 3-6 bulan setelah eradikasi dan setiap 6-12 bulan setelahnya.

PROGNOSIS

Tujuan utama mengobati pasien dengan sirosis setelah perdarahan varises akut, sebagai kejadian dekompensasi pertama, adalah untuk mencegah perdarahan varises berulang. Tetapi tidak jarang pasien menunjukkan manifestasi tambahan dari dekompensasi, seperti asites atau ensefalopati hepatic, dan memiliki prognosis yang buruk. Sehingga, sejak Baveno VI, tujuan terapi dalam saat ini adalah transplantasi hati dan pencegahan kematian.²⁰ Sistem skor prediksi luaran pada pasien dengan perdarahan varises dapat dilakukan dengan penilaian skor Glasgow-Blatchford (GBS) dan Skor Rockcall. Kedua sistem skoring tersebut digunakan untuk menstratifikasi pasien dengan perdarahan saluran cerna atas non-variseal/Nonvariceal Upper

Gastrointestinal Hemorrhage (NVUGIH). Studi kohort retrospektif menunjukkan angka mortalitas yang lebih rendah (8.3% vs 12.5%, $p = 0.023$), durasi rawat inap yang lebih singkat ($4.33 + 1.18$ hari vs $5.84 + 2.16$ hari, $p = 0.001$), serta angka re-admisi dalam 30 hari yang lebih rendah (16.7% vs 23.1%, $p = 0.042$) pada pasien sirosis dengan pendarahan non-variseal dibandingkan dengan pasien sirosis yang mengalami perdarahan viseral sehingga manfaat penggunaan skor Rockall dan GBS sebagai prediktor prognosis pasien sirosis hati dengan pendarahan non-variseal. Skor. GBS digunakan selama terapi rawat jalan pada pasien yang sebelumnya dirawat inap untuk menentukan apakah pasien dapat menerima terapi rawat jalan atau terapi pulang dalam 24 jam.⁴

Referensi

1. Kalafateli M, Triantos CK, Nikolopoulou V, Burroughs A. Non-variceal gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis: a review. *Dig Dis Sci*. 2012 Nov;57(11):2743–54.
2. Meseha M AM. Esophageal Varices. *StatPearls [Internet]*; 2022.
3. Fauzi yusuf azzaki abubakar,desi maghfirah m. ,suhei muzakkir,andrie gunawan. Gastroenterohepatology problems,from basic science to clinical practice. Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala. 2018.
4. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hipertensi Porta di Indonesia. Vol. 36, Majority. 2021. 451–452 p.
5. Nagashima K, Irisawa A, Tominaga K, Kashima K, Kunogi Y, Minaguchi T, et al. The role of endoscopic ultrasound for esophageal varices. *Diagnostics*. 2020;10(12).
6. Zanetto A, Garcia-Tsao G. Management of acute variceal hemorrhage. *F1000Research*. 2019;8:1–9.
7. Zia HA, Aby ES, Rabiee A. An Update on the Management of Esophageal Variceal Hemorrhage. *Clin Liver Dis*. 2021;18(4):179–83.
8. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the

- American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310–35.
9. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60.
 10. LaBrecque D, Khan AG, Sarin SK, Mair AW Le. Esophageal Varices WGO 2014. *World Gastroenterology Organ Pract Guidel*. 2014;(2):1–14.
 11. Chen R, Deng H, Ding X, Xie C, Wang W, Shen Q. Platelet Count to Spleen Diameter Ratio for the Diagnosis of Gastroesophageal Varices in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:7407506.
 12. Sousa M, Sousa Fernandes S, Proença L, Silva AP, Leite S, Silva J, et al. The baveno VI criteria for predicting esophageal varices: Validation in real life practice. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2017;109(10):704–7.
 13. Protopapas AA, Mylopoulou T, Papadopoulos VP, Vogiatzi K, Goulis I, Mimidis K. Validating and expanding the baveno vi criteria for esophageal varices in patients with advanced liver disease: A multicenter study. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(1):87–94.
 14. Kim JN, Sohn KM, Kim MY, Suk KT, Jeong SW, Jung HE, et al. Relationship between the hepatic venous pressure gradient

- and first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis: a multicenter retrospective study in Korea. *Clin Mol Hepatol*. 2012 Dec;18(4):391–6.
15. Nababan SHH, Kalista KF, Jasirwan COM, Kurniawan J, Lesmana CRA, Sulaiman AS, et al. Mac-2 Binding Protein Glycosylation Isomer for Screening High-Risk Esophageal Varices in Liver Cirrhotic Patient. *Livers*. 2021;1(2):60–7.
 16. Villanueva C, Escorsell A. Optimizing general management of acute variceal bleeding in cirrhosis. *Curr Hepatol Rep* 2014;13:198–207.
 17. Huaranga-Marcelo J, Huaman MR, Brañez-Condorena A, Villacorta-Landeo P, Pinto-Ruiz DF, Urday-Ipanaqué D, García-Gomero D, Montes-Teves P, Lozano Miranda A. Vasoactive Agents for the Management of Acute Variceal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2021 Mar 13;30(1):110-121.
 18. Prevention and Management of Gastroesophageal Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis. *AASLD Practice Guidelines 2007*
 19. Susana G. Rodrigues, Yuly P. Mendoza, Jaime Bosch. Beta-blockers in cirrhosis: Evidence-based indications and limitations *JHEP Reports*. *EASL 2020*
 20. Sharma M, Singh S, Desai V, Shah VH, Kamath PS, Murad MH, Simonetto DA. Comparison of Therapies for Primary Prevention of Esophageal Variceal Bleeding: A Systematic

Review and Network Meta-analysis. *Hepatology*. 2019
Apr;69(4):1657-1675.

HORMONAL AND HAEMODYNAMIC CHANGES IN PREGNANCY

Dwiana Ocviyanti

Divisi Obstetri dan Ginekologi Sosial, Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo

Pendahuluan

Sebanyak 94% kematian ibu terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah ke bawah yang salah satunya adalah Indonesia. *World Health Organization* (WHO) melalui program *Sustainable Development Goals* (SDGs) sebagai agenda dunia untuk mencapai perdamaian dan kemakmuran manusia, telah menetapkan 169 capaian terukur dan salah satunya menurunkan rasio kematian ibu mencapai 70 kematian setiap 100,000 kelahiran hidup pada tahun 2030. Berdasarkan data terakhir WHO (2017), rasio kematian ibu di Indonesia menempati peringkat dua tertinggi di Asia Tenggara yaitu sebanyak 177 kematian setiap 100,000 kelahiran hidup.¹

Kondisi demografi dan geografis Negara Indonesia menyebabkan hanya 63% kelahiran yang dilakukan di fasilitas layanan kesehatan. Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan dan *United Nations Population Fund* (UNFPA) mengenai disparitas angka kematian ibu di lima region (Sumatera, Jawa-Bali, Kalimantan, Sulawesi, Indonesia Bagian Timur), didapatkan sebanyak 41.9% kematian ibu terjadi di rumah

sakit umum daerah. Gangguan hipertensi (preeklamsia, eklamsia) dan perdarahan pascapersalinan merupakan dua penyebab utama terbanyak untuk kasus kematian ibu diikuti oleh sepsi, persalinan lama, dan komplikasi dari persalinan risiko tinggi di Indonesia.²

Rumah Sakit Umum Pendidikan Nasional (RSUPN) dr. Cipto Mangunkusumo sebagai rumah sakit rujukan nasional Indonesia, melaporkan angka kematian ibu sebanyak 661/100,000 kelahiran hidup dalam rentang pelayanan 2008 – 2016.³ Studi oleh Ocviyanti dan Fernando menunjukkan temuan serupa bahwa preeklamsia-eklamsia, perdarahan pascapersalinan, dan kelainan jantung merupakan penyebab tersering kematian pada ibu, diikuti oleh berbagai penyakit dan kelainan lain.⁴

Tingginya angka kematian ibu dan telah diketahuinya berbagai kondisi penyebab kematian utama ibu, menunjukkan bahwa sangat penting untuk memberikan manajemen yang tepat bagi ibu hamil. Sebagai upaya memberikan manajemen terbaik, memahami perubahan fisiologis kehamilan sangat penting dalam menentukan apakah patologi yang tampak memang patologis atau temuan normal pada wanita hamil karena perubahan hormon dan fungsi organ. Memahami fisiologi kehamilan memungkinkan seluruh dokter, tidak hanya spesialis Obstetri dan Ginekologi, untuk memberikan perawatan terbaik bagi ibu hamil. Maka dari itu, tulisan kali ini akan membahas mengenai perubahan hormonal dan hemodinamik dalam kehamilan.

Kinerja fisiologis tubuh wanita mengalami perubahan signifikan pada seluruh sistem organ selama kehamilan. Seluruh perubahan selama kehamilan bertujuan untuk memungkinkan pertumbuhan janin dan perkembangan plasenta untuk memberikan asupan nutrisi untuk janin.⁵ Perubahan ini menyebabkan kerja organ yang berbeda dibanding wanita yang tidak hamil dan apabila terjadi kelainan pada perkembangan kehamilan dapat menyebabkan komplikasi bagi ibu dan janin. Maka dari itu, penting bagi seluruh penyedia layanan kesehatan untuk memahami perubahan fisiologis yang menyertai kehamilan dan mengenali perubahan patologis agar dapat memberikan pelayanan terbaik untuk wanita hamil.

Proses kehamilan sudah dimulai sejak terjadinya pembuahan sel telur dengan sperma yang memulai proses embriogenesis. Sel telur yang sudah dibuahi akan berkembang membentuk blastokista dan memulai proses implantasi pada endometrium ibu. Implantasi tersebut memicu sel stroma endometrium mengalami desidualisasi agar menunjang kelangsungan hidup embrio dan melindungi embrio dari respons imunologi. Setelah terjadi implantasi, hormon *human chorionic gonadotropin* (hCG) akan disekresikan untuk menunjang proses embriogenesis yaitu pembentukan tiga lapisan (ektoderm, mesoderm, endoderm) dari blastokista. Setelah embrio terbentuk, proses perkembangan sistem organ utama berkembang akan dimulai dan disebut sebagai organogenesis. Setelah 8 minggu sejak implantasi, atau

usia 10 minggu kehamilan, embrio kemudian disebut janin hingga dilahirkan.⁶

Sistem reproduksi wanita

Rahim akan mengalami perubahan secara struktural dan hipertrofi seluler secara masif untuk memastikan proses pertumbuhan janin berjalan dengan baik. Selama proses ini, rahim akan mengupayakan untuk mempertahankan keadaan nonkontraktif pasif dengan cara meningkatkan kadar progesteron. Hormon progesteron akan melemaskan otot polos plasenta sehingga terjadi pertumbuhan sel uterus dan pembentukan pembuluh darah baru. Selain progesteron, berbagai hormon lain seperti estrogen juga bertanggung jawab untuk memulai proses pertumbuhan uterus selama awal kehamilan. Uterus akan tumbuh dari 70 g hingga 1100 g disertai peningkatan kapasitas volume dalam uterus dari 10 mL menjadi 5000 mL.⁷

Pada sekitar minggu 12 dan 16, korpus uterus bagian bawah akan terbuka sehingga memungkinkan uterus menjadi lebih bulat dan memberi ruang untuk kantung ketuban membesar tanpa terjadi kontraksi uterus yang berlebihan. Uterus akan memanjang dengan cepat dimulai pada usia 20 hingga 32 minggu kehamilan yang membuat dinding uterus akan semakin menipis. Diameter longitudinal akan tumbuh lebih cepat dibandingkan diameter transversal dan anterior-posterior. Pada minggu ke-28, umumnya pertumbuhan janin maksimum telah tercapai dan pertumbuhan

jaringan uterus akan melambat tetapi terus berlanjut meregang dan menipis. Beberapa minggu setelah melahirkan, rahim akan kembali ke struktur sebelum kehamilan.⁷

Sistem kardiovaskuler dan hemodinamik

Adaptasi utama sistem kardiovaskular pada wanita hamil dapat memunculkan gejala dari penyakit jantung yang sebelumnya dimiliki namun asimtomatik dan dapat meningkatkan morbiditas serta kematian ibu. Perubahan hemodinamik selama kehamilan meliputi peningkatan volume darah, curah jantung, dan detak jantung serta penurunan tekanan darah arteri dan resistensi vaskular sistemik.⁸

Volume darah akan meningkat secara signifikan selama kehamilan dimulai sekitar usia 6 minggu kehamilan dan mencapai volume maksimal (4700-5200 mL) pada usia 32 minggu. Selain peningkatan volume darah, terdapat redistribusi cairan selama kehamilan terutama pada trimester ketiga terdapat peningkatan volume interstisial dan plasma, dengan lebih banyak volume cairan ekstraseluler di ruang intravaskular dibandingkan wanita tidak hamil. Hingga saat ini masih belum diketahui secara jelas mekanisme spesifik yang bertanggung jawab atas kondisi hipervolemia, banyak faktor seperti hormon steroid dan oksida nitrat yang bekerja bersamaan mengubah cairan ibu untuk menyeimbangkan volume plasma. Peningkatan kadar estrogen menyebabkan retensi natrium melalui kerja ginjal langsung

maupun meningkatkan produksi angiotensinogen hepatic. Estrogen merangsang peningkatan produksi renin ginjal, yang akan stimulasi sekresi aldosteron sehingga meningkatkan air tubuh total. Terdapat berbagai hormon lain yang bertanggung jawab untuk peningkatan volume cairan total termasuk deoksikortikosteron, prostaglandin, prolaktin, laktogen, *growth hormone*, dan hormon adrenokortikotropik. Selain itu, peningkatan tekanan ureter akibat obstruksi mekanik dari uterus dapat menyebabkan retensi natrium.^{8,9}

Peningkatan volume darah juga disertai dengan meningkatnya produksi sel darah merah sebanyak 17-40% (250-450 mL) yang membutuhkan konsumsi besi tambahan sebanyak 500 mg selama kehamilan. Peningkatan eritropoiesis dapat terjadi karena peningkatan kadar progesteron, somatomammotropin korionik, dan prolaktin selama kehamilan. Meskipun terjadi peningkatan produksi sel darah merah, peningkatan volume plasma lebih signifikan sehingga terjadi fenomena anemia fisiologis pada kehamilan (Hb 11-12 g/dL; Ht 33-38%).^{8,9} Pemberian suplementasi besi sangat esensial untuk mengatasi penurunan Hb selama kehamilan. Maka dari itu, pada wanita hamil dengan penyakit penyerta anemia harus diperhatikan dan diatasi dengan seksama. Wanita dengan anemia defisiensi zat besi akan mengalami gangguan eritropoiesis akibat ketidakcukupan komponen pembentukan sel darah merah yang

mengakibatkan tidak adekuatnya agen transpor nutrisi untuk janin.⁴

Atrial natriuretic peptide (ANP) dan *brain natriuretic peptide (BNP)* merupakan hormon peptida yang berperan penting dalam menjaga homeostatis volume cairan selama kehamilan. Hormon ANP akan dilepaskan dan memberi efek vasodilatasi perifer dan diuretik ketika atrium meregang akibat meningkatnya volume cairan yang meningkat seiring usia kehamilan. Sedangkan, hormon BNP akan diproduksi akibat stimulasi ventrikel jantung dan memberikan efek yang serupa yaitu menurunkan resistensi vaskular sistemik dan meningkatkan diuresis yang berdampak pada peningkatan curah jantung.⁸

Curah jantung akan meningkat 30-60% selama kehamilan dengan sebagian besar peningkatan terjadi selama trimester pertama dan curah maksimum tercapai antara 20-24 minggu lalu dipertahankan hingga melahirkan.¹⁰ Peningkatan curah jantung disebabkan karena peningkatan volume sekuncup pada awal kehamilan dan dipertahankan dengan peningkatan denyut jantung saat akhir trisemester ketiga ketika volume sekuncup menurun. Peningkatan hormon progesteron, estrogen, dan prostaglandin selama kehamilan menyebabkan relaksasi otot polos termasuk memberikan efek vasodilatasi pembuluh darah secara sistemik. Selain itu, prostasiklin melemahkan efek vasokonstriksi dari angiotensin II dan noradrenalin selama kehamilan.⁸ Vasodilatasi menyebabkan penurunan resistensi

vaskular sistemik yang mengakibatkan penurunan tekanan darah arteri sebanyak 5-10 mmHg untuk tekanan sistolik dan 10-15 mmHg untuk tekan diatolik. Secara fisiologis, penurunan ini mencapai titik terendah pada usia 24 minggu kehamilan dan perlahan meningkat kembali.¹⁰

Perubahan sistem koagulasi selama kehamilan menghasilkan keadaan hiperkoagulasi fisiologis akibat peningkatan konsentrasi faktor pembekuan (VIII, IX, X, fibrinogen). Selain itu konsentrasi antikoagulan endogen seperti antitrombin dan protein S menurun sehingga aktivitas fibrinolitik menurun. Keadaan hiperkoagulasi menyebabkan wanita hamil lebih berisiko mengalami trombosis vena yang dimulai sejak trimester pertama hingga 12 minggu setelah melahirkan. Akan tetapi pemeriksaan waktu tromboplastin parsial teraktivasi, waktu protrombin, dan waktu trombin tetap normal tanpa adanya tanda koagulopati.¹¹

Seluruh perubahan fisiologis ini, memungkinkan terjadinya perubahan denyut yang tampak berupa murmur ejeksi sitolik pada sebagian besar wanita hamil. Selain itu, mungkin ditemukan bunyi jantung tambahan, denyut ektopik, dan edema perifer. Seiring perkembangan kehamilan dapat menyebabkan perubahan posisi jantung sehingga beberapa perubahan EKG (denyut ekotipik atrium dan ventrikel; gelompok Q kecil; gelombang T terbalik pada sadapan III; depresi segmen ST dan inversi gelombang T pada sadapan inferior dan lateral; pergeseran sumbu kiri).¹⁰ Stasis vena pada tungkai bawah dikaitkan dengan terjadinya

venodilatasi dan penurunan aliran terutama pada sisi kiri. Hal ini disebabkan karena kompresi vena iliaka kiri oleh arteri iliaka kiri dan arteri ovarium sedangkan di sebelah kanan arteri iliaka tidak melintasi vena.¹¹

Pada pasien dengan komorbid hipertensi sebelum kehamilan memiliki risiko disfungsi endotel yang lebih tinggi dan menyebabkan perfusi plasenta tidak adekuat. Kondisi plasenta yang iskemik akan menstimulasi pelepasan faktor antiangiogenik yang akan mengganggu efek vasodilatasi sistemik oleh hormon fisiologis kehamilan. Faktor antiangiogenik menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular, dengan aktivasi kaskade koagulasi, vasokonstriksi, dan hemolisis mikroangiopati dengan cara menghambat reseptor *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Placenta Growth Factor* (PGF).⁹ Faktor-faktor ini menyebabkan manifestasi klinis preeklamsia mencakup hipertensi, proteinuria, kejang, perdarahan serebral, DIC, gagal ginjal, edema paru, insufisiensi uteroplasenta, abrupsi plasenta, kelahiran prematur, dan peningkatan angka kelahiran melalui operasi caesar.¹² Pada fisiologi kehamilan normal, menurunnya respon stimulasi vasokonstriktor berperan penting untuk menjaga hemodinamik tekanan darah ibu. Akan tetapi, pada wanita dengan hipertensi kronik atau preeklamsia ditemukan peningkatan sensitivitas vaskular terhadap angiotensin II dan menurunnya angiotensin plasma.^{12,13}

Perubahan hemodinamik dan kardiovaskuler yang terjadi pada wanita hamil akan meningkatkan kerja jantung karena perlu mencukupi kebutuhan curah jantung untuk memberikan nutrisi untuk plasenta dan uterus. Maka dari itu, seseorang dengan penyakit jantung bawaan, penyakit katup, aritmia, kardiomiopati, atau jenis penyakit jantung lainnya akan berisiko mengalami gagal jantung kongestif, edema paru, dan aritmia yang tidak terkontrol. Selain itu, pada seseorang dengan penyakit aorta akan meningkatkan risiko terjadinya diseksi aorta. Beberapa periode kehamilan ketika peningkatan volume darah maksimal (akhir trimester pertama; trimester kedua pada usia kehamilan sekitar 20 minggu; usia 29-30 minggu) meningkatkan risiko terjadinya komplikasi pada pasien.¹⁴

Peripartum adalah tahapan paling kritis untuk wanita hamil dengan penyakit kardiovaskular karena saat persalinan akan terjadi peningkatan katekolamin yang menyebabkan peningkatan denyut jantung dan curah jantung ibu. Setiap uterus mengalami kontraksi, akan terjadi autotransfusi sebanyak 500 mL darah dari uterus ke sistem vaskular ibu yang secara signifikan meningkatkan preload. Selain itu, terdapat perpindahan cairan dari kompartemen ekstrasvaskular ke intravaskular selama periode segera setelah melahirkan. Dengan demikian, pasien dengan penyakit jantung berisiko lebih tinggi mengalami gagal jantung, terutama pada periode peripartum.¹⁴

Selain tantangan mengelola wanita hamil dengan penyakit jantung bawaan, janin juga dipengaruhi oleh plasentasi yang buruk karena penurunan perfusi uterus akibat penurunan curah jantung. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan risiko pertumbuhan janin terhambat, oligohidramnion, dan kemungkinan kematian janin intrauterin. Akhirnya, janin berisiko mengalami komplikasi prematuritas terlepas dari apakah persalinan prematur diindikasikan untuk komplikasi ibu atau janin. Surveilans janin antenatal meliputi evaluasi ultrasonografi anatomi janin dan pemantauan pertumbuhan janin, volume cairan ketuban, dan fungsi plasenta.¹⁴

Sistem pulmoner

Uterus yang semakin membesar seiring usia kehamilan akan mengangkat diafragma yang mengakibatkan penurunan kapasitas paru total sebesar 5%. Pada sisi lain volume tidal (VT) meningkat sebesar 30-40% sehingga menurunkan volume cadangan ekspirasi sebanyak 20%. Jumlah ventilasi per menit juga akan meningkat sebesar 30-40% karena laju pernapasan konstan dipertahankan. Peningkatan jumlah ventilasi yang terjadi selama kehamilan memungkinkan peningkatan kadar PO_2 alveolar (PAO_2) dan arteri (PaO_2) serta penurunan $PACO_2$ dan $PaCO_2$. $PaCO_2$ menurun dari 40 mmHg menjadi 30 mmHg dalam 20 minggu pertama kehamilan yang menciptakan perbedaan gradien CO_2 antara janin dan ibu untuk meningkatkan sirkulasi oksigen dan pembuangan

CO₂ pada janin. Hal ini terjadi akibat peningkatan kadar progesteron, yang dapat berperan dalam meningkatkan respons sistem pernapasan terhadap CO₂ atau menjadi stimulan utama. Perubahan ini dibutuhkan untuk mencukupi peningkatan metabolisme tubuh sebesar 15% dan konsumsi oksigen sebesar 20% selama kehamilan.¹¹

Penurunan kadar PaCO₂, peningkatan VT, dan penurunan kapasitas total paru secara bersamaan berperan terhadap munculnya dispnea selama kehamilan pada sekitar 60-70% wanita hamil. Dispnea yang terjadi merupakan persepsi subyektif tanpa adanya hipoksia yang umum dijumpai selama trimester ketiga tetapi dapat terjadi kapan saja.¹¹

Sistem renal

Sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) akan aktif pada awal kehamilan sehingga meningkatkan reabsorpsi natrium. Pada sisi lain, peningkatan laju filtrasi glomerulus (LFG) berfungsi menurunkan kadar natrium plasma. Selain itu, peningkatan progesteron dan prostasiklin serta modifikasi reseptor angiotensin I pada kehamilan, akan menyebabkan resistensi relatif terhadap kerja angiotensin II. Resistensi tersebut akan menyeimbangkan efek vasokonstriksi dari angiotensin dan memungkinkan terjadinya vasodilatasi arteri ginjal akibat stimulasi relaksin dari lapisan endotelium untuk sintesis oksida nitrat.

Vasodilatasi ginjal akan meningkatkan LFG (50%) dan aliran plasma ginjal. Penurunan resistensi vaskular sistemik menyebabkan penurunan resistensi vaskular pada arteriol aferen dan eferen renal sehingga mempertahankan tekanan hidrostatis glomerulus. Hormon progesteron turut berperan dalam penurunan tonus ureter, peristaltik, dan tekanan kontraksi yang melebarkan ureter. Peningkatan LFG akan menurunkan nitrogen urea darah dan kreatinin sebesar 25%. Peningkatan LFG dan peningkatan permeabilitas kapiler glomerulus terhadap albumin menyebabkan peningkatan ekskresi protein sebanyak 300 mg/hari. Reabsorpsi tubular yang tidak optimal terhadap glukosa dan urea menghasilkan peningkatan laju ekskresi.¹¹

Sistem pencernaan dan metabolisme

Peningkatan kadar estrogen, progesteron, dan *human chorionic gonadotropin* (hCG) menyebabkan mual dan muntah (*morning sickness*) selain hipoglikemia juga bisa menjadi penyebab tambahan. *Morning sickness* terjadi pada lebih dari 70% kehamilan dan dapat terjadi kapan saja yang umumnya membaik pada minggu ke 14-16 kehamilan. Jika mual dan muntah yang terjadi cukup parah hingga terjadi ketosis dan penurunan berat badan lebih dari atau sama dengan 5% dari berat badan sebelum hamil, kondisi ini disebut sebagai hiperemesis gravidarum yang memerlukan penggantian cairan intravena dan vitamin.¹¹

Peningkatan kadar progesteron menyebabkan relaksasi otot polos yang membuat waktu pengosongan lambung semakin lama penurunan tonus sfingter gastroesophageal sehingga sering terjadi refluks. Selain itu, relaksasi otot polos juga terjadi di usus besar berupa penurunan motilitas sehingga meningkatkan penyerapan air dan menyebabkan konstipasi.¹¹

Plasenta menghasilkan laktogen plasenta manusia yang berfungsi untuk memberikan nutrisi ke janin. Laktogen menginduksi lipolisis sehingga meningkatkan asam lemak bebas yang akan digunakan sebagai energi untuk ibu dan memungkinkan penyimpanan glukosa dan asam amino untuk janin.¹¹ Selain itu, laktogen juga bersifat antagonis insulin yang bersama dengan *growth hormone* (GH), progesteron, kortisol, dan prolaktin menciptakan keadaan diabetogenik pada ibu untuk memungkinkan pemberian nutrisi pada janin.¹⁵ Efek tersebut menyebabkan terjadinya hiperplasia sel beta pankreas untuk menghasilkan kadar insulin dan sintesis protein dalam jumlah yang lebih banyak. Sensitivitas insulin wanita hamil akan meningkat pada awal kehamilan dan menjadi resisten pada trimester kedua dan ketiga.¹¹

Kolesterol serum total dan trigliserida akan meningkat selama kehamilan karena peningkatan sintesis di hati dan penurunan aktivitas lipoprotein lipase. Kolesterol LDL meningkat selama kehamilan sebanyak 50% pada aterm yang berperan penting dalam steroidogenesis plasenta. Kolesterol HDL meningkat

selama paruh pertama kehamilan dan kemudian turun pada trimester ketiga sambil tetap berada di atas tingkat tidak hamil. Peningkatan trigliserida sangat penting untuk mencukupi kebutuhan energi ibu dan glukosa janin. Maka dari itu, kebutuhan kalori dan nutrisi selama kehamilan meningkat mencakup protein, zat besi, kalsium, folat, serta vitamin dan mineral lainnya. Kebutuhan protein pada kehamilan meningkat dari 60 g/hari menjadi 70-75 g/hari karena asam amino akan diutamakan ke janin yang sedang berkembang. Kebutuhan kalsium janin sebesar 30 g kalsium sehingga konsumsi yang dibutuhkan meningkat menjadi 1,5 g/hari. Peningkatan penyerapan kalsium dikaitkan dengan peningkatan ekskresi kalsium dalam urin sedangkan saat dipuaskan nilai kalsium urin kembali normal. Ini menegaskan bahwa hiperkalsiuria diakibat oleh peningkatan absorpsi dan faktor risiko untuk batu ginjal.¹¹

Tabel 1. Estimasi berat deposisi jaringan dan total energi selama kehamilan.¹⁶

	Jumlah Deposisi Jaringan				Total energi yang dibutuhkan (Kcal)
	Trisemes ter 1 (g/hari)	Triseme ster 2 (g/hari)	Trisemes ter 3 (g/hari)	Total (g/280 hari)	
Pertam					
bahan berat	17	60	54	12000	35130
Deposi					
si protein	0	1,3	5,1	597	3370
Deposi					
si lemak	5,2	18,9	16,9	3741	34600

Wanita dengan gangguan nutrisi seperti kekurangan energi kronik ataupun obesitas akan mengganggu proses perubahan fisiologi kehamilan. Obesitas dikaitkan dengan peningkatan risiko hampir pada semua komplikasi kehamilan (hipertensi gestasional, preeklamsia, diabetes mellitus gestasional, persalinan bayi besar menurut usia kehamilan, cacat bawaan yang lebih tinggi) dibandingkan wanita dengan BMI normal. Hal ini dapat terjadi karena gangguan metabolisme akibat tingginya kadar glukosa

darah pada ibu obesitas. Pada ibu hamil dengan obesitas ditemukan konsentrasi leptin darah ibu dan tali pusat meningkat yang disertai dengan bukti terjadinya peningkatan tanda inflamasi (protein C-reaktif, IL-6). Peningkatan mediator inflamasi ini berkaitan dengan resistensi insulin yang mendasari peningkatan glukosa, lipid, dan asam amino ibu pada kehamilan obesitas. Peningkatan beberapa komponen tersebut akan menginduksi terjadinya peningkatan adipositas, resistensi insulin, dan hipertensi pada janin. Setelah itu janin akan mengalami hiperinsulinemia sebagai respons terhadap hiperglikemia ibu sebagaimana yang juga terjadi pada ibu hamil yang memiliki penyakit penyerta diabetes.¹⁵

Gangguan metabolisme sejak saat janin akan memberikan stimulasi untuk perkembangan jaringan adiposa sebelum waktunya, yang kemudian dapat bertahan hingga dewasa. Mekanisme status gizi pada awal kehidupan akan mempengaruhi metabolisme fenotipe janin yang dapat memodifikasi DNA epigenetik secara permanen. Modifikasi DNA ini dapat menyebabkan perubahan permanen pada struktur organ, sejumlah sel seperti, atau perubahan ekspresi gen yang terus-menerus menyebabkan perubahan fungsi metabolisme.¹⁵

Tabel 2. Kebutuhan nutrisi saat kehamilan berdasarkan usia ibu.¹⁶

	Usia (tahun)	
	14-18	19-50
Vitamin larut lemak		
Vitamin A	750 ug	770 ug
Vitamin D	15 ug	15 ug
Vitamin E	15 mg	15 mg
Vitamin K	75 ug	90 ug
Vitamin larut air		
Vitamin C	80 mg	85 mg
Riboflavin	1.4 mg	1.4 mg
Niacin	1.4 mg	1.4 mg
Vitamin B6	18 mg	18 mg
Vitamin B9	1.9 mg	1.9 mg
Vitamin B12	600 ug	600 ug
	2.6 ug	2.6 ug
Mineral		
Kalsium	1300 mg	1000 mg
Natrium	1.5 g	1.5 g
Kalium	4.7 g	4.7 g
Besi	27 mg	27 mg
Zinc	12 mg	11 mg
Iodin	220 ug	220 ug
Selenium	60 ug	60 ug

Makronutrien

Protein	71 g	71 g
Karbohidrat	175 g	175 g
Serat	28 g	28 g

Sistem endokrin

Selama kehamilan, sistem endokrin sebagian besar wanita dianggap sebagai keadaan eutiroid meskipun terdapat beberapa perubahan. Peningkatan kadar estrogen pada kehamilan menstimulasi globulin pengikat tiroksin sehingga meningkatkan kadar tiroksin (T4) dan tri-iodotironin (T3). Sedangkan, kadar T3 dan T4 bebas tetap relatif konstan dengan sedikit penurunan pada trimester kedua dan ketiga. Stimulasi hCG pada tiroid membuat kadar *thyroid stimulating hormone* (TSH) agak menurun pada trimester pertama dan meningkat kembali pada akhir trimester pertama.¹¹

Produksi hormon kelenjar adrenal juga meningkat akibat berkurangnya resistensi vaskular sistemik dan tekanan darah yang merangsang RAAS. Aldosteron mengalami peningkatan yang signifikan sebanyak tiga kali lipat pada akhir trimester pertama dan sepuluh kali lipat pada akhir trimester ketiga. Selain itu wanita hamil akan cenderung menjadi hiperkortisol karena peningkatan produksi kortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), corticosteroid-binding globulin (CGB), dan deoxycorticosterone. Pada akhir trimester ketiga, plasenta akan

menghasilkan hormon pelepas kortikotropin sehingga meningkatkan kadar kortisol menjadi tiga kali lebih tinggi daripada wanita yang tidak hamil untuk memicu persalinan. ¹¹

Peningkatan kadar estradiol selama kehamilan menghasilkan peningkatan prolaktin serum hingga 10x lipat pada akhir kehamilan. Peningkatan prolaktin menginduksi proliferasi sel-sel di kelenjar pituitari terutama lobus anterior. Akan tetapi, lobus posterior juga mengalami stimulasi sehingga menghasilkan peningkatan kadar oksitosin. ¹¹

Sistem muskuloskeletal dan dermatologi

Perubahan bentuk uterus akan menyebabkan pergeseran pusat gravitasi yang terjadi pada kehamilan sehingga meningkatkan derajat lordosis punggung bawah dan fleksi pada daerah leher. Hal ini dapat menyebabkan otot punggung bagian bawah menjadi tegang yang memburuk seiring perkembangan kehamilan. Sendi sakroiliaka dan simfisi pubis akan terjadi pergeseran dan pelebaran disertai kelemahan sendiri pada bagian lumbar. Pada beberapa kondisi dapat terjadi kompresi saraf yang menimbulkan rasa tidak nyaman pada wanita hamil sesuai dengan fungsi saraf yang terkompresi. ¹¹

Peningkatan kadar estrogen menyebabkan spider nevus dan eritema palmar. Selain itu, peningkatan hormon perangsang melanosit dan hormon steroid menyebabkan hiperpigmentasi pada wajah, puting susu, perineum, garis perut, dan umbilikus. ¹¹

Penutup

Memahami perubahan yang terjadi selama kehamilan sangat penting untuk manajemen terbaik untuk wanita hamil. Selama kehamilan, tubuh wanita mengalami banyak perubahan fisik dan hormonal yang dapat menimbulkan berbagai permasalahan fisik dan emosional pada pasien. Maka dari itu, sangat penting untuk seluruh dokter dan tenaga kesehatan lain, tidak hanya spesialis Obstetri dan Ginekologi, untuk memahami fisiologis kehamilan dan pengaruh berbagai komorbid yang ada pada wanita hamil. Pengetahuan terhadap perubahan hormonal dan hemodinamik kehamilan akan sangat menentukan pemilihan manajemen wanita hamil yang sangat menentukan luaran angka kematian ibu.

Referensi

1. Maternal mortality ratio (per 100 000 live births). World Health Organization.
2. Soemantri S, Budi Utomo dr, Hull TH, et al. KAJIAN DETERMINAN KEMATIAN MATERNAL DI LIMA REGION INDONESIA.; 2012.
3. Pedrana A, Qomariyah SN, Tholandi M, et al. Assessing the effect of the Expanding Maternal and Neonatal Survival program on improving stabilization and referral for maternal and newborn complications in Indonesia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;144:30-41. doi:10.1002/ijgo.12733
4. Ocviyanti D, Fernando D. CAUSES OF MATERNAL MORTALITY AT A TERTIARY TEACHING HOSPITAL IN JAKARTA, INDONESIA: A NINE-YEAR RETROSPECTIVE SURVEY. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 2020;51(6):795-802.
5. Creanga AA, Berg CJ, Ko JY, et al. Maternal Mortality and Morbidity in the United States: Where Are We Now? *J Womens Health*. 2014;23(1):3-9. doi:10.1089/jwh.2013.4617
6. Zhang S, Lin H, Kong S, et al. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol Aspects Med*. 2013;34(5):939-980. doi:10.1016/j.mam.2012.12.011

7. Myers KM, Elad D. Biomechanics of the human uterus. *WIREs Systems Biology and Medicine*. 2017;9(5). doi:10.1002/wsbm.1388
8. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic Changes During Normal Pregnancy and Delivery. *Cardiol Clin*. 2012;30(3):317-329. doi:10.1016/j.ccl.2012.05.004
9. Tkachenko O, Shchekochikhin D, W. Schrier R. Hormones and Hemodynamics in Pregnancy. *Int J Endocrinol Metab*. 2014;12(2). doi:10.5812/ijem.14098
10. Hu H, Pasca I. Management of Complex Cardiac Issues in the Pregnant Patient. *Crit Care Clin*. 2016;32(1):97-107. doi:10.1016/j.ccc.2015.08.004
11. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):89-94. doi:10.5830/CVJA-2016-021
12. El-Sayed AAF. Preeclampsia: A review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(5):593-598. doi:10.1016/j.tjog.2017.08.004
13. Kattah AG, Garovic VD. The Management of Hypertension in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):229-239. doi:10.1053/j.ackd.2013.01.014
14. Adam K. Pregnancy in Women with Cardiovascular Diseases. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13(4):209. doi:10.14797/mdcj-13-4-209

15. Poston L, Harthoorn LF, van der Beek EM. Obesity in Pregnancy: Implications for the Mother and Lifelong Health of the Child. A Consensus Statement. *Pediatr Res.* 2011;69(2):175-180. doi:10.1203/PDR.0b013e3182055ede
16. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, et al. *Williams Obstetrics.* 24th ed. McGraw-Hill Education; 2014.

DIABETES IN PREGNANCY

Dyah Purnamasari

Divisi Metabolik Endokrin dan Diabetes
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FKUI

Pendahuluan

Peningkatan kadar glukosa darah ibu dalam kehamilan dibedakan menjadi dua, yaitu diabetes melitus dengan kehamilan (DMH) dan gangguan toleransi glukosa yang terjadi saat kehamilan, atau biasa disebut diabetes melitus gestasional (DMG) (1). Asia Tenggara menjadi peringkat ketiga dengan DMG terbanyak setelah negara timur tengah dan Amerika Utara, dengan prevalensi 15% (2). Di Indonesia, studi mengenai prevalensi DMG tidak banyak. Terdapat studi yang dilakukan sebelum tahun 2000 yang melaporkan prevalensi DMG di Indonesia berkisar 1,9 – 3,6% dari ibu hamil (3). Pengelolaan terhadap DMG menjadi hal yang penting karena dapat berdampak bagi ibu dan bayi, baik jangka pendek maupun panjang.

Patofisiologi

Selama kehamilan, secara normal produksi glukosa meningkat 30% untuk memenuhi kebutuhan energi, meskipun glukosa darah puasa dapat rendah di awal kehamilan yang disebabkan oleh peningkatan volume plasma dan rendah di akhir

kehamilan yang disebabkan kebutuhan penggunaan glukosa oleh janin dan plasenta. Pada kehamilan, kemampuan insulin untuk meningkatkan ambilan glukosa di otot dan jaringan lemak berkurang 50%. Hal itu menyebabkan sekresi insulin meningkat 2-3x sebagai bentuk adaptasi untuk mencapai kadar glukosa yang normal karena berkurangnya sensitivitas insulin. Terjadinya resistensi insulin pada kehamilan dapat disebabkan oleh hormon yang diproduksi oleh plasenta, yaitu *human placental lactogen* dan *placental growth hormone* (2).

Faktor Risiko, Penapisan Dan Diagnosis

Pada wanita dengan DMG, terdapat faktor risiko metabolik sebelum terjadinya kehamilan yang menyebabkan defek pada sel beta pankreas dan resistensi insulin. Beberapa faktor risiko tersebut dapat berupa berat badan berlebih (DM), riwayat GDM sebelumnya, *polycystic ovary syndrome* (PCOS), merokok, etnis, kehamilan multiple, dan janin laki-laki. Kondisi ini menyebabkan insulin bekerja tidak efektif dan tidak adekuat dalam beradaptasi dengan kondisi fisiologis kehamilan, sehingga fungsi insulin untuk menekan produksi glukosa dan ambilan glukosa ke jaringan terganggu dan menyebabkan terjadinya hiperglikemia (2).

Skrining/penapisan terhadap DMG dapat dilakukan pada ibu hamil dengan melihat kelompok faktor risiko terlebih dahulu (Tabel 1) dan alur pada Gambar 1. Pemeriksaan baku emas dalam menegakkan diagnosis DMG adalah tes toleransi glukosa oral

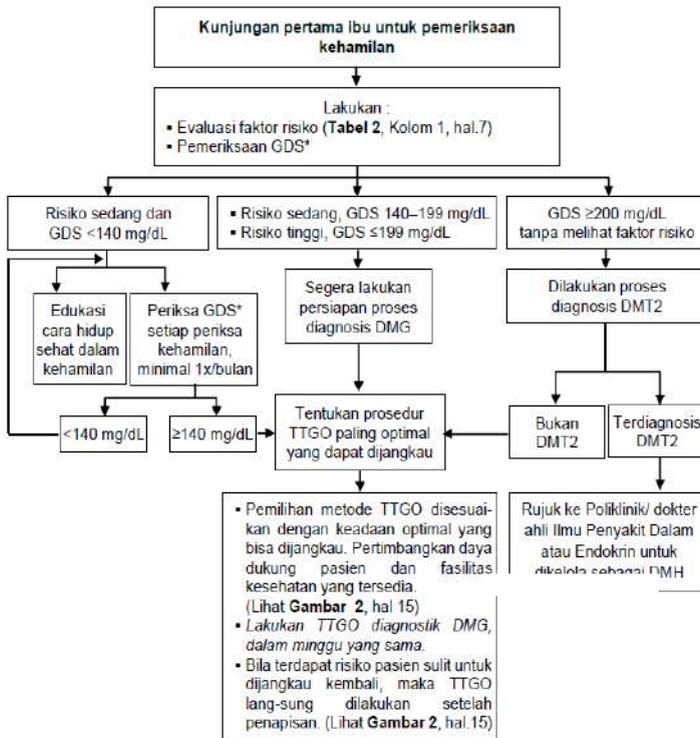
(TTGO). Belum ada keseragaman prosedur diagnostik antara organisasi terkait, kriteria diagnostik DMG dari berbagai panduan dapat dilihat pada h atau obesitas ($BMI \geq 25 \text{kgm}^{-2}$), usia kehamilan tua, riwayat keluarga dengan diabetes melitus tabel 2.

Tabel 1. Penapisan risiko DMG menurut karakteristik klinis dan etnis ibu (diadaptasi dari (1))

Kelompok risiko berdasar klinis	Rekomendasi uji diagnostik (TTGO)
Risiko rendah, bila memenuhi <i>semua</i> kriteria berikut	Tidak diperlukan
Termasuk etnis dengan prevalensi DMG rendah	
Riwayat DM pada <i>first degree relatives</i> (-)	
Usia <25 tahun	
Berat badan sebelum hamil normal	
Berat badan saat lahir normal	
Riwayat gangguan metabolisme glukosa (-)	
Riwayat obstetri yang buruk (-)	
Risiko sedang	Dilakukan pada usia kehamilan 24 – 28 minggu
Tidak termasuk dalam kelompok risiko rendah maupun tinggi	
Risiko tinggi bila memenuhi <i>dua atau lebih*</i> dari kriteria berikut	Dilakukan pada pemeriksaan kehamilan pertama kali atau secepat mungkin setelahnya. Bila hasilnya normal maka diulang pada usia kehamilan 24 – 28 minggu.
Obesitas	
Riwayat DM pada <i>first degree relatives</i> (+)	
Riwayat gangguan toleransi glukosa (+)	
Riwayat melahirkan bayi makrosomia (+)	

Terdapat glucosuria

Group etnis dengan prevalensi tinggi (*Hispanic, American, Native American, Asian American, African American, Pacific Islander, Asian dan South Asian*)



Gambar 1. Alur penapisan DMG(1)

Tatalaksana

Secara umum, komponen pengelolaan DMG terdiri dari; terapi nutrisi medis (TNM), latihan aktivitas fisik, pemantauan

kadar glukosa darah secara mandiri (PGDM, terapi farmakologis, serta pemantauan dan pengendalian peningkatan berat badan ibu dalam kehamilan.(1) 70-85% ibu dengan GDM dapat mengontrol kadar gulanya hanya dengan modifikasi gaya hidup (4).

Rekomendasi pengaturan gizi pada ibu dengan DMG adalah 25 – 30 kkal/kg + 50 kkal pada trimester 1; 25 – 30 kkal/kg + 250 kkal pada trimester 2; dan 25 – 30 kkal/kg + 450 kkal pada trimester 3. Bila kadar glukosa meningkat dengan asupan kalori tersebut, 3 kali porsi/hari diubah frekuensinya menjadi 4-6 kali/hari. Vitamin D dan omega 3 dapat menjadi suplementasi yang diperlukan pada pasien DMG untuk memperbaiki resistensi insulin. Selain itu, dapat dilakukan aktivitas fisik intensitas sedang selama 150 menit/minggu (1).

Bila target kendali glukosa tidak tercapai dalam 2 – 4 minggu setelah terapi nutrisi dan aktivitas fisik, dengan target gula darah puasa <95 mg/dL, gula darah setelah 1 jam <140 ml/dL, gula darah setelah 2 jam <120 mg/dL, dapat dimulai terapi farmakologis (1). Insulin merupakan terapi lini pertama untuk GDM, karena obat oral lainnya seperti metformin dan glyburide dapat melewati plasenta.(4) Regimen insulin dipilih berdasar profil glukosa darah. Bila gula darah puasa > 90-95 mg/dL, insulin basal dapat diberikan dengan dosis 0.2 unit/kg/hari. Bila gula darah setelah makan meningkat, insulin *rapid-acting* atau insulin regular dapat diberikan sebelum makan dengan dosis 1 unit

insulin untuk 10 – 15 gram karbohidrat. Bila keduanya meningkat, dapat diberikan 3 kali insulin sebelum makan dan insulin basal dengan total dosis insulin di trimester pertama 0,7 unit/kg/hari, trimester kedua 0,8 unit/kg/hari, dan trimester ketiga 0,9-1,9 unit/kg/hari (5).

Tabel 2. Kriteria diagnostik DMG (diadaptasi dari(1))

ADA (2019)	WHO	IADPSG	ACOG
Satu langkah: TTGO 75 g (mg/dL): GDP \geq92 GD 1 jam \geq 180 GD 2 jam \geq 153 Diperlukan 1 nilai abnormal untuk diagnosis	TTGO 75 g (mg/dL): GDP 92-125 GD 1 jam \geq 180 2 jam 153- 199 Diperlukan 1 nilai abnormal untuk diagnosis, atau dengan menemukan komplikasi DMG	TTGO 75 g (mg/dL) GDP \geq 92 GD 1 jam \geq 180 GD 2 jam \geq 153 Diperlukan 1 nilai abnormal untuk diagnosis	Dua langkah: Langkah 1: Diberikan glukosa 50 g (mg/dL): Bila GD 1 jam >135 atau >140, dilanjutkan langkah 2 dengan TTGO 100 g (mg/dL): GDP \geq 105 GD 1 jam \geq 190 GD 2 jam \geq 165 GD 3 jam \geq 145 Diperlukan \geq 2 nilai abnormal untuk diagnosis
Dua langkah: Langkah 1: Diberikan glukosa 50 g (mg/dL): Bila GD 1 jam \geq 130 maka dilanjutkan dengan langkah 2 TTGO 100g dengan kriteria diganostik menurut Carpenter- Coustan atau NDDG			

ACOG: *American College of Obstetricians and Gynecologist*, ADA: *American Diabetes Association*, DM: diabetes mellitus, GD: glukosa darah, GDP: glukosa darah puasa, GDS: glukosa darah sewaktu, IADPSG: *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*, PERKENI: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, TTGO: tes toleransi glukosa oral, WHO: *World Health Organization*.

Ibu dengan GDM perlu mendapatkan tatalaksana yang adekuat agar terhindar dari komplikasi yang dapat terjadi, misalkan trauma jalan lahir, ruptur uterus, dan berisiko lahir melalui *cesarean section* karena kemungkinan makrosomia dan polihidramnion (6). Polihidramnion disebabkan karena poliuria akibat hiperglikemia pada janin (7). Ibu dengan GDM memiliki risiko hipertensi dalam kehamilan hingga preeklampsia dikarenakan diabetes dapat menyebabkan gangguan mikrovaskular, pada hal ini invasi trofoblas, sehingga menyebabkan gangguan pada plasenta dan meningkatkan risiko preeklampsia (6). Ibu dengan riwayat GDM memiliki risiko 10 kali lipat untuk menderita DM tipe 2 terutama dalam 5 tahun setelah GDM (8).

DMG juga dapat menyebabkan komplikasi bagi bayi baik jangka pendek maupun jangka panjang. Kondisi hiperglikemia pada ibu dapat menyebabkan hiperglikemia pada fetus melalui *glucose transporter 1* (GLUT 1). Hiperglikemia pada fetus menyebabkan hiperinsulinemia pada fetus yang menyebabkan anabolisme, jaringan lemak berlebih, serta cepatnya pertumbuhan sehingga menyebabkan *large of gestational age* (LGA) dan makrosomia. Kondisi LGA dan makrosomia dapat menyebabkan risiko lahir melalui *cesarean section*, trauma jalan lahir, distosia bahu, cedera plexus brachialis dan fraktur saat persalinan. Keadaan hiperinsulinemia juga meningkatkan abnormalitas metabolik termasuk hipoglikemia pada neonatus,

hiperbilirubinemia, dan neonatus *respiratory distress syndrome* (6). Jumlah kelahiran mati pada usia kehamilan 36 – 42 minggu meningkat pada ibu dengan DMG dibandingkan tanpa DMG (17,1 vs 12,7 per 10.000 kelahiran) (9). Dalam jangka panjang, anak yang lahir dari ibu dengan DMG berisiko untuk memiliki gangguan toleransi glukosa, berat badan berlebih dan obesitas (10). Sebuah studi kohort juga menunjukkan hubungan antara DMG dengan peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular pada usia yang lebih dini (≤ 40 tahun) (11).

Simpulan

Gangguan toleransi glukosa pada kehamilan terjadi akibat perubahan fisiologis pada kehamilan akibat pengaruh hormon kehamilan yang diproduksi plasenta serta adanya faktor risiko metabolik yang dimiliki sebelum kehamilan. Penapisan adanya gangguan toleransi glukosa dalam kehamilan dilakukan pada individu berisiko dan tes toleransi glukosa merupakan pemeriksaan baku standar untuk penapisan. Terapi insulin merupakan terapi farmakologi lini pertama pada kehamilan dengan diabetes dengan target glukosa darah puasa < 95 mg/dL dan glukosa darah 2 jam pasca makan < 120 mg/dL.

Daftar Pustaka

1. PERKENI. Pedoman Diagnosis Penatalaksanaan Hiperglikemia dan Kehamilan 2021: PB PERKENI; 2021.
2. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):47.
3. PERKENI. Konsensus Diagnosis dan Penatalaksanaan Diabetes Melitus Gestasional: PB Perkeni; 1997.
4. Committee ADAPP. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2021;45(Supplement_1):S232-S43.
5. Anca P-S, Roxana Adriana S, Simona Diana S. Insulin Therapy in Gestational Diabetes. In: Amita R, editor. *Gestational Diabetes Mellitus*. Rijeka: IntechOpen; 2019. p. Ch. 4.
6. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*. 2022;43(5):763-93.
7. Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2010;36(3):338-43.
8. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2020;369:m1361.

9. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):309.e1-7.
10. Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, Li AM, Chan MHM, Yuen LY, et al. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care.* 2017;40(5):679-86.
11. Yu Y, Arah OA, Liew Z, Cnattingius S, Olsen J, Sørensen HT, et al. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up. *BMJ.* 2019;367:l6398.

LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK PADA KEHAMILAN

Alvina Widhani

Divisi Alergi Imunologi Klinik

KSM Ilmu Penyakit Dalam

FKUI/RS Dr. Cipto Mangunkusumo/Rumah Sakit UI

Pendahuluan

Perencanaan kehamilan merupakan bagian yang penting dalam manajemen lupus eritematosus sistemik atau *systemic lupus erythematosus* (SLE) karena sebagian besar kasus terutama didapatkan pada perempuan usia reproduksi. *Flare* dapat terjadi selama kehamilan terutama pada pasien dengan lupus yang aktif pada saat konsepsi atau riwayat kelainan ginjal. *Flare* dapat menyebabkan keluaran buruk kehamilan, antara lain preeklamsia, kelahiran preterm, berat badan lahir rendah, dan kematian janin. Sebelum konsepsi sebaiknya pasien sudah dalam aktivitas penyakit yang terkontrol dengan obat-obat yang aman untuk digunakan saat hamil.¹

Epidemiologi

Penelitian terkait SLE pada kehamilan melaporkan hasil beragam. Insidens keluaran kehamilan buruk pada kehamilan dengan SLE lebih tinggi dari pada populasi sehat. Pasien SLE yang hamil lebih berisiko terhadap kondisi berikut antara lain sindrom hipertensi terkait kehamilan, pertumbuhan janin terhambat,

abortus, persalinan prematur, dan gawat janin. Suatu metaanalisis pada 1842 pasien SLE menunjukkan bahwa insidens rekurensi SLE, preeklamsia, eklamsia, nefritis, dan hipertensi terkait kehamilan yaitu 25,6%; 7,6%; 0,8%; 16,1%; dan 16,3%. Insidens terjadinya abortus natural 16%, abortus yang diinduksi 5,9%; kematian neonatus 2,5%; kematian janin dalam kandungan 3,6%; pertumbuhan janin terhambat 12,7%; kegagalan kehamilan 23,4%; dan persalinan preterm 39,4%. Kejadian kelainan jantung disertai neonatal lupus mencapai 1,2% dan pada ibu hamil yang pernah melahirkan anak dengan kelainan jantung neonatal kejadiannya mencapai 18%.²

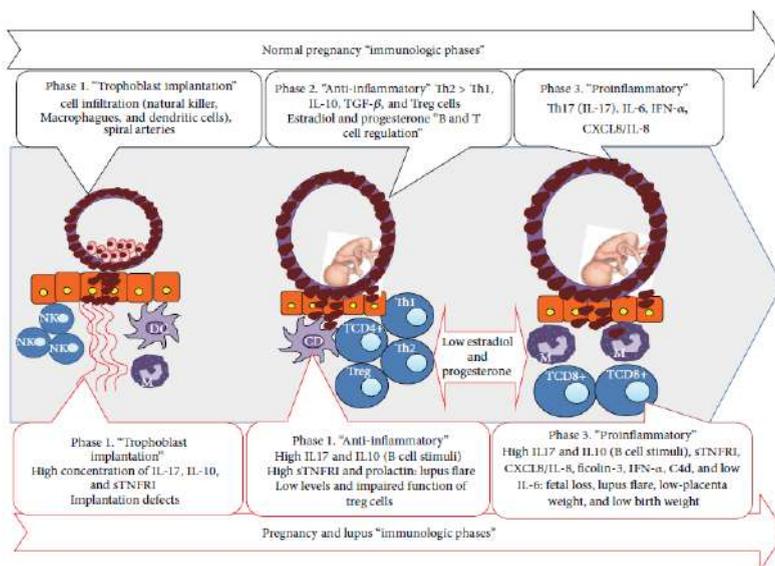
Perubahan saat kehamilan

Kehamilan menyebabkan perubahan respons imun dan neuroendokrin untuk melindungi janin dari respons imun ibu. Pada kehamilan terjadi modulasi komposisi dan fungsi sel imun dan molekul imonomodulator. Janin meningkatkan toleransi terhadap antigen paternal dengan adanya migrasi sel janin dan *cell-free fetal* DNA ke sirkulasi maternal selama kehamilan. Setelah persalinan, respons imun kembali disesuaikan seperti kondisi sebelum hamil. Perubahan-perubahan tersebut memengaruhi kondisi penyakit autoimun pada ibu. Pada gambar 1 dan tabel 1 dapat dilihat perubahan pada kehamilan dengan SLE dibandingkan dengan kehamilan normal.³

Pada saat kehamilan terjadi perubahan rasio sitokin Th1/Th2 menjadi lebih didominasi oleh respons Th2. Sitokin Th1 meliputi interferon gamma, IL-1, IL-2, IL-12, dan *tumor necrosis factor* alfa yang menstimulasi imunitas seluler. Sitokin Th2 yaitu IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10 menginduksi imunitas humoral dan produksi antibodi. SLE merupakan penyakit autoimun yang diperantarai Th2 sehingga dipikirkan dapat terjadi eksaserbasi penyakit. Sel imun lain yaitu Th17 yang menghasilkan IL-17 yang memiliki efek proinflamasi. Pada preklamsia dan *recurrent pregnancy loss* didapatkan peningkatan Th17. Pada SLE didapatkan hilangnya toleransi sel B dan sel T yang kemudian menyebabkan hipereaktivitas sel B dan pembentukan autoantibodi yang patogenik.³ Komplikasi kehamilan pada lupus juga disebabkan oleh disfungsi sel Treg. Kadar Treg yang rendah didapatkan pada desidua kehamilan trimester pertama yang mengalami abortus spontan. Pada kehamilan normal sel Treg proporsinya meningkat dan tertinggi pada desidua.⁴

Pada kehamilan juga didapatkan konsentrasi estrogen dan gestagen yang tinggi yang menstimulasi sekresi IL-4, IL-10, TGF beta, dan IFN gama dan menekan produksi TNF alfa. Estrogen meningkatkan produksi antibodi, respons imun TH2, dan imunitas sel B. Pada trimester ketiga kehamilan pada pasien SLE terjadi penurunan estrogen, progesteron, dan sitokin Th2 dibandingkan perempuan hamil sehat.³ *Flare* lupus saat hamil dapat disebabkan peningkatan kadar estrogen serum yang progresif

selama hamil, terutama pada trimester ketiga. Estrogen meningkatkan reaktivitas respons imun.⁴



Gambar 1. Patogenesis respons imun pada kehamilan normal dan SLE³

Tabel 1. Perubahan respons imun dan hormonal pada kehamilan normal dan lupus³

Respons imun dan hormonal	Kehamilan normal	Kehamilan pada lupus	Manifestasi klinis
Th17; IL 17	Meningkat	Meningkat lebih tinggi	Preeklamsia dan pregnancy loss
Estradiol dan progesteron	Lebih tinggi pada trimester kedua dan ketiga	Lebih rendah pada trimester kedua dan ketiga	Gangguan fungsi plasenta dan fetal loss
IL 6	Rendah pada	Rendah pada	Perubahan

	trimester pertama namun tinggi pada trimester ketiga	semua trimester	regulasi respons imun dari sel T ke Sel B
IL 10	Tinggi pada trimester terakhir	Tinggi sejak prekonsepsi, selama kehamilan sampai postpartum	Stimulasi sel B terus menerus
Sel Treg	Meningkat	Jumlah rendah dan fungsi terganggu	Aktivitas lupus
Kemokin			
CXCL8/IL8 CXCL9/MIG CXCL10/IP10	Rendah	Konsentrasi serum lebih tinggi	Meningkatkan komplikasi kehamilan dan <i>flare</i> lupus
Ficolin-3	Rendah	Meningkat	Hemolisis
IFN alfa	Rendah	Konsentrasi lebih tinggi	Kontribusi untuk preeklamsia
C4d	Rendah	Konsentrasi lebih tinggi	Berat plasenta dan berat lahir rendah
Prolaktin	Rendah	Konsentrasi lebih tinggi	Aktivitas lupus
<i>IL: interleukin; Treg cells: T regulatory cells; CXCL: chemokine ligand; MIG: monokine induced by gamma interferon; IP-10:</i>			

interferon gamma-induced protein 10; INF- α : interferon alpha; C4d: complement component

Pengaruh lupus terhadap kehamilan

Kehamilan dengan lupus lebih berisiko dua kali lipat untuk terjadi kematian janin dibandingkan non-SLE. Prediktor keluaran kehamilan buruk yaitu adanya lupus antikoagulan, penggunaan obat antihipertensi, trombositopenia, dan *physician global assessment* >1. Pasien SLE dengan penyakit yang masih aktif berhubungan dengan peningkatan preeklamsia dan persalinan prematur. Pasien dengan nefritis lupus aktif lebih tinggi berisiko mengalami komplikasi maternal, persalinan prematur, dan *fetal loss* dibandingkan yang sudah mengalami remisi.¹ Pasien dengan aktivitas lupus yang tinggi dan komplemen rendah atau anti-dsDNA positif memiliki kejadian *pregnancy loss* dan persalinan prematur tertinggi.³

Faktor risiko untuk terjadinya *pregnancy loss* yaitu adanya antibodiantifosfolipid, nefritis lupus, insufisiensi ginjal, dan peningkatan aktivitas lupus dalam 6 bulan sebelum atau selama kehamilan. Bayi dari kehamilan dengan SLE lebih tinggi risiko mengalami pertumbuhan janin terhambat, persalinan prematur, dan *stillbirth*, terutama pada pasien SLE dengan riwayat nefritis lupus dan hipertensi.^{1,3} Pertumbuhan janin terhambat terkait dengan hipertensi, fenomena Raynaud, dan *flare*. Bayi yang lahir dari ibu dengan anti-RO/SSA dan anti-La/SSB positif sekitar 10%

dapat berisiko terkena neonatal lupus dan 1-2% berisiko *congenital complete heart block*. Neonatal lupus bermanifestasi kelainan di kulit dan jantung. Kelainan kulit berupa ruam fotosensitivitas dan peningkatan fungsi hati yang kemudian dapat membaik setelah usia 6 bulan. Insidens *congenital complete heart block* meningkat menjadi 17% apabila terdapat anak dengan *congenital complete heart block* pada kehamilan sebelumnya.¹

Pengaruh kehamilan terhadap lupus

Kehamilan dengan SLE berisiko menyebabkan eksaserbasi penyakit. Kejadian *flare* bervariasi antara 25-65%. Flare pada ginjal dan kelainan hematologi lebih sering didapatkan dibandingkan muskuloskeletal. Sebagian besar kasus *flare* ringan sedang, sebagian kecil mengalami *flare* berat. Penyakit aktif selama 6 bulan sebelum konsepsi, penghentian obat antimalaria, dan riwayat nefritis lupus berhubungan dengan peningkatan risiko *flare* selama kehamilan.⁵ Sistem organ yang menunjukkan aktivitas selama 6 bulan sebelum konsepsi memprediksi sistem organ yang terlibat pada saat *flare*.¹

Flare dapat terjadi pada setiap saat selama kehamilan, namun lebih banyak terjadi pada trimester ketiga, Waktu terjadinya *flare* tidak dapat diprediksi sehingga perlu pemantauan regular selama kehamilan dan postpartum. Untuk menentukan *flare* selama kehamilan tidak mudah. Penelitian yang ada heterogen dengan besar sampel yang terbatas dan definisi *flare*

yang berbeda beda. Beberapa manifestasi terkait kehamilan dapat salah dihubungkan dengan *flare* lupus termasuk artralgia, mialgia, ruam di wajah dan telapak tangan, serta edema pada wajah, tungkai bawah, dan tangan. Kadar komplemen dan laju endap darah juga dapat secara fisiologis berubah saat kehamilan.³

Tata laksana lupus dengan kehamilan

Semua pasien SLE yang berencana hamil, harus dievaluasi preconsepsi (tabel 2) untuk mengetahui risiko terkait kehamilan, obat yang dikontraindikasikan selama kehamilan, dan kapan waktu terbaik untuk hamil sesuai aktivitas penyakit. Kehamilan terencana dapat menurunkan risiko *flare* dan memperbaiki keluaran kehamilan.³

Pemantauan lupus dilakukan tiap 4-6 minggu atau lebih cepat bila kondisi penyakit aktif/*flare* (Tabel 2). Kontrol ke dokter obstetri ginekologi setiap bulan sampai minggu ke-20 kemudian tiap 2 minggu sampai minggu ke-28, selanjutnya tiap minggu. Pada pasien dengan autoantibodi anti-Ro positif, dilakukan *echocardiography* janin tiap minggu mulai usia kehamilan 16-26 minggu, selanjutnya per 2 minggu sampai melahirkan. Pada preeklamsia dilakukan pemeriksaan Doppler arteri uterin pada minggu ke-20 dan setelahnya tiap 4 minggu serta velosimeter Doppler arteri umbilical fetus setiap minggu sejak usia kehamilan 26 minggu.⁵ Pada tabel 3 dapat dilihat perbedaan antara flare dengan preeklamsia.¹

Tabel 2. Konseling dan pemantauan selama kehamilan^{1,5}

Waktu	Pemantauan	Rencana
Konseling prenatal	<p>Pemeriksaan tekanan darah</p> <p>Evaluasi klinis lupus</p> <p>Pemeriksaan laboratorium rutin* ditambah anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, antibodi antifosfolipid, lupus antikoagulan</p>	<p>Penggunaan kontrasepsi bila kehamilan belum direncanakan</p> <p>Pastikan aktivitas penyakit rendah atau dalam remisi minimal 6 bulan</p> <p>Hentikan OAINS pada yang mengalami kesulitan kehamilan</p> <p>Mulai atau teruskan terapi hidrosiklorokuin bila tidak ada kontraindikasi</p>
Trimester pertama	<p>Pemeriksaan tekanan darah</p> <p>Evaluasi klinis lupus</p> <p>Pemeriksaan laboratorium*</p> <p>Ultrasound janin untuk memastikan kehamilan intrauterin dan usia</p>	<p>Mulai aspirin 81 mg/hari</p> <p>Waspadaai kekambuhan/<i>flare</i></p> <p>Evaluasi adherens obat</p> <p>Pasien dengan sindrom antifosfolipid, mulai pemberianheparin</p>

	kehamilan	profilaksis Pasien dengan sindrom antifosfolipid dan trombosis, berikan heparin dosis penuh Apabila SLE aktif, tingkatkan atau tambah immunosupresan (yang bisa diberikan pada kehamilan)
Trimester kedua	Pemeriksaan tekanan darah Evaluasi klinis lupus Pemeriksaan laboratorium* untuk diabetes gestasional dan skrining genetik (bila memungkinkan) ECHO janin mulai minggu ke 16 sampai 25 untuk ibu dengan anti-Ro/SSA atau anti-La/SSB positif Ultrasound untuk mengevaluasi anatomi	Waspadaai kekambuhan penyakit/ <i>flare</i> Evaluasi adherens obat Apabila terdapat <i>heart block</i> derajat 1 atau 2 pada janin, mulai pemberian deksametason oral 4 mg per hari untuk beberapa minggu kemudian evaluasi respons. Apabila terdapat <i>heart block</i> derajat 3 tanpa inflamasi jantung, hindari deksametason

	janin dan evaluasi pertumbuhan janin, insufisiensi plasenta.	Hindari OAINS mulai usia kehamilan 20 minggu
Trimester ketiga	<p>Pemeriksaan tekanan darah</p> <p>Evaluasi klinis lupus</p> <p>Pemeriksaan laboratorium*</p> <p>Ultrasound reguler untuk memantau pertumbuhan janin, kecukupan cairan amnion, dan insufisiensi plasenta</p>	<p>Waspada! kekambuhan penyakit/<i>flare</i></p> <p>Evaluasi adherens obat</p> <p>Evaluasi persiapan persalinan</p>
Post partum dan masa menyusui	<p>Pemeriksaan tekanan darah</p> <p>Evaluasi klinis lupus</p> <p>Pemeriksaan laboratorium*</p>	<p>Waspada! kekambuhan penyakit/<i>flare</i></p> <p>Berikan obat yang dapat diberikan pada saat menyusui bila direncanakan menyusui</p> <p>Bila dosis prednison ≥ 20 mg per hari, hindari menyusui setelah 4 jam konsumsi prednison</p>

Catatan : *Pemeriksaan laboratorium meliputi darah perifer lengkap, pemeriksaan metabolik komprehensif (fungsi hati, fungsi ginjal), urinalisis, rasio albumin kreatinin urin, antibodi *antidouble stranded* DNA (dsDNA), kadar komplemen (CH50, atau C3 dan C4), asam urat serum.

Singkatan: SLE, systemic lupus erythematosus; OAINS obat antiinflamasi non steroid; ECHO, echocardiogram.

Tabel 3. Perbedaan SLE *flare* dan preeklamsia

	SLE <i>flare</i>	Preeklamsia
Hipertensi	+	+++
Proteinuria	+	+++
Sedimen urin aktif	+++	-
Leukosit	Rendah-normal	Tinggi (sekunder dari kehamilan)
Trombosit	Rendah-normal	Rendah
Tes fungsi hati	normal	Meningkat
Komplemen	rendah	Normal atau tinggi
Asam urat	rendah	Normal atau tinggi

Manajemen *postpartum* pasien SLE juga penting karena *flare* dapat terjadi pada periode ini. Pada pasien yang mengalami *flare* pada saat kehamilan, pemantauan *postpartum* juga perlu diperketat, terutama pada 4 minggu setelah melahirkan. Kortikosteroid dapat diturunkan bertahap pada yang terkontrol

aktivitas penyakitnya. Periode puerperium ini juga berisiko tinggi untuk trombosis. Pada pasien yang mendapat antikoagulan selama kehamilan, pemberiannya juga diteruskan 4-6 minggu setelah persalinan.⁶

Obat-obatan pada kehamilan

Data keamanan obat pada kehamilan terbatas pada laporan kasus, *registry*, dan penelitian pada hewan coba. Pemilihan terapi dengan mempertimbangkan antara manfaat dan toksisitas terhadap janin (tabel 4).⁷

Steroid dapat dilanjutkan selama kehamilan untuk mengontrol penyakit, namun diusahakan untuk meminimalkan paparan dosis. Penggunaan deksametason atau bethamethason dibatasi untuk persalinan prematur dengan tujuan pematangan paru janin. Hidroksiklorokuin direkomendasikan untuk digunakan sepanjang kehamilan karena dapat menurunkan aktivitas penyakit, risiko flare, dan menurunkan risiko heart block pada kehamilan berisiko tinggi. Imunosupresan yang aman digunakan yaitu azathioprin dan inhibitor kalsineurin. Siklofosamid, mycophenolate, dan methotreksat bersifat teratogenik sehingga harus dihentikan sebelum konsepsi.⁷

Sebagian besar obat antihipertensi tidak boleh digunakan pada kehamilan. Pilihan yang aman yaitu metildopa, nifedipine, hidralazin, dan labetalol. Obat penyekat beta berhubungan dengan pertumbuhan janin terhambat dan bradikardia janin

sehingga penggunaannya perlu hati-hati. Inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE) dan penghambat angiotensin II receptor tidak boleh digunakan. Obat antiinflamasi non steroid (OAINS) dapat diberikan pada trimester pertama dan kedua. Pada minggu ke-32 kehamilan OAINS harus dihentikan. Inhibitor COX2 perlu dihindari selama kehamilan karena data keamanannya terbatas. Aspirin dan klopidoogrel dapat diberikan selama kehamilan. Heparin dan LMWH dapat diberikan pada kehamilan, sedangkan warfarin teratogenik dan harus dihindari terutama pada trimester pertama. Suplementasi kalsium wajib untuk semua SLE dengan kehamilan terutama yang mendapat heparin dan kortikosteroid.⁷

Tabel 4. Obat-obatan yang dapat digunakan saat perencanaan kehamilan, kehamilan, dan menyusui^{1,3,5,8}

Obat	Efek pada kehamilan	Saat perencanaan kehamilan	Pada saat kehamilan	Menyusui
OAINS	Penggunaan trimester pertama berhubungan dengan risiko malformasi kongenital	Hindari pemberian. Hentikan pada yang memiliki kesulitan kehamilan	Gunakan hati-hati pada trimester pertama dan kedua. Hentikan pada	Dapat diberikan

	lebih tinggi, kelainan ginjal fetus, dan penutupan <i>premature ductus arteriosus</i> pada penggunaan trimester akhir		trimester terakhir (stop pada minggu ke-20)	
Kortikosteroid				
Prednison/metilprednisonolone <i>pulse</i>	Dosis tinggi dapat menyebabkan komplikasi maternal yang lebih tinggi. Dapat menyebabkan peningkatan berat badan	Dosis dipertahankan <20 mg per hari	Gunakan dosis serendah mungkin, terapi dosis pulse diberikan pada kondisi <i>flare</i> akut. Dosis	Dapat diberikan (bila lebih dari 40 mg, tunggu 3 jam sebelum menyusui). Dosis sebaiknya

	<p>dan risiko diabetes pregestasi. Tidak ada bukti peningkatan defek kongenital</p>		<p>sebaiknya <20 mg per hari</p>	<p><20 mg per hari</p>
<p><i>Bethamethasone/dexamethasone (fluorinated compounds)</i></p>	<p>Dapat berkaitan dengan hambatan perkembangan neurofisiologi pada anak, dimetabolisme lambat oleh plasenta</p>		<p>Gunakan untuk pematangan paru, batasi untuk 1 course</p>	
<p>Hidroksiklorokuin</p>	<p>Penurunan risiko flare, blok jantung kongenital, dan neonatal</p>	<p>Diberikan untuk mencegah reaktivasi lupus</p>	<p>Disarankan diteruskan pada semua kehamilan</p>	<p>Dapat diberikan</p>

	lupus		dengan lupus	
Azathioprin	Banyak digunakan pada transplantasi, terdapat laporan perkembangan terhambat dari bayi yang terpapar azathioprin saat kehamilan. Supresi hematopoiesis	Dapat dilanjutkan	Supresi hematopoiesis. Batasi penggunaan dengan dosis maksimal 2 mg/kgBB/hari (tidak meningkatkan risiko malformasi). Jelaskan kepada ibu risiko munculnya efek lambat pada anak	Dapat diberikan
Inhibitor kalsineurin	Tidak berhubungan dengan	Boleh diberikan	Dapat diberikan pada saat	Boleh diberikan

(siklosporin/takrolimus)	malformasi kongenital		kehamilan, dengan dosis serendah mungkin yang bisa mengontrol penyakit.	
Siklofosfamid		Stop 3 bulan sebelum konsepsi	Dapat diberikan pada kondisi relaps berat pada trimester 2 dan 3	Tidak boleh diberikan
Mycophenolate mofetil		Stop 6 minggu sebelum konsepsi	Tidak boleh diberikan	Tidak boleh diberikan
Methotriksat		Stop 3 bulan sebelum konsepsi	Tidak boleh diberikan	Tidak boleh diberikan
Sulfasalazin		Boleh diberikan	Boleh diberikan	Boleh diberikan

Leflunomide		Stop 3-6 bulan sebelum konsepsi. Kolestiramin <i>washout</i>	Tidak boleh diberikan	Tidak boleh diberikan
Imunoglobulin intravena			Dapat digunakan pada kehamilan	
Rituximab	Tidak berhubungan dengan malformasi janin. Dapat menyebabkan deplesi sel B dan sitopenia pada neonatus	Stop saat diketahui kehamilan positif	Aman selama trimester 1 dan 2, Tidak dimulai saat kehamilan	Boleh diberikan
Belimumab		Stop saat diketahui kehamilan positif	Tidak mulai diberikan saat hamil	Boleh diberikan

Antihipertensi				
Metildopa	Terdapat kekhawatiran dampak retardasi pertumbuhan pada penggunaan labetalol dan gangguan aliran darah uteroplasenta dengan penggunaan hidralazin		Pada umumnya aman dan lebih dipilih untuk hipertensi pada kehamilan	
Labetalol				
nifedipin				
Hidralazin				
ACE inhibitor	Kematian janin, disfungsi ginjal, oligohidramnion	Stop sebelum konsepsi	Tidak boleh diberikan	Data insufisien
Aspirin (dosis		Gunakan sebelum	Diberikan 80-100 mg	Dapat diberikan

rendah)		hamil	per hari tunggal atau kombinasi dengan LMWH	
Low molecular weight heparin		Dapat diberikan, digunakan dengan dosis profilaksis pada sindrom antifosfolipid obstetri 0,5 mg per kgBB qid dan dosis penuh 1 mg per kgBB pada sindrom antifosfolipid dengan trombosis	Dapat diberikan untuk sindrom antifosfolipid pada kehamilan	Dapat diberikan
Warfari n		Stop saat konsepsi	Stop saat konsepsi	Dapat diberikan

Konseling terkait kehamilan pada pasien lupus

Beberapa hal yang perlu dievaluasi pada saat konseling persiapan kehamilan pasien lupus antara lain:¹

- Kapan berencana untuk hamil
- Penggunaan kontrasepsi pada yang harus menunda kehamilan
- Pastikan aktivitas penyakit terkontrol minimal 6 bulan
- Evaluasi obat-obatan yang diberikan apakah aman untuk kehamilan
- Evaluasi adanya antibodi anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, antibodi antifosfolipid, dan lupus antikoagulan
- Evaluasi apakah komorbid terkontrol (diabetes, hipertensi, penyakit ginjal)

Ada beberapa kondisi dimana kehamilan tidak dianjurkan pada pasien SLE. Kondisi-kondisi tersebut antara lain hipertensi paru berat (tekanan arteri paru sistolik >50 mmHg), penyakit paru restriktif berat (kapasitas vital paksa <1 L), Insufisiensi ginjal berat (kreatinin darah >2,8 mg/dL), gagal jantung lanjut, dan preeklamsia berat sebelumnya atau HELLP walaupun sudah mendapat terapi. Kehamilan sebaiknya ditunda bila terdapat *flare* berat dalam 6 bulan terakhir, nefritis lupus aktif, stroke dalam 6 bulan terakhir.⁵

Prognosis

Usia yang lebih muda, C4 yang rendah, *physician global assessment* (PGA) yang lebih tinggi pada awal kehamilan

berhubungan dengan peningkatan risiko mengalami flare ringan/ sedang atau berat satu kali selama kehamilan. Usia yang lebih tua dan aktivitas penyakit yang terkontrol pada awal kehamilan berhubungan dengan penurunan risiko *flare*.⁹ Faktor prediksi keluaran kehamilan yang buruk pada SLE yaitu tidak adanya remisi selama 6 bulan terakhir sebelum konsepsi, adanya nefritis lupus, SLE yang aktif pada saat konsepsi, C3 hipokomplementemia, dan sindrom antifosfolipid.¹⁰ Pasien SLE hamil dengan lupus antikoagulan yang persisten berisiko mengalami komplikasi kehamilan yang berat dan mengancam nyawa serta mendapat keluaran kehamilan yang buruk. Angka kelahiran hidup pada pasien yang mendapat terapi LMWH dan aspirin dosis rendah yaitu 54% dan 25% pada yang tidak mendapat terapi atau hanya mendapat salah satunya.¹¹

Penutup

Keluaran kehamilan dengan lupus saat ini sudah membaik, namun risiko untuk maternal dan fetal masih tinggi. *Flare* penyakit, preeklamsia, *pregnancy loss*, persalinan prematur, pertumbuhan janin terhambat, neonatal lupus merupakan komplikasi yang bisa didapatkan pada kehamilan dengan lupus. Terapi yang aman dan efektif dapat digunakan untuk mengontrol aktivitas penyakit selama kehamilan. Untuk mendapatkan hasil keluaran yang optimal diperlukan pemantauan ketat, perawatan multidisiplin, dan penggunaan obat-obatan yang aman selama kehamilan.

Daftar pustaka

1. Dao KH, Bermas BL. Systemic lupus erythematosus management in pregnancy. *Int J Womens Health* 2022; 14:199-211. doi: 10.2147/IJWH.S282604.
2. Li J, Li Z Yu L, Su J. Maternal and neonatal outcomes of pregnancy complicated with Systemic Lupus Erythematosus. *Food Sci Technol* 2022; v42:e56921. doi: 10.1590/fst.56921
3. de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, dos Santos FC, Klumb EM, Carrasco MG. Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus. *Autoimmune Dis* 2015; 2015:943490. doi: 10.1155/2015/943490
4. Stojan G, Baer AN. Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: prevention, diagnosis and management. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(5):439-53. doi: 10.1586/eci.12.36.
5. Lateef A, Petri M. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27(3). doi:10.1016/j.berh.2013.07.005.
6. Lee YH, Lee H. Management of Pregnancy in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheum Dis* 2011; 18(2): 74-8. doi 10.4078/jrd.2011.18.2.74
7. Lateef A, Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am* 2017; 43(2):215-26. doi: 10.1016/j.rdc.2016.12.009

8. Zamora-Medinaa MC, Orozco-Guilléna OA, Domínguez-Quintanab M, Romero-Díaz J. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Strategies before, during and after pregnancy to improve outcomes. *Rev Colomb Reumatol* 2021; 28(S1):53-65. doi: 10.1016/j.rcreu.2021.03.004
9. Davis-Porada J, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petris M, Lockshin MD, et al. Low frequency of flares during pregnancy and post-partum in stable lupus patients. *Arthritis Res Ther* 2020; 22:52. doi: 10.1186/s13075-020-2139-9
10. Makarm WK, Zaghlol RS, Kotb LI. Risk assessment score for adverse pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus patients. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2022; 49:33. doi:10.1186/s43166-022-00131-3
11. Gebhart J, Posch F, Koder S, Quehenberger P, Perkmann T, Kuessel L, et al. High risk of adverse pregnancy outcomes in women with a persistent lupus anticoagulant. *Blood Adv* 2019; 3(5):769-76. doi:10.1182/bloodadvances.2018026948.

HEART DISEASES IN PREGNANCY

Birry Karim

Divisi Kardiologi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto
Mangunkusumo

1. Epidemiologi Penyakit Jantung pada Kehamilan

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab utama kematian terkait kehamilan. Prevalensi penyakit kardiovaskular meningkat seiring dengan waktu dari 7,2 menjadi 17,2 kematian per 100.000 kelahiran hidup dari 1987 – 2015. Peningkatan insidensi kematian maternal berhubungan dengan usia maternal yang lanjut saat kehamilan, komorbiditas seperti diabetes dan hipertensi, dan peningkatan prevalensi wanita hamil dengan penyakit jantung kongenital. Usia saat kehamilan berhubungan dengan prevalensi faktor risiko kardiovaskular. Prevalensi diabetes, hipertensi, dan obesitas meningkat dengan meningkatnya usia. Penyakit hipertensi merupakan penyakit kardiovaskular yang paling sering ditemukan pada kehamilan (5-10%). Penyakit jantung kongenital dan penyakit katup reumatik merupakan penyakit kardiovaskular yang umum ditemukan pada kehamilan. Kardiomiopati jarang ditemukan pada kehamilan.^{1,2}

2. Klasifikasi Risiko Penyakit Jantung pada Kehamilan

Berdasarkan *World Health Organization (WHO)*, risiko kardiovaskular maternal diklasifikasikan ke dalam 5 kelompok

yaitu mWHO I, mWHO II, mWHO II-III, mWHO III, dan mWHO IV. Risiko kardiovaskular yang termasuk ke dalam kelompok mWHO I adalah hipertensi pulmonal ringan, *patent ductus arteriosus* ringan, dan prolaps katup mitral ringan. Pasien dengan kategori mWHO I menunjukkan angka kejadian kardiak sebesar 2,5 – 5% dengan atau tanpa peningkatan morbiditas dan tanpa peningkatan mortalitas. Kondisi yang dikategorikan mWHO II adalah defek septum ventrikel atau atrium yang tidak dilakukan operasi, *tetralogy of fallot* pasca perbaikan, aritmia supraventrikel, dan sindrom Turner tanpa dilatasi aorta. Pada pasien pada kategori mWHO II, terdapat peningkatan sedikit angka mortalitas maternal dan peningkatan moderat morbiditas dengan angka kejadian kardiak adalah 5.7 – 10.5%. Kelainan kardiovaskular yang termasuk ke dalam kategori mWHO II – III terdiri dari gangguan ventrikel kiri ringan (fraksi ejeksi >45%), kardiomiopati hipertrofi, penyakit katup yang tidak termasuk ke dalam WHO kategori I atau IV (stenosis mitral ringan, stenosis aorta moderat), sindrom Marfan tanpa dilatasi aorta, penyakit aorta yang diturunkan tanpa dilatasi aorta, aorta <45 mm pada katup aorta bikuspid, koarktasio pasca perbaikan, dan defek septum atrioventrikel. Risiko kejadian kardiak pada pasien kategori ini adalah 10-19% dengan peningkatan intermediat risiko mortalitas maternal atau peningkatan moderat hingga berat risiko morbiditas maternal. Kategori mWHO III terdiri dari gangguan ventrikel kiri moderat (fraksi ejeksi 30-45%), riwayat

kardiomiopati peripartum tanpa gangguan ventrikel kiri, katup mekanik, penyakit jantung sianotik yang tidak dikoreksi, stenosis mitral moderat, stenosis aorta simtomatik, dilatasi aorta moderat, dan takikardia ventrikel. Pasien pada kategori mWHO III memiliki peningkatan risiko yang signifikan untuk mortalitas dan morbiditas maternal dengan risiko kejadian kardial sebesar 19 – 27%. Klasifikasi mWHO IV meliputi hipertensi arteri pulmonal, disfungsi ventrikel sistemik berat (fraksi ejeksi <30% atau NYHA kelas III-IV), riwayat kardiomiopati peripartum sebelumnya, stenosis mitral berat, stenosis aorta berat, dilatasi aorta berat (>45 mm pada sindrom Marfan atau aortopati), dan kelainan Ehlers-Danlos. Pasien pada kategori mWHO IV berada pada risiko tinggi untuk mortalitas dan morbiditas maternal dengan risiko kejadian kardial sebesar 40–100%.³

3. Perubahan Fisiologis Selama Kehamilan

Selama kehamilan, sistem kardiovaskular mengalami perubahan hemodinamik dan struktural. Perubahan meliputi perubahan struktur ventrikel kiri, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, perubahan hormonal, peningkatan volume plasma, peningkatan *cardiac output*, dan penurunan resistensi vaskular sistemik. Selama persalinan, tekanan darah mengalami perubahan signifikan. Tekanan darah meningkat sebelum persalinan dan menurun dalam beberapa minggu pasca persalinan.^{4,5}

4. Penyakit Jantung pada Kehamilan

4.1. Penyakit Hipertensi pada Kehamilan

Penyakit hipertensi terjadi pada 912 kasus per 10.000 persalinan di rumah sakit di Amerika Serikat. Penyakit jantung hipertensi diklasifikasikan menjadi 4 kategori yaitu preeklamsia/ eklamsia, hipertensi gestasional, hipertensi kronik, dan hipertensi kronik dengan preeklamsia *superimposed*. Preeklamsia didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg disertai proteinuria pada usia kehamilan di atas 20 minggu. Preeklamsia meningkatkan risiko mortalitas kardiovaskular sebanyak 71%, meningkatkan risiko penyakit jantung koroner sebanyak 2,5 kali lipat, dan meningkatkan risiko gagal jantung sebanyak 4 kali lipat.^{6,7} Wanita hamil dengan risiko tinggi preeklamsia pada trimester terakhir dapat diberikan aspirin dosis rendah. Kondisi yang berisiko tinggi meliputi hipertensi kronik, riwayat preeklamsia preterm sebelumnya, riwayat persalinan perterm pada usia kehamilan <34 minggu, dan diabetes melitus. Triase dan terapi hipertensi dalam 30 – 60 menit direkomendasikan untuk menurunkan risiko gagal jantung, iskemia miokard, stroke, atau penyakit ginjal pada ibu. Pada pasien dengan hipertensi berat, direkomendasikan pemberian labetalol atau hidralazin intravena. Namun,

nifedipin oral dapat diberikan bila belum didapatkan akses intravena. Nitrogliserin intravena direkomendasikan pada preeklamsia yang disertai edema paru. Magnesium sulfat intravena diberikan untuk pencegahan eklamsia pada preeklamsia.¹

4.2. Hiperkolesterolemia pada Kehamilan

Kolesterol total, trigliserida, dan LDL meningkat secara perlahan selama kehamilan dengan puncak pada saat persalinan. Pada kehamilan normal, kadar trigliserida dan total kolesterol tidak melebihi 250 mg/dL⁸. Pola hidup sehat yang meliputi pola makan, latihan fisik dan kontrol berat badan direkomendasikan untuk terapi hiperkolesterolemia pada kehamilan. Kadar trigliserida >500 mg/dL meningkatkan risiko pankreatitis. Oleh sebab itu, asam lemak omega 3 dengan atau tanpa fibrat atau gemofibrozil direkomendasikan pada wanita hamil trimester kedua dengan kadar trigliserida >500 mg/dL. Dua kondisi dislipidemia paling umum selama persalinan adalah hipertrigliseridemia berat dan hiperkolesterolemia familial. Terapi terkini yang direkomendasikan untuk hiperkolesterolemia familial pada kehamilan adalah *bile acid sequestrants*.⁹

4.3. Penyakit Jantung Iskemik Selama Kehamilan

Risiko infark miokard meningkat sebanyak 3 sampai 4 kali lipat pada wanita hamil dibandingkan dengan wanita yang sedang tidak hamil. Insidensi penyakit jantung iskemik adalah 2,8 – 8,1 kasus per 100.000 persalinan dengan angka mortalitas mencapai 4.5 – 7.3%. Baku emas untuk diagnosis penyakit jantung iskemik adalah angiografi. Intervensi koroner perkutan direkomendasikan pada kasus STEMI, NSTEMI yang tidak stabil atau NSTEMI dengan beban aterosklerotik yang tinggi. Pasien stabil yang berisiko rendah dapat ditata laksana secara konservatif.¹⁰

4.4. Kardiomiopati pada Kehamilan

Kardiomiopati peripartum merupakan onset baru kardiomiopati dengan disfungsi sistolik (fraksi ejeksi ventrikel kiri <45%) tanpa penyebab yang reversibel pada periode menjelang persalinan atau pada periode pasca partus pada wanita tanpa penyakit jantung sebelumnya.¹¹ Kardiomiopati meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas maternal. Tata laksana kardiomiopati meliputi diuretik, nitrat, hidralazin, penyekat beta, digoksin, antikoagulan jika dibutuhkan, dan bromokriptin.¹

4.5. Aritmia pada Kehamilan

Prevalensi aritmia meningkat seiring dengan penambahan usia maternal (41 – 50 tahun). Pasien dengan takikardia tidak stabil direkomendasikan menjalani kardioversi tersinkronisasi. Obat yang dapat digunakan untuk mengontrol irama adalah digoksin, penyekat beta, dan *calcium channel blocker*. Amiodaron tidak direkomendasikan pada kehamilan. Ablasi menggunakan kateter digunakan pada kasus *atrial flutter* yang refrakter terhadap pengobatan. Antagonis vitamin K diberikan pada pasien dengan penyakit jantung katup atau pasien dengan risiko tinggi stroke.¹²

4.6. Penyakit Jantung Katup

Penyakit jantung katup paling sering disebabkan karena faktor kongenital. Penyebab lain meliputi penyakit jantung rematik, penyakit jantung didapat, dan penyebab degeneratif. Penyakit jantung katup berat harus segera ditata laksana sebelum terjadinya konsepsi. Stenosis mitral berhubungan dengan gagal jantung, edema paru, aritmia atrial, kejadian serebrovaskular, dan kematian. Penyekat beta selektif beta 1 dan pembatasan aktivitas fisik merupakan tata laksana utama stenosis mitral simtomatik atau stenosis mitral dengan hipertensi paru. Pasien dengan stenosis mitral dan gagal jantung simtomatik berat atau

hipertensi pulmonal berat direkomendasikan menjalani *percutaneous mitral commissurotomy* setelah usia kehamilan 20 minggu. Ibu hamil dengan katup jantung prostesis direkomendasikan mendapatkan terapi warfarin ≤ 5 mg/hari. *Low molecular weight heparin (LMWH)/ unfractionated heparin (UFH)* direkomendasikan bila dosis warfarin yang dibutuhkan >5 mg/hari.¹

4.7. Patologi Aorta/ Aortopati dan Kehamilan

Penyakit aorta/ aortopati meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Penyakit aorta/ aortopati termasuk ke dalam klasifikasi WHO kategori III-IV. Penyebab aortopati antara lain adalah fibrilinopati yang diturunkan, aortopati terkait katup bikuspid, dan sindrom Turner. Penyakit aorta/ aortopati meningkatkan risiko aneurisma dan diseksi aorta. Evaluasi klinis tekanan darah dan ekokardiografi direkomendasikan untuk penyakit aorta. Ibu hamil dengan aortopati dilatasi aorta ringan direkomendasikan menjalani evaluasi ekokardiografi setiap 12 minggu. Evaluasi ekokardiografi direkomendasikan setiap bulan hingga persalinan dan 6 bulan pasca persalinan pada wanita hamil dengan dilatasi aorta berat atau risiko tinggi diseksi aorta. Pada diseksi aorta tipe A, pembedahan emergensi direkomendasikan. Tata laksana konservatif

direkomendasikan pada diseksi aorta tipe B yang stabil dengan pemantauan tekanan darah yang ketat.³

4.8. Trombosis Vena Dalam dan Emboli Paru pada Kehamilan

Trombosis vena dalam dan emboli paru 4 sampai 5 kali lebih banyak ditemukan pada kehamilan dibandingkan di luar kehamilan. Pasien dengan trombosis vena dalam umumnya datang dengan keluhan nyeri atau pembengkakan ekstremitas dan didiagnosis dengan ultrasonografi. Trombosis vena dalam umumnya terjadi proksimal pada vena iliaca atau iliofemoral. Evaluasi trombosis vena dalam dilakukan dengan pemeriksaan d-dimer atau ultrasonografi. Evaluasi awal emboli paru meliputi elektrokardiografi, foto rontgen paru, dan pemeriksaan darah. Diagnosis definitif emboli paru melibatkan pencitraan seperti skintigrafi paru atau angiografi.^{13,14}

Semua kasus trombosis vena dalam harus diterapi dengan terapi antitrombotik. *Unfractionated heparin (UFH)* direkomendasikan untuk emboli paru akut dan trombosis vena dalam dengan beban trombus yang besar, untuk pasien dengan hemodinamik yang tidak stabil, dan pasien yang akan menjalani pembedahan atau persalinan. Sebaliknya, LWMH lebih dipilih dibandingkan UFH pada pasien yang stabil.¹⁵ Tabel 1 merangkum karakteristik berbagai antikoagulan pada kejadian tromboemboli selama kehamilan.

Tabel 1. Karakteristik berbagai Antikoagulan pada Kehamilan¹

Obat	Sifat teratogenik	Kemampuan melewati plasenta	Kesesuaian dengan Menyusui	Indikasi Antepartum	Indikasi Postpartum	Dosis Terapeutik
Warfari n	Ya	Ya	<i>Probable</i>	Atrial fibrilasi, atrial flutter, setelah trimester pertama (<i>bridge</i> dengan <i>LMWH</i> selama 6 – 12 minggu usia	Trombosis vena dalam/ emboli paru	Dosis awal disesuaikan per individu untuk mencapai <i>INR</i> 2.0 – 3.0 (target <i>INR</i> lebih tinggi pada katup mekanik)

				kehamilan		
<i>Direct thrombin inhibitor</i> (dabigatran)	Data tidak cukup	Ya	Dihindari	Dihindari	Trombosis vena dalam/ emboli paru	150 mg dua kali sehari
Anti-factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban)	Data tidak cukup	Ya	Dihindari	Dihindari	Trombosis vena dalam/ emboli paru	Rivaroxaban 2 x 15 mg Apixaban 2 x 10 mg Edoxaban 1 x 60 mg Betrixaban 1 x 160 mg
UFH	Tidak	Tidak	<i>Probable</i>	Trombosis vena	Trombosis vena	80 U/kg bolus intrave

				dalam/ emboli paru	dalam/ emboli paru	na diikuti dengan 18 U/kg/ja m Subkut an 10.000 unit setiap 12 jam Target terapeu tik 1.5 – 2.5 kali kontrol 6 jam setelah injeksi (pada kasus katup
--	--	--	--	--------------------------	--------------------------	--

						mekani k aPTT paling sedikit 2 kali nilai kontrol laborat orium)
<i>LMWH</i>	Tidak	Tidak	<i>Proba ble</i>	Atrial fibrilas i/ flutter, tromb osis vena dalam/ emboli paru		Enoxap arin 2 x 1 mg/kg Deltapa rin 1 x 200 U/kg Tinzapa rin 1 x 175 U/kg Target adalah 0.6 –

						1.0 U/mL kadar <i>anti</i> <i>factor</i> <i>Xa</i> 4 jam setelah injeksi terakhir (0.8 – 1.2 U/mL jika katup mekani k)
Fondaparinux	Data tidak cukup	Ya	<i>Probable</i>	Pada kasus alergi heparin, emboli paru masif	Pada kasus alergi heparin, emboli paru masif	5 mg (berat badan <55 kg) 7,5 mg (berat badan 55 –

				atau trombosis vena dalam yang mengancam nyawa	atau trombosis vena dalam yang mengancam nyawa	100 kg) 10 mg (berat badan >100 kg)
Trombolisis alteplase	Tidak	Tidak	Tidak ada informasi	Emboli paru masif atau trombosis vena dalam yang mengancam nyawa	Emboli paru masif atau trombosis vena dalam yang mengancam nyawa	Intravena 100 mg

5. Waktu dan Metode Persalinan

Induksi persalinan dipertimbangkan pada usia kehamilan 40 minggu pada wanita hamil dengan penyakit jantung. Induksi persalinan pada usia kehamilan 40 minggu menurunkan risiko seksio cesarean sebesar 12% dan menurunkan angka *stillbirth* sebesar 50%. Obat yang dapat digunakan untuk induksi persalinan adalah misoprostol atau dinoproston. Infus oksitosin dapat digunakan secara aman pada kehamilan dengan penyakit jantung. Seksio cesarean elektif tidak terbukti lebih baik dibandingkan persalinan normal per vaginam dan menyebabkan persalinan dini dan berat badan lahir yang rendah. Persalinan normal per vaginam berhubungan dengan jumlah perdarahan yang lebih sedikit, penurunan risiko infeksi, trombosis vena, dan emboli. Seksio cesarean direkomendasikan pada hipertensi pulmonal berat.³

6. Persalinan pada Pasien dengan Antikoagulan

LMWH terapeutik tidak diberikan dalam 24 jam sebelum pembedahan. Pilihan antikoagulan pada wanita hamil risiko tinggi adalah *UFH* terapeutik 6 jam pasca persalinan. Pada wanita hamil risiko moderat atau risiko rendah, antikoagulan yang direkomendasikan adalah *LMWH* dosis tunggal profilaksis sebesar 20 mg jika berat badan <50 kg atau 40 mg jika berat badan 50 – 90 kg pada 6 jam pasca persalinan sebelum memulai *LMWH* terapeutik 12 jam kemudian. Infus *UFH* dengan pemeriksaan aPTT

berkala direkomendasikan dan infus diberhentikan paling sedikit 4-6 jam sebelum insersi anestesi regional sebelum pembedahan.³

7. Persalinan *Urgent* pada Pasien Hamil dengan Antikoagulan Terapeutik

Persalinan *urgent* pada pasien yang mengonsumsi antikoagulan meningkatkan risiko perdarahan maternal. Protamin sulfat diberikan pada pasien yang sedang menjalani terapi antikoagulan dengan *UFH* atau *LMWH*. Pada pasien dengan antikoagulan oral, seksio cesarean direkomendasikan untuk menurunkan risiko perdarahan intrakranial pada fetus. *Reversal* antikoagulan direkomendasikan dengan *four-factor prothrombin complex* dibandingkan *fresh frozen plasma* untuk mencapai $INR \leq 1.5$.³

8. Pemantauan Hemodinamik Selama Persalinan

Selama persalinan, penting dilakukan pemantauan tekanan darah dan denyut jantung ibu. Pemasangan *arterial line* direkomendasikan pada ibu hamil dengan penyakit jantung yang berat. *Pulse oximetry* dan elektrokardiografi kontinu direkomendasikan untuk mendeteksi tanda dini dekomposisi. Pemantauan tekanan atrium kanan direkomendasikan pada pasien dengan risiko tinggi (hipertensi pulmonal).³

9. Kesimpulan

Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama kematian maternal. Peningkatan mortalitas maternal terkait penyakit kardiovaskular berhubungan dengan usia maternal yang lanjut dan kondisi komorbiditas yang ada. Konseling preconsepsi dan kerja sama awal tim dari multi disiplin yang meliputi ahli kardiologi dan obstetri direkomendasikan untuk mencegah mortalitas dan morbiditas maternal selama kehamilan dan pasca persalinan.

Referensi

1. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, Burton T, Economy K, Mehran R, et al. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(23):e884–903.
2. Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silverside CK. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2016;68(4):396–410. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.048>
3. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Vol. 39, *European Heart Journal*. 2018. 3165–3241 p.
4. Sanghavi M, Rutherford J. Cardiovascular physiology of

- pregnancy. *Circulation*. 2014;130:1003–8.
5. Hollier L., Jr JNM, Connolly H, Turrentine M, Hameed A, Arendt KW, et al. Clinical management guidelines for obstetrician – gynecologists pregnancy and heart disease. *Pract Bull Pregnancy Hear Dis*. 2019;133(5):320–56.
 6. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi S. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124:1094–112.
 7. Wu P, Haththotuwa R, Kwok C, Babu A, Kotronias R, Rushton C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003497.
 8. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obs Gynecol*. 2009;201(482):e1-482.
 9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–350.

10. Tweet M, Hayes S, Gulati R, Rose C, Best P. Pregnancy after spontaneous coronary artery dissection: a case series. *Ann Intern Med.* 2015;162:598–600.
11. Silwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie M, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failu. *Eur J Hear Fail.* 2010;12:767–78.
12. Georgiopoulos G, Tsiaxis D, Kordalis A, Kontogiannis C, Spartialis M, Pietri P, et al. Pharmacotherapeutic strategies for atrial fibrillation in pregnancy. *Expert opin Pharmacother.* 2019;20:1625–36.
13. Kline J, Richardson D, Than M, Penaloza A, Roy P. Systematic review and meta-analysis of pregnant patients investigated for suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2014;21:949–59.
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management: greentop guideline. *RCOG.* 2015;3b.
15. Swartz R, Cayley M, Foley N, Ladhani N, Leffert L, Bushnell C, et al. The incidence of pregnancy-related stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2017;12:687–97.

PEMERIKSAAN LABORATORIUM PADA INFEKSI H. PYLORI

Irwan Idris

Bagian Laboratorium dan Bank Darah
RS. Pantai Indah Kapuk, Jakarta

H. pylori adalah kuman Gram negatif berbentuk spiral dan mempunyai flagel serta memproduksi urease dalam jumlah yang banyak untuk memecah urea endogen menjadi ammonia dan bikarbonat, sehingga terbentuk suasana di mana kuman dapat hidup nyaman di dalam mukosa lambung. Kemampuan kuman untuk mengubah urea menjadi ammonia dan bikarbonat digunakan untuk uji urea nafas dan uji cepat urease. Dengan adanya flagel kuman ini dapat bergerak aktif dalam mukosa lambung untuk membuat kolonisasi dan mempertahankan hidupnya. Variasi gejala atau keluhan pasien diduga tergantung dari respons imun tubuh, aktivitas enzim urease, produk ammonia, strain kuman terutama yang memiliki Cag-A protein dan Vac-A cytotoxin, sekresi mukus, dan banyaknya sekresi pepsinogen yang akan menyebabkan terjadinya gastritis akut lalu berlanjut menjadi gastritis kronis. Bila proses radang ini berlanjut akan menjadi gastritis atropik, ulkus lambung atau duodenum dan keganasan pada lambung, sehingga perlu dipilih uji diagnostik yang tepat agar dapat menegakkan diagnostik yang tepat dan memberikan tatalaksana segera.^{1,2}

Penularan H. Pylori diduga melalui air minum yang terkontaminasi dan sayuran yang tidak dicuci dengan bersih.² Uji diagnostik infeksi H. Pylori ada 2 jenis yaitu bersifat invasif dan non-invasif. Pemilihan jenis uji diagnostik sangat tergantung kepada keberadaan alat diagnostik pada suatu pusat pelayanan kesehatan, masalah klinis yang diperlihatkan, dan biaya. Kadang diperlukan kombinasi 2 atau 3 jenis pemeriksaan untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifitas uji diagnostik H. Pylori.

Pemeriksaan untuk menegakan diagnosis infeksi H. Pylori adalah sebagai berikut :

1. Uji urea nafas (*Urea Breath Test* = UBT)

Uji urea nafas adalah uji non invasif, pasien diberi minum urea berlabel Carbon-13, kuman yang berada dalam mukosa lambung segera mehidrolisis urea tersebut menjadi amonia dan bikarbonat yang berlabel yang selanjutnya diserap masuk dalam sirkulasi darah diubah menjadi CO₂ berlabel dan diekskresi melalui pernafasan sebagai CO₂ yang berlabel. Adanya CO₂ berlabel dalam pernafasan dideteksi dengan *mass spectrometry*. Dibandingkan kandungan karbon berlabel sebelum dan sesudah konsumsi urea berlabel. Pemeriksaan ini tidak invasif dan memiliki sensitivitas dan spesifitas melebihi 95%. Uji urea nafas sangat berguna untuk evaluasi keberhasilan eradikasi, umumnya dilakukan 4 minggu setelah selesai pengobatan. Kelemahan pemeriksaan ini adalah pasien tidak boleh konsumsi antibiotik, PPI dan

preparat bismuth selama 14 hari sebelumnya, karena ketiganya dapat melemahkan aktifitas H. Pylori dan memberi hasil negatif palsu. Adanya perdarahan juga dapat menyebabkan negatif palsu. Sayangnya uji ini cukup mahal karena perlu investasi alat.¹⁻³

2. Hasil biopsi jaringan lambung dapat dilakukan pemeriksaan berikut ini :

- Uji cepat urease

Jaringan biopsi lambung ditetaskan pada kaset yang telah berisi urea dan indikator pH alkali, bila terjadi perubahan warna akibat perubahan pH menjadi lebih alkali berarti terdapat urease dalam jumlah yang cukup yang telah menhidrolisis urea menjadi amonia dan bikarbonat. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas dan spesifitas melebihi 95%. Negatif palsu dapat ditemukan bila jumlah koloni kuman di daerah biopsi sedikit kumannya yaitu bila pasien sedang minum antibiotik, PPI atau preparat bismuth, serta bila ada perdarahan dalam lambung.^{2,3}

- Pemeriksaan histopatologi

Pemeriksaan histopatologi dengan pewarnaan Giemsa/ silver untuk mencari adanya kuman berbentuk spiral. Hasil pemeriksaan ini sangat tergantung pada beberapa faktor antara lain banyaknya kuman pada

lokasi biopsi, ukuran biopsi dan jumlah biopsi, selain itu proses pra analitik dan analitik harus sesuai standar yaitu persiapan spesimen, pembuatan preparat dan pewarnaan serta ketelitian pemeriksa.^{2,3} Untuk mengurangi negatif palsu maka pasien tidak minum antibiotik, PPI, dan preparat bismuth selama 2 minggu sebelumnya.^{1,2}

- Pemeriksaan molekular (PCR)

Pemeriksaan ini mendeteksi adanya materi genetik kuman sehingga memiliki sensitivitas dan spesifitas sangat tinggi yaitu >95%, walaupun ada perdarahan dalam lambung. Pemeriksaan ini dapat mendeteksi jumlah kuman yang sangat sedikit, selain itu bisa untuk mendeteksi adanya mutan yang telah resisten terhadap *Clarithromycin* atau golongan *floroquinolone*. Pemeriksaan ini juga dapat mendeteksi strain *H pylori* jenis virulen yaitu memiliki gen CAGA untuk sintesa Cag-A protein dan gen VAGA untuk sintesa Vac-A cytotoxin.² Kelemahan PCR adalah biaya mahal dan belum tersedia luas oleh karena perlu investasi alat dan reagen khusus dengan masa kadaluarsa yang tidak lama.

- Biakan biopsi jaringan lambung

Biakan biopsi jaringan lambung merupakan uji baku emas diagnosis tetapi sulit dilakukan, karena sifat kuman yang sulit dibiak karena memerlukan suasana

mikroaerofilik (5% O₂ dan 5-10% CO₂) dan memerlukan media khusus serta membutuhkan 4-9 hari untuk pertumbuhan.⁴ Selain itu banyak faktor yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan antara lain kualitas sampel, transportasi, terpapar udara, kualitas media kultur, dan pengalaman dari ahli mikrobiologi. Kelebihan uji ini dapat dilakukan uji resistensi kuman terhadap berbagai antibiotik.^{2,4}

3. Pemeriksaan H. Pylori stool antigen (HpSA)

Pasien terinfeksi H.pylori akan mengekskresikan H. pylori bersama feses, sehingga H. pylori dalam feses dapat dideteksi dengan uji HpSA, pembiakan atau PCR, tetapi pembiakan feses sulit dilakukan.

Uji HpSA menggunakan antibodi monoklonal/ poliklonal terhadap H. Pylori dan ada 2 metoda pemeriksaan yaitu *enzyme linked immunoassay* (EIA) dan *immunochromatography* (uji cepat). Hasil uji tergantung dari jenis antibodi dan metoda yang digunakan, terbaik bila menggunakan antibodi monoklonal dan metoda EIA karena memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi. Bila ditemukan antigen H pylori berarti pasien terinfeksi, tetapi bila jumlah koloni H. pylori berada di bawah ambang batas deteksi dapat memberi hasil negatif palsu.¹⁻³ Penelitian Ari dkk. pada tahun 2005 membandingkan uji cepat urease (CLO

test) pada sampel biopsi jaringan lambung dengan uji HpSA (bahan feses) dan hasilnya menunjukkan bahwa uji HpSA memiliki sensitivitas 66,7% dan spesifitas 78,9% dengan *cutoff* 0,274.⁵ Sedangkan penelitian Benyamin Tengku pada tahun 2020 di Universitas Sumatera Utara memperoleh hasil uji HpSA memiliki sensitivitas 83,8% dan spesifitas 95%.⁶ Keunggulan pemeriksaan ini dapat digunakan untuk evaluasi hasil pengobatan. Kualitas sampel feses dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan, bila tercemar air dapat menyebabkan negatif palsu, dan pada suhu ruang, sampel feses hanya stabil selama 6 jam sejak penampungan.^{2,3}

4. Uji serologi terhadap H.pylori

Uji serologi H.Pylori adalah pemeriksaan darah untuk mendeteksi adanya antibodi terhadap H.pylori. Uji serologi sangat tergantung pada antigen yang digunakan, metoda pemeriksaan dan adanya respon imun tubuh terhadap infeksi. Di negara kita tersedia 2 jenis uji serologi yaitu Ig G dan Ig M anti H.pylori, tetapi yang bermakna adalah Ig G anti H.pylori karena infeksi ini bersifat menahun.^{1-3,7}

Antigen yang terbaik adalah strain H.pylori yang banyak ditemukan dalam populasi setempat, sedangkan metoda pemeriksaan yang terbaik adalah EIA, karena memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi. Metoda *immunochromatography* (uji cepat) memiliki sensitivitas dan

spesifitas yang rendah.^{2,3} Kelemahan uji ini tidak dapat digunakan untuk evaluasi eradikasi pasca pengobatan.^{1-3,7}

Ringkasan

Pemeriksaan non invasif yang terbaik adalah uji urea nafas dengan syarat yaitu persiapan pasien harus tepat dan dapat digunakan untuk evaluasi eradikasi. Uji HpSA dan uji serologi adalah uji non invasif yang sangat direkomendasi tetapi ke 2 uji ini sangat tergantung dari reagen yang digunakan, tidak disarankan menggunakan uji cepat. Uji HpSA bisa untuk evaluasi eradikasi, sedangkan uji serologi tidak bisa untuk evaluasi eradikasi.

Pemeriksaan terbaik adalah gastroskopi karena bisa melihat langsung keadaan mukosa lambung dan dapat dipilih daerah yang terbaik untuk dilakukan biopsi. Hasil biopsi dilakukan pemeriksaan uji cepat urease, histopatologi, atau dilanjutkan dengan pemeriksaan PCR yang sangat sensitif dan akurat.

Daftar Pustaka

1. Tietz Textbook of Laboratory Medicine. Seven edition. 2022. Chapter 52 Gastric, Intestinal, and pancreatic function page 764.e5
2. Diagnosis of Helicobacter pylori infection : Current optionand developments. World J. Gastroenterol 2015 Oct 28;21(40): 11221

3. Diagnostic methods of *Helicobacter pylori* infection for Epidemiological Studies: Critical Importance of Indirect Test Validation. *Biomed Research International* Vol 2016, Article ID 4819423, 14 pages.
4. *Helicobacter pylori* culture as a key tool for diagnosis in Colombia. *The Journal of Infection in Developing Country* 2019;13(8):720-726. Doi:10.3855/jidc.10720
5. Accuracy of *Helicobacter pylori* stool antigen for the detection of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients. *World J Gastroenterol* 2005;11(#):386-388
6. Perbandingan keakuratan *Helicobacter Pylori* Stool Antigen (HPSA) test dengan *Campylobacter Like Organisme* (CLO) Test Dalam diagnosis Gastritis *Helicobacter Pylori* pada Anak. Benyamin Tengku, 2020. Resositori Institusi Universitas Sumatera Utara.
7. Test instruction for Anti-*Helicobacter pyloti* ELISA (IgG), EUROIMMUN



SEKRETARIAT:

 Gedung Cimandiri One Lt. 3
Jl. Cimandiri No. 1 Cikini, Jakarta Pusat 10330

 02131923499 / 081288723886

 papdijaya

 Papdi Jaya

 www.papdijaya.org

