



JURNAL KESEHATAN SOETOMO

Volume 8 No. 3 Sept 2021

LAMA DIABETES MELITUS TERHADAP PERIPHERAL ARTERY DISEASE DI RSUD DR. SOETOMO

LAMA DIABETES MELITUS TERHADAP NEUROPATI DI POLI PENYAKIT DALAM RSUD DR. SOETOMO

HUBUNGAN PENYAKIT ARTERI PERIFER DENGAN PENYAKIT JANTUNG KORONER DI RSUD DR. SOETOMO

GAMBARAN FAKTOR RISIKO KEJADIAN MORTALITAS PASIEN STEMI DI RSUD DR. SOETOMO TAHUN 2016-2019

FAKTOR RISIKO DEMAM NEUTROPENIA PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

ETIOLOGI SAKIT PERUT BERULANG PADA PASIEN ANAK DI RSUD DR. SOETOMO PERIODE 2015-2019

PENGARUH USIA WANITA DAN LAMA KAWIN TERHADAP KEBERHASILAN PROGRAM FERTILISASI IN VITRO

PENGARUH KONSENTRASI SUBINHIBITORIK CEFTRIAXONE TERHADAP PEMBENTUKAN BIOFILM ENTEROCOCCUS FAECALIS

JURNAL KESEHATAN SOETOMO	Volume 8	Nomor 3	Halaman 128 - 164	Sept 2021	ISSN 2407 - 2486
--------------------------------	----------	---------	-------------------	-----------	---------------------

JURNAL KESEHATAN SOETOMO

ISSN : 2407 - 2486

Volume 8, Nomor 3, Sept 2021, hlm 128 - 164

Terbit empat kali dalam setahun pada bulan Maret, Juni, September dan Desember.
Berisi tulisan yang diangkat dari hasil penelitian dibidang kesehatan. ISSN : 2407 - 2486

Pelindung

Joni Wahyuadi

Pengarah

Cita Rosita Sigit Prakoeswa

Penanggung jawab

Kepala Bidang Penelitian dan Pengembangan

Koordinator kegiatan

Fany Arsyad Hidayaturachman

Penyunting

Eddy Bagus Wasito

Dr. Jusak Nugraha

Laksmi Wulandari

Dominicus Husada

Inggar Narasinta

Margarita M. Maramis

Jimmy Yanuar Annas

Nyilo Purnami

Evelyn Komaratih

Susy Fatmariyanti

Tri Wulan Handari

Rosi Amrilla Fagi

Sylvia Anggraeni

Siti Farida

Sekretariat

Quswatyn Khasanah

Yoni Ahmad Pradana

Diterbitkan Oleh

Bidang Penelitian dan Pengembangan

Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

Jl. Mayjend Prof. Dr. Moestopo 6 - 8 Surabaya 60286 - Indonesia

Telp: 62 31 550 1073, Fax: 62 31 550 1164

Email : lit.rsds1@gmail.com

JURNAL KESEHATAN SOETOMO

ISSN : 2407 - 2486

Volume 8, Nomor 3, Sept 2021, hlm 128 - 164

DAFTAR ISI

Lama Diabetes Melitus terhadap Peripheral Artery Disease di RSUD Dr. Soetomo <i>Aurilia Afia Bharata, Sony Wibisono, Johannes Nugroho Ekoputranto</i>	128 - 132
Lama Diabetes Melitus terhadap Neuropati di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo <i>Radika Naufal Hadi Surya, Sony Wibisono, Paulus Sugianto</i>	133 - 136
Hubungan Penyakit Arteri Perifer dengan Penyakit Jantung Koroner di RSUD Dr. Soetomo <i>Danise Febiola, Johannes Nugroho Eko Putranto, Subur Prajitno Budi Irawan</i>	137 - 140
Gambaran Faktor Risiko Kejadian Mortalitas pasien STEMI di RSUD Dr. Soetomo Tahun 2016-2019 <i>Zafirah Mutiani Farid, Yudi Her Oktaviono, Yan Efrata Sembiring, Johannes Nugroho Eko Putranto</i>	141 - 145
Faktor Risiko Demam Neutropenia pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut di RSUD Dr. Soetomo Surabaya <i>Razita Aulia Azkia, IDG Ugrasena, Hartono Kahar, Martono Tri Utomo</i>	146 - 151
Etiologi Sakit Perut Berulang pada Pasien Anak di RSUD Dr. Soetomo Periode 2015-2019 <i>Atika Afifaturrohmah, I Gusti Made Reza Gunadi Ranuh, Bambang Purwanto, Alpha Fardah Athiyyah</i>	152 - 155
Pengaruh Usia Wanita dan Lama Kawin terhadap Keberhasilan Program Fertilisasi In Vitro <i>Gerald Sebastian Davis, Sri Ratna Dwiningsih, R. Haryanto Aswin</i>	156 - 160
Pengaruh Konsentrasi Subinhibitorik Ceftriaxone terhadap Pembentukan Biofilm Enterococcus Faecalis <i>Rahmi Dianty, Lindawati Alimsardjono, Eddy Bagus Wasito</i>	161 - 164

LAMA DIABETES MELITUS TERHADAP PERIPHERAL ARTERY DISEASE DI RSUD DR. SOETOMO

Aurilia Afia Bharata¹, Sony Wibisono², Johannes Nugroho Ekoputranto³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

² Departemen / SMF Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

³ Departemen / SMFKardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

ABSTRACT: Background: Diabetes Mellitus (DM) is a chronic non-communicable disease which can provoke some complications. Peripheral Artery Disease (PAD) is one of chronic complications of DM which if be ignored, it can cause damage to the legs. **Objective:** To evaluate correlation between duration of DM and PAD in Internal Medicine Outpatient Clinic in RSUD Dr. Soetomo. **Methods:** This study is an observational analytic study with cross-sectional method using data from interviews, medical records, and direct measurement of ABI values as a PAD parameter. **Results:** Total subjects are 35 patients which 20 of them are women. Age category of 50-59 years old has most subjects for 15 subjects. Our results shows that 26 subjects have blood pressure category of stage 1 hypertension, 20 subjects have normal IMT and 19 subjects have uncontrolled blood glucose level. Duration of DM are categorized to less than 3 years for 17 subjects and 3 years above for 18 subjects with mean value 5.76 years, maximum duration value is 30 years, and minimum value is 0.008 years. In less than 3 years duration category, 11 subjects had normal ABI, 3 subjects had borderline ABI, and 3 subjects categorized as PAD. In 3 years and above duration category, 6 subjects had normal ABI, 7 subjects had borderline ABI, and 5 subjects categorized as PAD. The correlation p-value of Fisher's Exact Test is 0.189. **Conclusion:** There is no significant correlation between duration of DM which categorized as less than 3 years and 3 years or above to PAD.

Keywords: Diabetes Mellitus, Peripheral Artery Disease, Ankle Brachial Index

ABSTRAK: Latar Belakang: Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit tidak menular kronis yang akan menimbulkan beberapa komplikasi. Peripheral Artery Disease (PAD) merupakan salah satu komplikasi kronis DM yang apabila dibiarkan dapat menimbulkan kerusakan pada kaki. **Tujuan:** Mengevaluasi hubungan antara lama menderita DM terhadap PAD di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo. **Metode:** Studi ini merupakan studi analitik observasional dengan metode cross-sectional menggunakan data dari wawancara, rekam medis, dan nilai ABI yang diukur secara langsung sebagai parameter PAD. **Hasil:** Total seluruh subjek adalah 35 orang dengan 20 orang adalah wanita. Usia terbanyak didapatkan pada kelompok 50-59 tahun sebanyak 15 orang. Sebanyak 26 orang memiliki tekanan darah kategori hipertensi stage 1, 20 orang memiliki IMT normal, dan sebanyak 19 orang memiliki kontrol gula darah tidak terkontrol. Lama pasien menderita DM dikategorikan menjadi kurang dari 3 tahun sebanyak 17 orang dan 3 tahun atau lebih sebanyak 18 orang dengan rata-rata 5,76 tahun, dan lama menderita tertinggi adalah 30 tahun dan terendah adalah 0,008 tahun. Pada kategori lama menderita kurang dari 3 tahun, sebanyak 11 orang memiliki ABI normal, 3 orang memiliki ABI borderline, dan 3 orang dikategorikan PAD. Pada kategori lama menderita 3 tahun atau lebih, sebanyak 6 orang memiliki ABI normal, 7 orang memiliki ABI borderline, dan 5 orang dikategorikan PAD. Variabel lama menderita DM dengan PAD dihubungkan melalui Fisher's Exact Test memiliki hasil p-value 0,189. **Simpulan:** Hubungan antara lama menderita DM dengan kategori kurang dari 3 tahun dan 3 tahun atau lebih terhadap PAD ditemukan tidak signifikan.

Kata kunci: Diabetes Mellitus, Peripheral Artery Disease, Ankle Brachial Index

Sony Wibisono, Departemen / SMF Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Jl. Meyjen Prof. Dr. Moestopo No. 47, Pacar Kembang, Kec. Tambaksari, Kota Surabaya, Jawa Timur 60132, Telepon : 08165407874, E-mail : sonywibisono@yahoo.com

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit tidak menular yang sering didengar di Indonesia. Bahkan, Indonesia menempati peringkat keenam di dunia setelah Tiongkok, India, Amerika Serikat, Brazil dan Meksiko dengan jumlah penderita DM usia 20-79 tahun sekitar 10,3 juta orang. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) memperlihatkan peningkatan angka prevalensi DM yang cukup signifikan, yaitu dari 6,9% di tahun 2013 menjadi 8,5% di tahun 2018 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018).

Menurut American Diabetes Association (ADA) pada tahun 2014, penyakit diabetes melitus umumnya ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah atau dikenal sebagai hiperglikemia akibat kurangnya produksi insulin, penurunan sensitivitas insulin, atau keduanya. Gejala pada pasien DM meliputi poliuria, polidipsia,

penurunan berat badan, dan penglihatan kabur. Diabetes melitus kronis akan menyebabkan kerusakan pada berbagai organ dalam tubuh seperti ginjal, jantung, dan pembuluh darah.

Salah satu komplikasi dari diabetes kronis adalah kerusakan pembuluh darah baik pembuluh darah kecil (arteriol, kapiler) maupun pembuluh darah besar. Komplikasi pada pembuluh darah besar diakibatkan oleh beberapa faktor seperti disfungsi endotel dan inflamasi yang akan menyebabkan penyumbatan pada pembuluh darah. Sedangkan, komplikasi pada pembuluh darah kecil akan berdampak pada organ-organ yang bergantung pada perfusi mikrovaskular seperti mata, dan sistem saraf perifer. Kerusakan mikrovaskular berperan dalam terjadinya beberapa penyakit seperti retinopati, neuropati, dan penyembuhan luka yang terganggu (Orasanu and Plutzky, 2009).

Peripheral Artery Disease (PAD) merupakan penyakit ditandai dengan tersumbatnya pembuluh darah perifer pada bagian kaki. Umumnya, PAD disebabkan oleh aterosklerosis sehingga menyebabkan oklusi. Penderita diabetes melitus atau faktor risiko PAD lainnya meningkatkan kemungkinan terjadinya PAD hingga 1,5 kali lipat (Ilminovia et al., 2015). Peripheral Artery Disease telah diderita sekitar 12 juta orang di Amerika Serikat dengan 20% - 30% dari penderita PAD merupakan penderita diabetes melitus (Marso dan Hiatt, 2006). Studi di Rumah Sakit Pusat Dr. Cipto Mangunkusumo menunjukkan bahwa komplikasi PAD pada pasien diabetes melitus mencapai 10,40% dari seluruh penderita diabetes melitus di sana (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014). Selain itu, beberapa studi menunjukkan bahwa lama diabetes dapat mempengaruhi risiko seseorang terhadap PAD (Adler et al., 2002).

Ankle Brachial Index (ABI) adalah sebuah pengukuran yang dilakukan dengan melihat rasio antara tekanan sistolik pada kaki bagian bawah (arteri dorsalis pedis atau arteri tibialis posterior) dengan tekanan sistolik pada tangan (arteri brachialis). Nilai ABI yang rendah mengindikasikan terjadinya penyakit pembuluh darah perifer (PAD). Sedangkan, apabila nilai ABI terlalu tinggi mengindikasikan adanya kekakuan pada pembuluh darah perifer (Kim et al., 2012).

Peripheral Artery Disease merupakan salah satu komplikasi dengan angka prevalensi yang cukup tinggi dan dapat muncul akibat paparan kronis hiperglikemia. Oleh karena itu, peneliti memilih judul Hubungan Lama Pasien Menderita Diabetes Melitus terhadap Munculnya Peripheral Artery Disease (PAD) di RSUD Dr. Soetomo.

Sehingga, rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana hubungan lama pasien menderita Diabetes Melitus terhadap Peripheral Artery Disease di RSUD Dr. Soetomo.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai PAD pada pasien DM melalui ABI, mengetahui lama pasien menderita DM, dan menganalisis hubungan antara lama menderita DM terhadap PAD melalui nilai ABI di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo.

Manfaat bagi subjek adalah dapat mengetahui risiko dirinya terhadap komplikasi PAD akibat DM melalui nilai ABI dan memberikan pengetahuan kepada masyarakat mengenai komplikasi penyakit DM yaitu PAD melalui pengukuran nilai ABI.

METODE

Penelitian ini menggunakan jenis analitik observasional dengan metode cross-sectional yaitu dengan mengumpulkan data pasien melalui wawancara, rekam medis, dan pengukuran langsung nilai ABI sebagai parameter PAD di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo selama bulan November 2019 hingga Februari 2020. Sampel diambil dengan teknik consecutive yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dengan total jumlah sampel 35 orang. Variabel yang diteliti adalah lama menderita DM, PAD melalui nilai ABI, jenis kelamin, usia, tekanan darah, IMT, dan kontrol gula darah. Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat laik etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya No. 1594/KEPK/X/2019. Data yang telah didapatkan akan disajikan dalam bentuk tabel dan diagram untuk selanjutnya dianalisa.

HASIL

Setelah dilakukan pengambilan dengan total sampel sebanyak 35 orang, didapatkan hasil sebagai berikut.

Tabel 1. Distribusi dan Demografi Karakteristik Subjek Penelitian

	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Pria	15	42,85%
Wanita	20	57,15%
Usia		
< 40 tahun	7	20%
40-49 tahun	7	20%
50-59 tahun	15	42,85%
≥ 60 tahun	6	17,15%
IMT		
Normal	20	57,15%
Overweight	15	42,85%
Tekanan Darah		
Normal	5	14,29%
Elevated	4	11,43%
Hipertensi stage 1	26	74,28%
Kontrol Gula Darah		
Terkontrol	16	45,71%
Tidak Terkontrol	19	54,29%

Tabel 2. Distribusi Lama Menderita DM pada Subjek Penelitian

Lama Menderita DM	Jumlah (n)	Presentase (%)
< 3 tahun	17	48,57%
≥ 3 tahun	18	51,43%
Jumlah	35	100%
Mean		5,76
Median		3,00
Min		0,008
Max		30,00
Range		29,99

Pada tabel 2 disajikan distribusi lama menderita DM yang diklasifikasikan menjadi kurang dari 3 tahun dan lebih dari sama dengan 3 tahun. Klasifikasi ini disesuaikan dengan persebaran data dan median data.

Tabel 3. Distribusi Nilai ABI pada Subjek Penelitian

Nilai ABI	Jumlah (n)	Presentase (%)
Normal	17	48,57%
Borderline	10	28,57%
PAD	8	22,86%
Jumlah	35	100%

Pada tabel 3 disajikan distribusi hasil nilai ABI pada subjek penelitian yang diklasifikasikan berdasarkan American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines pada tahun 2016.

Tabel 4. Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian terhadap Nilai ABI

Karakteristik	Normal	Borderline	PAD
Jenis Kelamin			
Pria	9 (60%)	6 (40%)	0 (0%)
Wanita	8 (40%)	4 (20%)	8 (40%)
Usia			
< 40 tahun	0 (0%)	6 (85,71%)	1 (14,29%)
40-49 tahun	4 (57,14%)	2 (28,57%)	1 (14,29%)
50-59 tahun	11 (73,33%)	1 (6,67%)	3 (20%)
≥ 60 tahun	2 (33,33%)	1 (16,67%)	3 (50%)
IMT			
Normal	12 (60%)	5 (25%)	3 (15%)
Overweight	5 (33,33%)	5 (33,33%)	5 (33,33%)
Tekanan Darah			
Normal	4 (80%)	0 (0%)	1 (20%)
Elevated	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)
Hipertensi stage 1	11 (42,31%)	8 (30,77%)	7 (26,92%)
Kontrol Gula Darah			
Terkontrol	10 (62,5%)	3 (18,75%)	3 (18,75%)
Tidak Terkontrol	7 (36,84%)	7 (36,84%)	5 (26,32%)

Pada tabel 4 disajikan data mengenai distribusi karakteristik subjek penelitian yang meliputi jenis kelamin, usia, IMT, tekanan darah, kontrol gula darah terhadap nilai ABI.

Tabel 5. Hubungan antara Lama Menderita DM terhadap nilai ABI

Lama DM	Normal	Border-line	PAD	P-value
< 3 tahun	11 (64,6%)	3 (17,7%)	3 (17,7%)	0,189
≥ 3 tahun	6 (33,3%)	7 (38,9%)	5 (27,8%)	
Jumlah	17 (48,6%)	10 (28,6%)	8 (22,8%)	

Pada tabel 5 disajikan data hubungan antara lama menderita DM terhadap nilai ABI. Namun, hasil hubungan ditemukan tidak signifikan.

PEMBAHASAN

Penelitian ini memiliki 25 orang penderita Diabetes Melitus sebagai sampel. Pasien dengan IMT kategori obesitas, riwayat penyakit hipertensi stage 2, masih merokok, dan pasien dengan nilai ABI ≥ 1.40 dieksklusikan dalam penelitian ini. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi lama DM terhadap PAD sebagai salah satu komplikasi DM yang serius. Digunakan studi analitik cross sectional dengan melihat data rekam medis, pengukuran, wawancara langsung kepada pasien yang berobat di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo pada bulan Desember 2019 hingga Februari 2020.

Pasien berjenis kelamin perempuan yang memiliki nilai ABI dengan kategori normal sebanyak 8 orang atau 40%, sedangkan dengan kategori borderline sebanyak 4 orang atau 20%, dan kategori PAD sebanyak 8 orang atau 40% dari seluruh pasien perempuan. Pasien dengan jenis kelamin laki-laki yang memiliki nilai ABI dengan kategori normal sebanyak 9 orang atau 60% sedangkan dengan kategori borderline sebanyak 6 orang

atau 40%. Pasien laki-laki didapatkan tidak ada yang termasuk dalam kategori PAD. Hasil ini sesuai dengan penelitian Tavintharan et al. (2009) yang menyatakan bahwa 62,8% dari pasien PAD yang menderita DM adalah aterosklerosis di bagian perifer, dalam penelitian ini adalah aorta torakalis, sedangkan pada laki-laki, lebih sering ditemukan pada arteri koronaria (Nasir et al., 2007). Hal ini kemungkinan menjelaskan mengapa pada penelitian ini ditemukan lebih banyak perempuan mengalami PAD dibandingkan laki-laki. Namun, pengkajian tentang hal ini perlu diteliti lebih lanjut.

Selain itu, pada penelitian ini, didapatkan karakteristik subjek perempuan yang mengalami overweight adalah 55% sedangkan pada laki-laki hanyadidapatkan 26,67%. Kondisi tekanan darah subjek perempuan didapatkan 90% mengalami hipertensi stage 1 sedangkan pada subjek laki-laki hanya didapatkan 53,3% yang mengalami hipertensi stage 1. Kemungkinan besar, karakteristik-karakteristik ini juga mempengaruhi munculnya PAD pada wanita sedangkan pada laki-laki tidak didapatkan PAD.

Sampel dikelompokkan dalam beberapa usia. Pasien dengan kelompok usia <40 tahun yang memiliki nilai ABI borderline sebanyak 6 orang atau 85,71% sedangkan yang menderita PAD adalah sebanyak 1 orang atau 14,29% sedangkan tidak ada pasien dengan ABI normal. Pasien dengan kelompok usia 40 – 49 tahun yang memiliki nilai ABI normal sebanyak 4 orang atau sebesar 57,14%, ABI borderline 2 orang atau sebesar 28,57%, dan PAD 1 orang atau sebesar 14,29%. Pasien dengan kelompok usia 50 – 59 tahun dengan ABI normal sebanyak 11 orang atau 73,33%, ABI borderline sebanyak 1 orang atau sebesar 6,67%, dan PAD sebanyak 3 orang atau sebesar 20%. Pasien dengan kelompok usia ≥ 60 tahun dengan ABI normal sebanyak 2 orang atau 33,33%, dengan ABI borderline 1 orang atau 16,67%, dengan PAD 3 orang atau sebesar 50%. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Zoungas et al. (2014) dan Agrawal et al. (2004) yang mendapatkan sampel dengan kelompok umur semakin tua, kejadian PAD pada penderita DM semakin meningkat.

Pada kategori IMT normal, didapatkan 12 orang atau sebesar 60% memiliki nilai ABI normal, 5 orang atau 25% memiliki nilai ABI borderline, dan 3 orang atau 15% memiliki nilai ABI yang dikategorikan PAD. Pada kategori IMT overweight didapatkan 5 orang atau 33,33% memiliki nilai ABI normal, 5 orang atau 33,33% lainnya memiliki nilai ABI borderline, dan 5 orang atau 33,33% memiliki nilai ABI yang dikategorikan sebagai PAD. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pada penelitian ini, terjadi peningkatan jumlah sampel yang mengalami PAD pada kenaikan berat badan, dalam hal ini dikategorikan sebagai IMT overweight. Hasil ini sesuai dengan teori yaitu berat badan berlebih adalah salah satu faktor risiko aterosklerosis yang dapat berlanjut menjadi PAD (Maksimovic, 2013).

Namun, hasil ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Chen et al. (2018) menemukan bahwa sampel yang mengalami PAD didapat memiliki rata-rata IMT lebih rendah daripada sampel yang tidak mengalami PAD. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Rhee, et al. (2007) yang menemukan bahwa kategori IMT normal memiliki odds ratio lebih tinggi daripada kategori IMT overweight. Kemungkinan besar, faktor risiko lainnya yang diderita oleh sampel tersebut mempengaruhi munculnya PAD.

Pada kategori tekanan darah normal, didapatkan 4 orang atau 80% memiliki nilai ABI normal, sedangkan 1 orang atau 20% memiliki nilai ABI yang dikategorikan PAD, dan tidak didapatkan nilai ABI borderline. Pada kategori tekanan darah meningkat, didapatkan 2 orang atau 50% memiliki nilai ABI normal, dan 2 orang atau 50% sisanya memiliki nilai ABI borderline, dan tidak didapatkan pasien yang menderita PAD. Pada kategori hipertensi stage 1, didapatkan 11 orang atau 42,31% memiliki nilai ABI normal, 8 orang atau 30,77% memiliki nilai ABI borderline, dan 7 orang atau 26,92% memiliki PAD. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Tapp et al. (2003) dan Chen et al. (2018) yang menemukan bahwa sampel dengan riwayat hipertensi pada pasien DM lebih banyak mengalami PAD dibandingkan dengan tanpa hipertensi.

Hasil pemeriksaan glukosa 2 jam postprandial yang digunakan sebagai penilaian kontrol gula darah didapatkan melalui rekam medis. Pada kategori gula darah terkontrol, didapatkan 10 orang atau 62,5% memiliki nilai ABI normal, 3 orang atau 18,75% memiliki nilai ABI kategori borderline, dan 3 orang atau 18,75% memiliki nilai ABI kategori PAD. Pada kategori gula darah tidak terkontrol, 7 orang atau 36,84% memiliki nilai ABI normal, 7 orang atau 36,84% memiliki nilai ABI borderline, dan 5 orang atau 26,32% memiliki PAD.

Hasil data ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Solanki et al. (2014) yang menyatakan bahwa terjadi penurunan ABI pada kelompok sampel dengan kontrol gula darah tidak terkontrol. Pada penelitian yang dilakukan oleh Rhee et al. (2007), Rabia dan Khoo (2007), dan Tavintharan et al. (2009), pasien DM yang menderita PAD ditemukan memiliki kadar gula darah lebih tinggi, dalam hal ini digunakan parameter HbA1c. Menurut ADA (2003), kontrol gula darah tidak secara langsung mempengaruhi munculnya PAD pada pasien DM. Namun, kontrol gula darah tetap menjadi salah satu faktor risiko komplikasi pada pasien DM. Sehingga, gula darah terkontrol tetap menjadi target dalam pengendalian DM untuk mencegah komplikasi.

Pada kategori lama menderita DM kurang dari 3 tahun, 11 orang atau 64,70% memiliki nilai ABI normal, 3 orang atau 17,65% memiliki nilai ABI borderline, dan 3

orang atau 17,65% memiliki PAD. Pada kategori lama menderita DM 3 tahun atau lebih, didapatkan 6 orang atau 33,33% memiliki nilai ABI normal, 7 orang atau 38,89% memiliki nilai ABI borderline, dan 5 orang atau 27,78% memiliki PAD. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Agrawal et al. (2004) dan Tapp et al. (2003) yang menemukan bahwa kenaikan durasi akan meningkatkan prevalensi PAD.

Lama pasien menderita DM didapatkan melalui wawancara langsung. Berdasarkan hasil uji Fisher's Exact Test, hubungan antara Lama DM terhadap PAD berdasarkan nilai ABI memiliki hubungan yang tidak signifikan. Nilai P value dari hasil tersebut adalah 0,189. Hal ini menunjukkan bahwa P value lebih besar dari 0,05, sehingga dapat dikatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara lama DM terhadap PAD.

Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Azwardi dan Wicaturatmashudi (2012) dan Rabia dan Khoo (2007) yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan signifikan antara lama menderita DM terhadap PAD melalui pengukuran ABI. Sedangkan, hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Tapp et al. (2003), Zoungas et al. (2014) dengan rata-rata durasi DM 9,9 tahun, dan Al Khawlani et al. (2010) dengan rata-rata durasi 11,3 tahun pada kelompok pasien DM dan PAD. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, setiap 5 tahun peningkatan dari durasi DM meningkatkan 13-15% risiko komplikasi makrovaskular termasuk PAD. Sehubungan dengan hal tersebut, kemungkinan besar hasil penelitian ini tidak berhubungan dikarenakan durasi rata-rata dari penelitian ini adalah 5,76 tahun. Kemungkinan, rata-rata ini belum cukup lama untuk mencetuskan adanya PAD hingga menyebabkan perubahan nilai ABI. Sedangkan, menurut ADA (2003), skrining ABI perlu dilakukan pada pasien diabetes dengan faktor risiko PAD salah satunya dengan durasi lebih dari 10 tahun.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan dalam pengambilan sampel. Terdapat beberapa faktor seperti pasien lupa kapan pertama kali menderita DM sehingga terjadi penurunan akurasi dalam pengambilan data durasi menderita DM. Selain itu, dikarenakan keterbatasan waktu pengambilan data dan jumlah subjek, metode yang digunakan dalam penelitian ini merupakan cross-sectional sehingga tidak dapat menjelaskan hasil secara kontinu. Metode cross-sectional juga memiliki kelebihan yaitu lebih efisien dan murah sehingga dipilih oleh peneliti. Keterbatasan jumlah pasien yang memenuhi kriteria normal menyebabkan pengambilan kategori-kategori mendekati normal seperti overweight, hipertensi stage 1, dan katagorielevatedpada tekanan darah. Pengambilan data kadar gula darah diambil 2 jam postprandial menyebabkan lebih sulit dibandingkan dengan penelitian lain yang kebanyakan menggunakan HbA1c.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan tujuan penelitian, kesimpulan yang dapat ditarik pada penelitian ini yang berjudul Hubungan Lama Menderita Diabetes Melitus terhadap Peripheral Artery Disease di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo adalah sebagai berikut: Pada pasien DM yang berobat ke Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, didapatkan subjek dengan durasi menderita DM kurang dari 3 tahun

adalah sebesar 51,43% sedangkan subjek dengan durasi menderita DM 3 tahun atau lebih adalah sebesar 48,57% dari seluruh subjek penelitian, pada pasien DM yang berobat ke Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, didapatkan 48,57% dari seluruh subjek penelitian dikategorikan memiliki keadaan normal, 28,57% dikategorikan borderline, sedangkan 22,86% dari seluruh subjek penelitian dikategorikan menderita PAD, hubungan antara lama menderita DM dengan klasifikasi durasi lama menderita kurang dari 3 tahun dan lebih dari sama dengan 3 tahun terhadap komplikasi PAD berdasarkan nilai ABI didapatkan tidak signifikan.

Saran

Pada pasien DM khususnya dengan durasi yang lama dan disertai risiko komplikasi lainnya diperlukan pencegahan melalui edukasi pasien dan skrining awal secara rutin untuk mengurangi angka kejadian terjadinya komplikasi. Bagi peneliti, jika penelitian ini dilakukan kembali, diperlukan perbaikan mulai dari pencatatan durasi yang lebih akurat, penggunaan alat yang lebih akurat, hingga penambahan jumlah subjek dan variasi subjek.

DAFTAR PUSTAKA

- Adler, A., Stevens, R., Neil, A., Stratton, I., Boulton, A. and Holman, R. 2002. UKPDS 59: Hyperglycemia and Other Potentially Modifiable Risk Factors for Peripheral Vascular Disease in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 25(5), pp.894-899.
- Agrawal, R., Ranka, M., Beniwal, R., Sharma, S., Purohit, V., Kochar, D. and Kothari, R., 2004. Prevalence of Micro and Macro Vascular Complications in Type 2 Diabetes and Their Riskfactors. *Int. J. Diab. Dev. Countries*, 24, pp.11-16.
- Al Khawlani, A., Atef, Z. and Al Ansi, A., 2010. Macrovascular complications and their associated risk factors in type 2 diabetic patients in Sana'a city, Yemen. *Eastern Mediterranean Health Journal*, [online] 16(08), pp.851-858. Available at: http://applications.emro.who.int/emhj/V16/08/16_8_2010_0851_0858.pdf. Accessed 9 June 2020.
- American Diabetes Association. 2014. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37(1), pp.581-590. Available at: <https://www.abadiazumaque.com/docs/recursos/a13.pdf>. Accessed 21 June 2019.
- American Diabetes Association, 2003. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. [online] 26(12), pp.3333-3341. Available at: <https://care.diabetesjournals.org/content/26/12/3333>. Accessed 1 May 2020.
- Azwaldi, Wicaturatmashudi, S. 2012, 'Faktor-Faktor yang Berhubungan Ankle Brachial Pressure Index di Poli Penyakit Dalam RSUD. Dr. M Hoesin Palembang tahun 2012' *Jurnal Kesehatan Politeknik Kesehatan Palembang*, Vol.1, no.14, <https://jurnal.poltekkespalembang.ac.id/index.php/JPP/article/download/163/126>. Accessed 10 June 2020.
- Chen, Q., Cao, D., Ye, T., Deng, H. and Zhu, H., 2018. Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes Is Associated with an Increase in Fibrinogen Levels. *International Journal of Endocrinology*, [online] 2018, pp.1-8. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2018/3709534/#introduction>. Accessed 30 April 2020.
- Gerhard-Herman, M., Gornik, H., Barrett, C., Barshes, N., Corriere, M., Drachman, D., Fleisher, L., Fowkes, F., Hamburg, N., Kinlay, S., Lookstein, R., Misra, S., Mureebe, L., Olin, J., Patel, R., Regensteiner, J., Schanzer, A., Shishehbor, M., Stewart, K., Treat-Jacobson, D. and Walsh, M. 2017. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(11), pp.1465-1508.
- Iliminova, F., Nugroho, K. and Ismail, A. 2015. Hubungan Antara Status Diabetes Mellitus dengan Status Penyakit Arteri Perifer (PAP) pada Pasien Hipertensi. *Media Medika Muda*, 4(4), pp.813-823.
- Kementerian Kesehatan RI 2018. Hasil Utama Riskesdas 2018. Available at: <http://www.depkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-riskesdas-2018.pdf>. Accessed 2 Jun. 2019.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Situasi dan Analisis Diabetes. *Depkes.go.id*. Available at: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/info-datin/infodatin-diabetes.pdf>. Accessed 21 Jun. 2019.
- Kim, E., Wattanakit, K. and Gornik, H. 2012. Using the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease and assess cardiovascular risk. *ncbi.nlm.nih.gov*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949346/>. Accessed 21 Jun. 2019.
- Maksimovic, M. 2013. Whether Obesity is Associated with Peripheral Arterial Disease. *Angiology: Open Access*, [online] 02(01). Available at: <https://www.longdom.org/open-access/Whether-Obesity-is-Associated-with-Peripheral-Arterial-Disease-2329-9495.1000e104.pdf>. Accessed 30 April 2020.
- Marso, S. and Hiatt, W. 2006. Peripheral Arterial Disease in Patients With Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(5), pp.921-929.
- Nasir, K., Roguin, A., Sarwar, A., Rumberger, J. and Blumenthal, R., 2007. Letter to the Editor. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, [online] 27(5), pp.1220-1222. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/ATVBAHA.107.140079>. Accessed 30 April 2020.
- Orasanu, G., & Plutzky, J. 2009. The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(5 Suppl), S35-S42. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.055.
- Rabia, K and Khoo, EM, 2007. Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Patients with Diabetes Mellitus in a Primary Care Setting. *Med J Malaysia*, [online] 62(2), pp.130-133. Available at: http://www.e-mjm.org/2007/v62n2/Peripheral_Arterial_Disease.pdf. Accessed 25 April 2020.
- Rhee, S., Guan, H., Liu, Z., Cheng, S., Waspadji, S., Palmes, P., Tai, T., Suwanwalaikorn, S. and Kim, Y., 2007. Multi-country study on the prevalence and clinical features of peripheral arterial disease in asian type 2 diabetes patients at high risk of atherosclerosis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, [online] 76(1), pp.82-92. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168222706003470>. Accessed 30 April 2020.
- Solanki, J., Gokhale, P., Makwana, A., Mehta, H. and Shah, C., 2014. Evaluating glycemic control and its correlation with peripheral artery disease in ambulatory type 2 diabetic patients of an urban area of Gujarat, India. *International Journal of Clinical and Experimental Physiology*, [online] 1(3), p.221. Available at: <http://www.ijcep.org/index.php/ijcep/article/view/133/120>. Accessed 1 May 2020.
- Tapp, R., Shaw, J., de Courten, M., Dunstan, D., Welborn, T. and Zimmet, P., 2003. Foot complications in Type 2 diabetes: an Australian population-based study. *Diabetic Medicine*, [online] 20(2), pp.105-113. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1464-5491.2003.00881.x>. Accessed 30 April 2020.
- Tavintharan, S., Cheung, N., Lim, S., Tay, W., Shankar, A., Tai, E. and Wong, T., 2009. Prevalence and risk factors for peripheral artery disease in an Asian population with diabetes mellitus. *Diabetes and Vascular Disease Research*, [online] 6(2), pp.80-86. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1479164109336043>. Accessed 30 April 2020.
- Zoungas, S., Woodward, M., Li, Q., Cooper, M., Hamet, P., Harrap, S., Heller, S., Marre, M., Patel, A., Poulter, N., Williams, B. and Chalmers, J., 2014. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia*, [online] 57(12), pp.2465-2474. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-014-3369-7>. Accessed 30 April 2020.

LAMA DIABETES MELITUS TERHADAP NEUROPATI DI POLI PENYAKIT DALAM RSUD DR. SOETOMO

Radika Naufal Hadi Surya¹, Sony Wibisono², Paulus Sugianto³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

² Departemen/SMF Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD. Dr. Soetomo Surabaya

³ Departemen/SMF Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRACT: Background: Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease with complications. Neuropathy is one of the most common microvascular complication of DM which increases foot ulcers' risk. **Objective:** To evaluate correlation between duration of DM and Neuropathy in Internal Medicine Outpatient Clinic in RSUD Dr. Soetomo. **Methods:** This study is a observational analytic study with cross-sectional with DM patients who were treated at the Internal Medicine Outpatient Clinic of the DR Soetomo Hospital method using data from interviews, medical records, and mono filament conducted at the Internal Medicine Outpatient Clinic of DR Soetomo Hospital Surabaya. Patients with obesity and smoking were the exclusion criteria, while the inclusion criteria were patients who were willing to be the research subject and were male or female. **Results:** Twenty seven subjects have normal IMT and 40 subjects have uncontrolled blood glucose level. Duration of DM are categorized to less than 3 years for 27 subjects and 3 years above for 19 subjects, maximum duration value is 30 years. In less than 3 years duration category, 17 subjects were normal and 10 had neuropathy disorders. In 3 years and above duration category, 3 subjects were normal and 16 subjects had neuropathy disorders. Chi Square Test was used to determined the correlation between duration of Dmand Neuropathy and thep-valueis 0.001 and thec-valueis 0.469. **Conclusion:** This study found a significant correlation between duration of DM to Neuropathy.

Keywords: Diabetes Mellitus, Neuropathy, Monofilament Test, Duration of DM

ABSTRAK: Latar Belakang: Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit kronis dengan komplikasi. Neuropati adalah salah satu komplikasi mikrovaskular DM yang paling umum yang meningkatkan risiko ulkus kaki. **Tujuan:** Untuk mengevaluasi hubungan antara durasi DM dan Neuropati di Klinik Rawat Jalan Penyakit Dalam di RSUD Dr. Soetomo. **Metode:** Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan metode cross-sectional dengan subjek pasien DM yang berobat di Poli penyakit dalam RSUD DR Soetomo menggunakan data dari wawancara, catatan medis, dan Uji monofilamen yang dilakukan di Poli penyakit dalam RSUD DR Soetomo Surabaya pada bulan Juni 2019 hingga Maret 2020. Pasien dengan obesitas dan kebiasaan merokok merupakan kriteria eksklusi, sedangkan kriteria inklusi yaitu pasien yang bersedia menjadi sampel penelitian dan berjenis kelamin laki-laki maupun perempuan. **Hasil:** Dua puluh tujuh subjek memiliki BMI normal dan 40 subjek memiliki kadar glukosa darah yang tidak terkontrol. Durasi DM dikategorikan kurang dari 3 tahun untuk 27 subjek dan 3 tahun diatas untuk 19 subjek, nilai durasi maksimum adalah 30 tahun. Dalam kategori durasi kurang dari 3 tahun, 17 subjek normal dan 10 memiliki gangguan neuropati. Dalam 3 tahun dan di atas kategori durasi, 3 subjek normal dan 16 subjek memiliki gangguan neuropati. Uji Chi Square digunakan untuk menentukan korelasi antara durasi DM dan Neuropati dan nilai-p adalah 0,001 dan nilai-c adalah 0,469. **Simpulan:** Penelitian ini menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara durasi DM dengan Neuropati.

Kata kunci: Diabetes Melitus, Neuropati, Uji Monofilamen, Lama menderita

Korespondensi: Sony Wibisono, Departemen / SMF Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Jl. Meyjen Prof. Dr. Moestopo No. 47, Pacar Kembang, Kec. Tambaksari, Kota Surabaya, Jawa Timur 60132, Telepon : 08165407874, E-mail :sonywibisono@yahoo.com

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah suatu penyakit kronis yang disebabkan oleh defisiensi produksi insulin oleh pankreas, atau oleh ketidak efektifan insulin yang diproduksi. Kelainan ini menyebabkan peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah (hiperglikemi), yang berpotensi besar merusak sel-sel dalam tubuh, khususnya merusak pembuluh darah dan saraf (World Health Organization, 2018). Diabetes Mellitus dan komplikasinya memiliki dampak negatif pada kualitas hidup pasien dan merupakan beban keuangan utama pada sistem kesehatan nasional di seluruh dunia.

Menurut International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas pada tahun 2019, prevalensi DM pada tahun 2013 mencapai 8.554.155 orang dan menjadi peringkat ke 7 di dunia. WHO memperkirakan jumlah penderita diabetes mellitus akan semakin meningkat menjadi 21,3 juta jiwa di tahun 2030.

Berdasarkan data Riskesdas tahun 2013, Provinsi Jawa Timur masuk 10 besar prevalensi penderita diabetes se-Indonesia atau menempati urutan ke Lima dengan prevalensi 2,5. Sedangkan menurut Dinas Komunikasi dan Informatika (KOMINFO) Provinsi Jawa Timur, kota Surabaya memiliki prevalensi penderita diabetes mellitus yang lebih tinggi dari pada prevalensi diabetes mellitus Provinsi Jawa Timur di tahun 2015.

Diabetes mellitus dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi makrovaskular maupun mikrovaskular, dengan berbagai mekanisme yang berbeda (Brownlee, 2005). Penyakit jantung koroner dan stroke adalah contoh dari komplikasi makrovaskular diabetes mellitus, sedangkan komplikasi mikrovaskular diabetes mellitus yaitu gangguan retinopati, nefropati, dan neuropati (Aaberg et al., 2008).

Salah satu komplikasi mikrovaskular dari penyakit diabetes mellitus adalah gangguan neuropati. Lebih dari setengah penderita diabetes mellitus

mengalami gangguan neuropati yaitu Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN) yang menyebabkan peningkatan pada risiko kematian (Tesfaye, 2012).

Gangguan neuropati pada ekstremitas bawah pasien diabetes mellitus sering menyebabkan hilangnya reaksi sensoris terhadap getaran, tekanan, bahkan rangsangan nyeri (Pop-Busui et al., 2005). Faktor yang berhubungan dengan komplikasi neuropati pada pasien diabetes mellitus yaitu insufisiensi pembuluh darah, peningkatan glukosa darah, dan faktor-faktor metabolik tubuh (Black, & Hawks, 2009). Sekitar 67,2% pasien diabetes mellitus mayoritas (97,5%) adalah penderita diabetes mellitus tipe 2, dengan durasi waktu menderita yang lama yaitu 7 hingga 8,5 tahun mengalami komplikasi neuropati. Sedangkan dari data tersebut yang melakukan tes monofilamen hanya 1.32% dari seluruh pasien diabetes mellitus (Soewondo et al., 2010).

Oleh karena itu, penulis tertarik untuk meneliti hubungan antara durasi menderita diabetes mellitus dengan komplikasi gangguan neuropati pada kaki penderita diabetes mellitus menggunakan tes monofilamen di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Manfaat bagi subjek adalah dapat mengetahui risiko dirinya terhadap komplikasi neuropati akibat diabetes mellitus dan memberikan pengetahuan mengenai komplikasi penyakit diabetes mellitus, yaitu neuropati melalui pengukuran nilai uji monofilamen.

METODE

Penelitian ini berjenis analitik observasional dengan metode cross-sectional yaitu dengan mengumpulkan data pasien melalui wawancara oleh peneliti, rekam medis, dan pengukuran langsung Uji Monofilamen oleh peneliti sebagai parameter Neuropati. Uji Monofilamen dilakukan untuk mengukur hilangnya kemampuan sensoris tubuh dan direkomendasikan oleh beberapa pedoman praktik untuk mendeteksi neuropati perifer. Penelitian ini dilakukan di Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo selama bulan November 2019 hingga Februari 2020.

Sampel diambil dengan teknik consecutive sampling yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dengan total jumlah sampel 46 orang. Jumlah sampel minimal ditentukan dengan rumus Two Proportions sebanyak 38 orang. Pasien dengan obesitas dan kebiasaan merokok merupakan kriteria eksklusi pada penelitian ini, sedangkan kriteria inklusi yaitu pasien yang bersedia menjadi sampel penelitian dan berjenis kelamin laki-laki maupun perempuan.

Variabel yang diteliti adalah lama menderita DM, Neuropati pada kaki melalui nilai Uji Monofilamen, jenis kelamin, usia, darah, BMI, dan kontrol gula darah. Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat laik etik yang dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya No. 1648/KEPK/XI/2019.

HASIL

Setelah dilakukan pengambilan dengan total sampel sebanyak 46 orang, didapatkan hasil sebagai berikut. (Tabel 1 dan 2)

Pada tabel 3 disajikan distribusi kondisi kaki pada subjek penelitian yang diklasifikasikan berdasarkan British Columbia Provincial Nursing Skin and Wound Committee dengan alat monofilamen Semmes – Weinstein 5.07 10g.

Tabel 1. Distribusi dan Demografi Karakteristik Subjek Penelitian

	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Pria	16	34,78%
Wanita	30	65,22%
Usia		
< 40 tahun	3	6,52%
40-49 tahun	13	28,26%
50-59 tahun	25	54,35%
≥ 60 tahun	5	10,87%
BMI		
Normal	27	58,7%
Overweight	19	41,3%
Kontrol Gula Darah		
Terkontrol	17	36,96%
Tidak Terkontrol	29	63,04%

Tabel 2. Distribusi Lama Menderita

Lama Menderita DM	Jumlah (n)	Persentase (%)
< 3tahun	27	58,7%
≥ 3tahun	19	41,3%
Jumlah	46	100 %

Tabel 3. Distribusi Kondisi kaki pada Subjek Penelitian

Kondisi Kaki	Jumlah (n)	Persentase (%)
Normal	20	43,48%
Neuropati	26	56,52%
Jumlah	46	100%

Tabel 4. Distribusi Karakteristik Subjek penelitian terhadap nilai Neuropati

Karakteristik	Neuropati	Normal
Jenis Kelamin		
Pria	9 (56,25%)	7 (43,75%)
Wanita	19 (63,33%)	11 (36,67%)
Usia		
< 40	3 (100%)	0 (0%)
40-49	4 (30,76%)	9 (69,23%)
50-59	16 (64%)	9 (36%)
≥ 60	3 (60%)	2 (40%)
BMI		
Normal	16 (59,25%)	11 (40,75%)
Overweight	10 (52,63%)	9 (47,37%)
Kontrol Gula Darah		
Terkontrol	9 (52,94%)	8 (47,06%)
Tidak Terkontrol	17 (58,62%)	12 (41,37%)

Pada tabel 4 disajikan data mengenai distribusi karakteristik subjek penelitian terhadap nilai neuropati yang meliputi jenis kelamin, usia, skor BMI, dan kontrol gula darah.

Pada tabel 5 disajikan data hubungan antara lama menderita DM terhadap nilai Neuropati. Hasil hubungan ditemukan cukup signifikan.

Tabel 5. Hubungan antara lama menderita DM terhadap neuropati pada kaki subjek penelitian

Lama Menderita DM	Normal	Neuropati	P-Value
< 3 Tahun	17 (62,96%)	10 (37,04%)	0,001
≥ 3 tahun	3 (15,79%)	16 (84,21%)	
Jumlah	20 (43,48%)	26 (56,52%)	

PEMBAHASAN

Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian terdahulu yang relevan yang menyatakan bahwa faktor resiko potensial neuropati diabetik lebih besar pada perempuan sebesar 78 % dibandingkan responden laki-laki 22 % (Booya et al., 2005). Hasil ini sesuai dengan penelitian Aaberg et al., (2008) dan Khana (2016) yang menyatakan perempuan lebih banyak mengalami neuropati diabetik.

Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Mildawati et al., (2019) dan Smeltzer et al., (2010) yang mana menyatakan jika kelompok dengan usia yang tua lebih berisiko menderita neuropati. Namun, neuropati diabetes juga dapat dialami oleh kelompok dengan usia muda (Betteng et al., 2014).

Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian Nasution (2016) yang menyatakan bahwa kelompok dengan nilai BMI lebih tinggi maka lebih berisiko menderita neuropati. Menurut Tomic et al., (2003) dan Brownlee (2005), hal ini mungkin terjadi karena obesitas dapat meningkatkan risiko kerusakan mikrovaskular pada penderita diabetes. Ketidaksesuaian hal tersebut dengan penelitian ini mungkin karena jumlah subjek penelitian ini lebih sedikit dibanding penelitian tersebut.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lathifah (2017) dan Surieta., (2014) yang menyatakan bahwa gula darah yang tidak terkontrol dapat menyebabkan dan memperparah neuropati diabetes. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Booya et al., (2005), dari 110 sampel pasien dengan neuropati, sebanyak 45.5% pasien memiliki kontrol gula darah yang buruk. Hal ini dapat disebabkan karena kontrol gula darah yang buruk menyebabkan naiknya kadar sorbitol dan memicu terjadinya kekurangan myoinositol (Kapoor et al., 2017).

Hal ini sejalan dengan penelitian Booya et al., (2005) dan Ashok et al., (2002) yang menyatakan bahwa durasi menderita diabetes yang lama adalah faktor yang signifikan terhadap terjadinya neuropati. Hal ini berkaitan dengan lamanya gula darah menumpuk sehingga menyebabkan kurangnya hormon pertumbuhan pada saraf (Kapoor et al., 2017) dan disfungsi endotelial (Sherwood, 2014).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh van Schie et al., (2004), ditemukan 35-40% gangguan neuropati pada pasien DM dengan lama menderita lebih dari 3 tahun. Hal ini dapat disebabkan karena kelainan pada sel-sel schwan, selaput myelin, dan akson. Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Stino & Smith (2017) yang menyatakan bahwa prevalensi neuropati meningkat pada pasien DM dengan durasi diatas 3 tahun.

Pada hasil uji chi-square disebutkan bahwa nilai P value antara Lama DM terhadap Neuropati pada kaki berdasarkan uji Monofilamen sebesar 0,001. Hal ini menunjukkan bahwa P value kurang dari 0,05 sehingga dapat dikatakan terdapat hubungan signifikan antara hubungan antara lama DM terhadap Neuropati padakaki.

Hasil uji chi-square juga menyebutkan bahwa nilai C value antara Lama DM terhadap Neuropati pada kaki berdasarkan uji Monofilamen sebesar 0,469. Hal ini menunjukkan bahwa C value berada dalam batas 0,4 sampai 0,69. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang cukup kuat antara lama DM dengan neuropati pada kaki. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Prawira (2013) dan Valensi et al (1997). Menurut penelitian tersebut, DM dengan durasi lebih dari 5 tahun akan meningkatkan risiko terjadinya neuropati sebesar 5-6 kali lebih besar dibandingkan dengan DM dengan durasi kurang dari 5 tahun. Sedangkan, pada penelitian yang dilakukan oleh Andatu (2016) memiliki hasil yang bertolak belakang karena tidak didapatkan hubungan signifikan antara durasi DM terhadap neuropati.

Komplikasi neuropati pada pasien DM tidak hanya dipengaruhi oleh lamanya menderita. Namun, komplikasi neuropati juga dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti hipertensi, obesitas, merokok, dan kontrol gula darah yang tidak teratur. Apabila faktor-faktor tersebut dapat dikendalikan, kemungkinan munculnya komplikasi neuropati akan menurun. Beberapa faktor tersebut dieksklusikan agar tidak mempengaruhi hasil penelitian.

Pasien dengan kebiasaan merokok dan dengan BMI kategori obesitas pada penelitian ini dieksklusikan sehingga tidak mempengaruhi hasil penelitian karena memiliki dampak yang signifikan terhadap komplikasi neuropati. Namun, pasien dengan BMI kategori overweight, hipertensi, dan kontrol gula darah yang tidak teratur tidak dapat disingkirkan karena angka kejadian tersebut pada pasien DM sangat tinggi.

Kontrol gula darah yang tidak teratur merupakan faktor yang kurang signifikan terhadap neuropati pada pasien (Valensi et al., 1997). Overweight juga merupakan faktor yang kurang signifikan terhadap neuropati, sedangkan hipertensi adalah faktor independen terhadap neuropati pada pasien DM (Duarsa et al., 2019).

Menurut penelitian Sa'adah (2016) dan Windasari (2015), Jenis kelamin berpengaruh pada komplikasi neuropati, penelitian tersebut menyatakan bahwa perempuan lebih banyak mengalami neuropati. Namun, hal ini bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan Al-Rubeaan (2015) yang menyatakan bahwa laki-laki dan perempuan memiliki faktor risiko yang sama untuk menderita neuropati diabetes.

Usia penderita DM juga berpengaruh terhadap komplikasi neuropati, dan sering dijumpai jika usia penderita sudah mencapai 50 tahun (Soheilykhah et al., 2014). Hal ini didukung oleh Smeltzer et al (2010) yang menyatakan bahwa usia penderita diatas 30 tahun akan mengalami perubahan fisiologis yang dapat menurunkan fungsi tubuh.

Keterbatasan lainnya ialah faktor kejujuran dari subjek penelitian saat menjawab wawancara dan melakukan uji monofilamen. Keterbatasan jumlah pasien yang memenuhi kriteria normal agar tidak mempengaruhi hasil juga menyebabkan peneliti menginklusi kelompok-kelompok yang mendekati normal seperti overweight dan hipertensi.

Keterbatasan lainnya pula ialah data gula darah pasien yang hanya ditampilkan dalam bentuk 2 jam post prandial yang mana seharusnya ditampilkan juga dalam kadar HBA1c agar lebih mudah dibandingkan dengan penelitian-penelitian lain.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan tujuan penelitian, kesimpulan yang dapat ditarik adalah:

1. Pada pasien DM yang berobat ke Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, didapatkan subjek dengan durasi menderita DM kurang dari 3 tahun adalah sebanyak 27 orang atau 58,69% sedangkan subjek dengan durasi menderita DM 3 tahun atau lebih adalah sebanyak 19 orang atau 41,3% dari seluruh subjek penelitian.
2. Pada pasien DM yang berobat ke Poli Penyakit Dalam RSUD Dr. Soetomo, didapatkan 20 subjek penelitian atau 43,48% dikategorikan memiliki keadaan normal, sedangkan 26 subjek penelitian atau 56,52% dikategorikan menderita neuropati pada kaki.
3. Didapatkan hubungan yang kuat dan signifikan antara lama menderita DM terhadap gangguan neuropati pada kaki berdasarkan uji monofilamen.

Saran

Tenaga kesehatan hendaknya memberikan edukasi yang baik dan tepat tentang DM dan komplikasinya kepada pasien DM dan keluarganya sehingga pasien mengerti dan mengaplikasikannya dalam kehidupan sehari-hari. Edukasi yang diberikan dapat berupa pola makan yang baik, olahraga yang cukup, kontrol gula darah, serta terapi farmakologis maupun non-farmakologis.

Tenaga kesehatan hendaknya lebih memperhatikan kondisi pasien seperti gula darah dan keadaan lainnya yang bisa memicu timbulnya komplikasi DM, sehingga skining dan edukasi mengenai hal tersebut bisa dilakukan lebih awal.

DAFTAR PUSTAKA

Aaberg, M., Burch, D., Hud, Z. and Zacharias, M. 2008. Gender differences in the onset of diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*, 22(2), pp.83-87. Keterbatasan dalam penelitian ini adalah adanya bias dalam menentukan durasi diabetes subjek penelitian, dikarenakan banyak subjek penelitian yang lupa kapan pertama kali terdiagnosis DM. Keterbatasan lainnya ialah karena adanya faktor-faktor yang tidak mampu diteliti seperti faktor tekanan darah, obesitas, aktivitas fisik, dan lain-lain.

Al-Rubeaan, K., Al Derwish, M., Ouizi, S., Youssef, A., Subhani, S., Ibrahim, H. and Alamri, B. 2015. Diabetic Foot Complications and Their Risk Factors from a Large Retrospective Cohort Study. *PLOS ONE*, 10(5), p.e0124446.

Andatu, R.A. 2016. Hubungan Antara Durasi Menderita Diabetes Melitus (DM). Skripsi S1. Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

Ashok, S., Ramu, M., Deepa, R., Mohan, V. 2002. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes centre in South India. *J Assoc Physicians India*, 50, pp.546-550.

Betteng, R., Pangemanan, D., and Mayulu, N. 2014. Analisis faktor resiko penyebab terjadinya diabetes melitus Tipe 2 pada wanita usia produktif di Puskesmas Wawonasa. *E-Biomedik*, 2(2), pp.404-412.

Black, J.M., & Hawks, J. 2009. *Medical-surgical nursing: Clinical Management for Positive Outcomes*, Eight edition. Singapore: Saunders Elsevier.

Booya, F., Bandarian, F., Larijani, B., Pajouhi, M., Nooraei, M. and Lotfi, J. 2005. Potential risk factors for diabetic neuropathy: a case control study. *BMC Neurology*, 5(1).

Brownlee, M. 2005. The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes*, 54(6), pp.1615-1625.

Duarsa, M., Arimbawa, I. and Indrayani, I. 2019. Hipertensi Sebagai Faktor Risiko Nyeri Neuropati Diabetik Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe I Di RSUP Sanglah Denpasar. *Jurnal*

Medika Udayana, 8(10).

IDF. 2019. *IDF diabetes atlas - 2017 Atlas*. [online]. Available at: <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> [Accessed 12 May 2019].

Kapoor, N., David, K., Saravanan, Bharathy. 2017. Approach to Diabetic Neuropathy. *Curr Med Issues*. 3(15), pp.189-199.

Khana, R. 2016. *Gambaran Neuropati Perifer Pada Diabetesi di Wilayah Kerja Puskesmas Kedungmundu Semarang*. Skripsi S1. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Kominfo 2015. Masih Tinggi, Prevalensi Diabetes di Jatim | Dinas Komunikasi dan Informatika Provinsi Jawa Timur. [online]. Available at <http://kominfo.jatimprov.go.id/read/umum/masih-tinggi-prevalensi-diabetes-di-jatim> [Accessed 12 May 2019].

Lathifah, N. L. 2017. The Relationship Between Duration Disease and Glucose Blood Related to Subjective Compliance in Diabetes Mellitus. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 5, pp.218-230.

Mildawati, M., Diani, N., and Wahid, A. 2019. Hubungan Usia, Jenis Kelamin, dan Lama Menderita Diabetes dengan Kejadian Neuropati Perifer Diabetik. *Caring Nursing Journal*, 3(2), pp.31-37.

Nasution, N.D. 2017. *Hubungan Indeks Masa Tubuh dengan Neuropati Diabetik di Puskesmas Sentosa Baru Medan*. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

Pop-Busui, R., Boulton, A., Feldman, E., Bril, V., Freeman, R., Malik, R., Sosenko, J. and Ziegler, D. 2016. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40(1), pp.136-154.

Prawira, D.A. 2013. *Hubungan Durasi Diabetes Mellitus Tipe 2 dengan Kejadian Diabetik Neuropati di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Muhammadiyah Palembang*. Skripsi S1. Universitas Muhammadiyah Palembang.

Sa'adah, Nur., 2016. *Hubungan keyakinan kemampuan diri (self-efficacy) terhadap perilaku perawatan kaki pada pasien diabetes melitus*. Thesis. Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

Sherwood, L. 2014. *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem (Edisi 8)*. Jakarta: EGC. pp.697-826.

Smeltzer, S.C., Bare, B.G., Hinkle, J. and Cheever, K. H. 2010. *Brunner and Suddarth's: Textbook of medical-surgical nursing (12th ed.)*. Philadelphia

: Lippincott Williams & Walkins. Soewondo, P., Soegondo, S., Suastika, K., Pranoto, A., Soeatmadji, D.W. and Tjokroprawiro, A. 2010. The DiabCare Asia 2008 study - Outcomes on control and complications of type 2 diabetic patients in Indonesia. *Med J Indones*. 19, pp.235-244.

Soheilykhah, S., Rashidi, M., Dehghan, F., Shojaaddiny, A. and Rahimi-Saghand, S. 2013. Prevalence of Peripheral Neuropathy in Diabetic Patients. *Iranian Journal Of Diabetes And Obesity*, 5(3), pp.107-113.

Stino, A. and Smith, A. 2017. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*, 8(5), pp.646-655.

Suri, M. H., Haddani, H., and Sinulingga, S. 2015. Hubungan Karakteristik, Hiperglikemi, dan Kerusakan Saraf Pasien Neuropati Diabetik di RSMH Palembang Periode 1 Januari 2013 Sampai Dengan 30 November 2014. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 2(3), pp.305-310.

Testfaye, S. and Selvarajah, D. 2012. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 28, pp.8-14.

Tomic, M., Poljicanin, T., Pavlic-Renar, I. 2003. Obesity A Risk Factor for Microvascular and Neuropathic Complications in Diabetes?. *Croatia: Diabetologia Croatia*.

Valensi, P., Giroux, C., Seeboth-Ghalayini, B. and Attali, J. 1997. Diabetic peripheral neuropathy: Effects of age, duration of diabetes, glycemic control, and vascular factors. *Journal of Diabetes and its Complications*, 11(1), pp.27-34.

van Schie, C., Vermigli, C., Carrington, A. and Boulton, A. 2004. Muscle Weakness and Foot Deformities in Diabetes: Relationship to neuropathy and foot ulceration in Caucasian diabetic men. *Diabetes Care*, 27(7), pp.1668-1673.

World Health Organization 2018. *Diabetes*. [online]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> [Accessed 12 May 2019].

HUBUNGAN PENYAKIT ARTERI PERIFER DENGAN PENYAKIT JANTUNG KORONER DI RSUD DR. SOETOMO

Danise Febiola¹, Johanes Nugroho Eko Putranto², Subur Prajitno Budi Irawan³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

² Departemen / SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

³ Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

ABSTRACT: Background: Coronary Artery Disease is a heart disease that disrupt the coronary artery flow which in charge of supplying blood to the heart due to narrowing of the coronary artery by saturated fat or commonly called atherosclerosis. Coronary Artery Disease is mentioned exist in more than half of people who diagnosed with peripheral arterial disease and if people get both the diseases simultaneously will increase the risk of death compared to people who diagnosed with just coronary artery disease. Purpose: To explain the relation between peripheral arterial disease and coronary artery disease at RSUD Dr. Soetomo. Methods: This research is an observational analytic with cross sectional approach. Samples were taken using consecutive sampling technique. Data were collected from interviews, patient cards, and ankle-brachial index examinations in December 2019 to March 2020. Results: From 82 subjects, 69 people have normal ABI values, 8 people have borderline ABI values, and 5 people have peripheral arterial disease. This research analyzed the relationship between peripheral arterial disease and coronary artery disease using chi-square test ($p=0,050$) so the result is $p=0,000$ ($<0,050$) means that coronary artery disease is associated with peripheral arterial disease. **Conclusion:** The association between peripheral arterial disease and coronary artery disease is coronary artery disease occur mostly in normal ankle-brachial index.

Keywords: Coronary Artery Disease, Peripheral Arterial Disease, Ankle-Brachial Index

ABSTRAK: Latar Belakang: Penyakit jantung koroner merupakan penyakit jantung yang mengganggu aliran arteri koroner yang bertugas memasok darah menuju jantung karena penyempitan arteri koroner oleh lemak jenuh atau disebut atherosclerosis. Penyakit jantung koroner disebutkan ada pada lebih dari setengah orang yang didiagnosis terkena penyakit arteri perifer dan bila terkena keduanya secara bersamaan akan meningkatkan risiko kematian dibandingkan pasien dengan penyakit jantung koroner saja. **Tujuan:** Untuk menjelaskan hubungan penyakit arteri perifer dengan penyakit jantung koroner di RSUD Dr. Soetomo. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian jenis observasional analitik dengan pendekatan cross sectional. Sampel diambil menggunakan teknik consecutive sampling. Data dikumpulkan dari wawancara, kartu pasien, dan pemeriksaan ankle-brachial index yang dilakukan pada bulan Desember 2019 sampai Maret 2020. **Hasil:** Dari 82 subjek penelitian, didapatkan 69 orang memiliki nilai ABI normal, 8 orang memiliki nilai ABI borderline, dan 5 orang memiliki Penyakit Arteri Perifer. Penelitian ini menganalisis hubungan penyakit arteri perifer dengan penyakit jantung koroner menggunakan uji chi-square ($p=0,050$) sehingga didapatkan nilai $p=0,000$ ($<0,050$) berarti penyakit jantung koroner berhubungan dengan penyakit arteri perifer. **Simpulan:** Hubungan antara penyakit arteri perifer dengan penyakit jantung koroner adalah penyakit jantung koroner terbanyak pada ankle-brachial index yang normal.

Kata kunci: Penyakit Jantung Koroner, Penyakit Arteri Perifer, Ankle-Brachial Index

Danise Febiola, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 47, Pacar Kembang, Kec. Tambaksari, Kota Surabaya, Jawa Timur 60132, Telepon: 081252833307, Email: febiola.lala@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner merupakan salah satu penyakit yang sangat umum dialami oleh masyarakat saat ini. Penyakit jantung koroner merupakan penyakit jantung yang mengganggu aliran arteri koroner yang memasok darah menuju jantung karena penyempitan arteri koroner oleh lemak jenuh atau biasa disebut dengan atherosclerosis (Iskandar et al, 2017). Penyakit jantung koroner pada umumnya ada pada lebih dari setengah orang yang didiagnosis terkena penyakit arteri perifer (Kullo et al, 2016). Penyakit arteri perifer merupakan suatu kondisi dimana plak lemak, sel protein, sel radang, dan jaringan parut berkumpul pada dinding endotelial arteri sehingga akan menyebabkan penyempitan arteri di karotis, subclavikula, aorta, visceral, dan ekstremitas bawah (Kohlman-Trigoboff, 2019).

Pada tahun 2002, di seluruh dunia tercatat lebih dari 7 juta orang meninggal disebabkan oleh penyakit jantung koroner, diperkirakan jumlahnya akan meningkat hingga 11 juta orang pada tahun 2020 (Iskandar et al,

2017). Berdasarkan hasil riset kesehatan dasar 2013 yang dilakukan oleh kementerian kesehatan RI menyatakan bahwa prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia yang didiagnosis dokter maupun yang berdasarkan diagnosis dokter atau gejala sebesar 0,5% dan 1,5% dengan angka tertinggi pada kelompok umur 65 – 74 tahun mencapai 2% dan 3,6% (Kementerian Kesehatan RI, 2013). Prevalensi penyakit arteri perifer pada laki-laki maupun wanita di United States meningkat tajam dengan bertambahnya usia terutama pada usia diatas 50 tahun, serta dapat mencapai 20% pada usia 80 tahun (Criqui et al, 2015). Penyakit jantung koroner dan penyakit arteri perifer dapat terjadi dalam waktu yang sama dan lebih dari 50% dari pasien penyakit jantung koroner mempunyai penyakit arteri perifer (Ghasemi et al, 2015).

Penyakit arteri perifer adalah gangguan yang umum namun secara langsung tidak mengancam jiwa sehingga penyakit arteri perifer belum menerima tingkat perhatian atau penelitian yang sama seperti penyakit jantung koroner (Taimur et al, 2015). Kemudian bila pasien penyakit jantung koroner bersamaan dengan

aterosklerosis non-koroner yaitu penyakit arteri perifer memiliki peningkatan risiko kematian sebesar 25% dibandingkan pasien dengan penyakit jantung koroner saja (Manfrini et al, 2018).

Pemeriksaan untuk menentukan diagnosis dan keparahan dari penyakit arteri perifer secara umum dapat dilakukan pemeriksaan ankle-brachial index, dan juga dapat dijadikan screening test (Wennberg, 2013). Karena ankle-brachial index mempunyai sensitivitas 68 – 84% serta spesifisitas 84 – 99% (Kohlman-Trigoboff, 2019).

Oleh karena risiko kematian meningkat bila pasien memiliki penyakit jantung koroner bersamaan dengan penyakit arteri perifer, prevalensi keduanya semakin meningkat setiap tahunnya, serta masih terbatasnya informasi tentang hubungan antara penyakit arteri perifer dengan penyakit jantung koroner di Indonesia, terutama di RSUD Dr. Soetomo sendiri juga belum banyak yang melakukan penelitian tersebut, maka hal tersebut menjadi dasar bagi peneliti untuk meneliti tentang hubungan antara penyakit arteri perifer dengan penyakit jantung koroner pada pasien poli jantung di Pusat Pelayanan Jantung Terpadu RSUD Dr. Soetomo.

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah apakah penyakit jantung koroner berhubungan dengan penyakit arteri perifer di RSUD Dr. Soetomo.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui angka kejadian penyakit arteri perifer pada pasien penyakit jantung koroner dan menjelaskan hubungan penyakit arteri perifer dengan penyakit jantung koroner.

Manfaat dari penelitian ini adalah dapat menambah pengetahuan dan melakukan skrining menggunakan ankle-brachial index.

METODE

Penelitian ini menggunakan observasional analitik dengan uji komparasi satu kelompok sampel serta menggunakan pendekatan cross sectional. Lokasi penelitian ini berada di poli jantung PPJT RSUD Dr. Soetomo yang dilaksanakan dari bulan Desember 2019 hingga Maret 2020. Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien poli jantung di PPJT RSUD Dr. Soetomo berdasarkan kriteria inklusi berupa pasien yang terdiagnosis penyakit jantung koroner berdasarkan hasil diagnosis dokter yang sudah mendapatkan terapi farmakologis maupun non farmakologis serta bersedia menjadi responden, dan kriteria eksklusi berupa pasien yang tidak terdiagnosis penyakit jantung koroner, memiliki luka, edema, atau kecacatan pada lokasi pengukuran tekanan darah yaitu ekstremitas atas dan bawah, serta memiliki gangguan dalam berkomunikasi dan tidak bersedia menjadi responden.

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah consecutive sampling dengan besar sampel yang diambil 82 pasien. Variabel penelitian ini adalah penyakit arteri perifer dan penyakit jantung koroner. Serta alat yang digunakan adalah Fukuda Denshi Vasera 1500 N untuk pemeriksaan ankle-brachial index. Pengumpulan data yang pertama dilakukan adalah melihat kartu pasien untuk mendapatkan informasi identitas diri, diagnosis dokter, serta pemeriksaan dasar lalu dilakukan pemeriksaan ankle-brachial index untuk mengetahui penyakit arteri perifer. Data berupa kartu pasien dikumpulkan menjadi data sekunder dan hasil wawancara dan pemeriksaan ankle-brachial index menjadi data primer. Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat laik etik yang dikeluarkan

oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya No. 1467/KEPK/lx/2019. Data dianalisis dengan SPSS.

HASIL

Penelitian ini terdiri dari 82 pasien penyakit jantung koroner yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dapat diketahui bahwa dari 82 subjek penelitian terdapat 65 orang (79,3%) yang memiliki jenis kelamin laki-laki dan 17 orang (20,7%) yang memiliki jenis kelamin perempuan. Di antara laki-laki, 3 orang terdeteksi sebagai kasus positif penyakit arteri perifer. Di antara perempuan, 2 orang terdeteksi memiliki PAD. (Tabel 1 dan 2)

Pada kelompok usia dibagi menjadi lima kelompok, yaitu usia 35 – 44 tahun berjumlah 5 orang (6,1%), usia 45 – 54 tahun berjumlah 23 orang (28%), usia 55 – 64 tahun berjumlah 42 orang (51,2%), usia 65 – 74 tahun berjumlah 10 orang (12,2%), dan usia 75 – 84 tahun berjumlah 2 orang (2,4%). Di antara kelompok usia 45 – 54 tahun dan 65 – 74 tahun, terdapat 1 orang yang memiliki PAD, serta di antara kelompok usia 55 – 64 tahun, terdapat 3 orang yang memiliki ABI abnormal. (Tabel 1 dan 2)

Pada kategori Body Mass Index (BMI) dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu BMI underweight (BMI < 18,5) berjumlah 1 orang atau 1,2%, BMI normal (BMI = 18,5 – 24,9) berjumlah 33 orang atau 40,2%, BMI overweight (BMI = 25 – 29,9) berjumlah 31 orang atau 37,8%, dan BMI obesitas (BMI ≥ 30) berjumlah 17 orang atau 20,7%. Di antara kategori BMI overweight dan obesitas, terdapat 1 orang yang memiliki ABI abnormal. Terdapat 3 orang yang memiliki penyakit arteri perifer di antara kategori BMI normal. (Tabel 1 dan 2)

Berdasarkan gambar 1, didapatkan pasien dengan ABI normal (ABI 1 – 1,4) berjumlah 69 orang atau 84,1%, ABI borderline (ABI 0,91 – 0,99) berjumlah 8 orang atau 9,8%, dan ABI abnormal (ABI < 0,9) berjumlah 5 orang atau 6,1%.

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien Penyakit Jantung Koroner

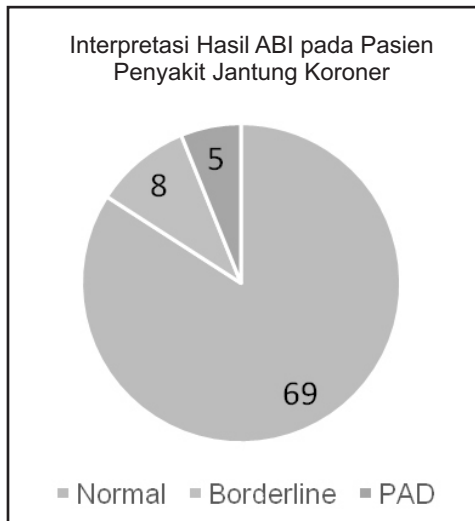
Karakteristik	Persentase
Jenis kelamin	
Laki-laki	65 (79,3%)
Perempuan	17 (20,7%)
Kelompok usia	
35 – 44 tahun	5 (6,1%)
45 – 54 tahun	23 (28%)
55 – 64 tahun	42 (51,2%)
65 – 74 tahun	10 (12,2%)
75 – 84 tahun	2 (2,4%)
Kategori BMI	
Underweight	1 (1,2%)
Normal	33 (40,2%)
Overweight	31 (37,8%)
Obesitas	17 (20,7%)

Seperti yang terlihat pada tabel 3, hasil uji chi-square satu kelompok sampel diperoleh nilai $p=0,000$ ($<0,050$) yang artinya terdapat perbedaan bermakna penyakit jantung koroner berdasarkan hasil ABI sehingga perbedaan hasil ABI normal, borderline, dan PAD bukan secara kebetulan. Penyakit Jantung Koroner berhubungan dengan Penyakit Arteri Perifer dimana Penyakit Jantung Koroner terbanyak terjadi pada ABI yang normal.

Tabel 2. Gambaran Karakteristik Pasien Penyakit Arteri Perifer Berdasarkan Ankle-Brachial Index

Karakteristik	Interpretasi Hasil ABI		
	Normal	Borderline	PAD
Jenis kelamin			
Laki-laki	56 (86,2%)	6 (9,2%)	3 (4,6%)
Perempuan	14 (82,4%)	1 (5,9%)	2 (11,8%)
Kelompok usia			
35 – 44 tahun	4 (80%)	1 (20%)	0
45 – 54 tahun	21 (91,3%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)
55 – 64 tahun	34 (81%)	5 (11,9%)	3 (7,1%)
65 – 74 tahun	9 (90%)	0	1 (10%)
75 – 84 tahun	2 (100%)	0	0
Kategori BMI			
<i>Underweight</i>	1 (100%)	0	0
Normal	29 (87,9%)	1 (3%)	3 (9,1%)
<i>Overweight</i>	25 (80,6%)	5 (16,1%)	1 (3,2%)
Obesitas	15 (88,2%)	1 (5,9%)	1 (5,9%)

ABI: ankle-brachial index, PAD: peripheral arterial disease, BMI: body mass index



Gambar 1. Interpretasi Hasil Ankle-Brachial Index Pasien Penyakit Jantung Koroner.

PAD: peripheral arterial disease, ABI: ankle-brachial index

Tabel 3. Hubungan Penyakit Arteri Perifer dan Penyakit Jantung Koroner

Interpretasi Hasil ABI	PJK	P-value
Normal	69	0,000
Borderline	8	
Abnormal/PAD	5	

PEMBAHASAN

Berdasarkan tabel 2, dapat diambil kesimpulan bahwa laki-laki lebih banyak yang memiliki ABI abnormal daripada perempuan. Hal tersebut sesuai dengan penelitian (Hernando et al, 2007; Taimur et al, 2015; Criqui et al, 2015) yang menyebutkan bahwa prevalensi penyakit arteri perifer yang simptomatik maupun asimtomatik lebih besar pada laki-laki daripada perempuan. Pada beberapa perempuan ditemukan lebih sedikit memiliki

PAD karena faktor hormonal dan metabolik yang dimiliki perempuan saat premenopause dan perimenopause, menciptakan lingkungan yang atheroprotective, meskipun begitu mekanismenya belum diketahui dengan baik (Egorova et al, 2010). Kelompok usia 55 – 64 tahun merupakan kelompok usia yang paling banyak terdiagnosis penyakit arteri perifer. Hal tersebut sejalan dengan penelitian (Taimur et al, 2015; Alvim et al, 2018) bahwa kelompok usia 46 – 60 tahun tertinggi dan didapatkan prevalensi penyakit arteri perifer meningkat setelah usia 50 tahun. Akan tetapi, hasil tersebut tidak sesuai dengan penelitian (Bartholomew et al, 2006; Muir et al, 2009) yang menyebutkan bahwa puncak kenaikan risiko perkembangan terjadinya penyakit arteri perifer pada kelompok usia >65 – 70 tahun dan insidens penyakit arteri perifer akan semakin meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Ketidaksiesuaian tersebut dapat disebabkan oleh faktor subjek penelitian yang diperiksa lebih banyak pada usia 55 – 64 tahun daripada usia di atas 64 tahun serta berdasarkan penelitian (Taimur et al, 2015) dikatakan bahwa hal tersebut dapat disebabkan oleh faktor risiko lainnya seperti diabetes mellitus, dan sebagainya yang mungkin diderita oleh subjek penelitian yang berusia 55 – 64 tahun sehingga insidens penyakit arteri perifer meningkat. Serta kategori BMI yang paling banyak terdapat penyakit arteri perifer adalah pasien dengan BMI normal. Hal tersebut sesuai dengan penelitian (Criqui et al, 2015) bahwa nilai BMI yang lebih tinggi secara signifikan melindungi dari penyakit arteri perifer. Akan tetapi, menurut penelitian (Weragoda et al, 2016) menyebutkan bahwa BMI tidak ditemukan sebagai faktor risiko penyakit arteri perifer yang signifikan.

Dari gambar 1, dapat diambil kesimpulan bahwa kejadian pasien penyakit jantung koroner yang memiliki penyakit arteri perifer adalah 0,064 kali dari mereka yang memiliki ABI > 0,9. Serta berdasarkan tabel 3, hasil uji chi-square satu kelompok sampel diperoleh nilai p=0,000 (<0,050) yang artinya penyakit jantung koroner dan penyakit arteri perifer berhubungan secara tidak langsung dibuktikan dengan komparasi pada satu kelompok sampel dimana penyakit jantung koroner terbanyak terjadi pada ABI yang normal. Hasil analisis tersebut tidak sesuai dengan penelitian (Sarangi et al, 2012; Ghasemi et al, 2015; Taimur et al., 2015) bahwa terdapat hubungan yang

pasti dan kuat antara penyakit arteri perifer dan penyakit jantung koroner dimana kejadian penyakit jantung koroner di antara pasien yang memiliki PAD adalah dua kali lebih banyak dibandingkan mereka yang tidak memiliki PAD. Ketidaksihesuaian tersebut dapat terjadi karena pada penelitian ini pelaksanaannya dalam waktu yang singkat sehingga hasilnya hanya mampu mewakili sampel penelitian yang datang dalam kurun waktu Desember 2019 hingga Maret 2020. Oleh sebab itu, dimungkinkan terjadi selective bias terhadap kasus-kasus di populasi sehingga tidak bisa mewakili populasi.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah angka kejadian didapatkan ABI normal berjumlah 69 orang (84,1%), ABI borderline berjumlah 8 orang (9,8%), dan ABI abnormal berjumlah 5 orang (6,1%) serta penyakit jantung koroner berhubungan dengan penyakit arteri perifer dimana hubungan antara penyakit arteri perifer dengan penyakit jantung koroner di RSUD Dr. Soetomo adalah penyakit jantung koroner terbanyak terjadi pada ankle-brachial index yang normal.

Saran

Saran bagi peneliti yang akan melakukan penelitian ini kembali adalah untuk melakukan pengambilan data yang lebih bervariasi serta melakukan pencatatan riwayat penyakit pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Alvim, R., Dias, F., Oliveira, C., Horimoto, A., Ulbrich, A., Krieger, J., & Pereira, A. 2018. Prevalence of Peripheral Artery Disease and Associated Risk Factors in a Brazilian Rural Population: The Baependi Heart Study. *International Journal Of Cardiovascular Sciences*. 31(4). pp. 405-413. doi: 10.5935/2359-4802.20180031
- Bartholomew, J.R., & Olin, J.W. 2006. Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development. *Cleveland Clinic Journal Of Medicine*. 73. pp. S8-S14. doi: 10.3949/ccjm.73.suppl_4.s8
- Criqui, M.H., & Aboyans, V. 2015. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*. 116(9). pp. 1509-1526. doi: 10.1161/circresaha.116.303849
- Egorova, N., Vouyouka, A., Quin, J., Guillerme, S., Moskowitz, A., Marin, M., & Faries, P. 2010. Analysis of gender-related differences in lower extremity peripheral arterial disease. *Journal Of Vascular Surgery*. 51(2). pp. 372-378.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2009.09.006
- Ghasemi, R., Dastani, M., Abdolahi, A., & Rahimi, H.R. 2015. Peripheral arterial stenosis and coronary artery disease coincidence. *Reviews in Clinical Medicine*. 2(1). pp. 5-8.
- Hernando, F.J.S., & Conejero, A.M. 2007. Peripheral Artery Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Revista Española de Cardiología*. 60(9). pp. 969-982.
- Iskandar, I., Hadi, A., & Alfridsyah, A. 2017. Faktor Risiko Terjadinya Penyakit Jantung Koroner pada Pasien Rumah Sakit Umum Meuraxa Banda Aceh. *Action: Aceh Nutrition Journal*. 2(1). pp. 32-42. doi: 10.30867/action.v2i1.34
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2013. Riset Kesehatan Dasar/RISKESDAS 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Kohlman-Trigoboff, D. 2019. Update: Diagnosis and Management of Peripheral Arterial Disease. *The Journal For Nurse Practitioners*. 15(1). pp. 87-95.e1. doi: 10.1016/j.nurpra.2018.09.008
- Kullo, I.J., & Rooke, T.W. 2016. Peripheral Artery Disease. *New England Journal Of Medicine*. 374(9). pp. 861-871. doi: 10.1056/nejmcp1507631
- Manfrini, O., Amaduzzi, P.L., Cenko, E., & Bugiardini, R. 2018. Prognostic implications of peripheral artery disease in coronary artery disease. *Current Opinion In Pharmacology*. 39. pp. 121-128. doi: 10.1016/j.coph.2018.04.005
- Muir, R.L. 2009. Peripheral arterial disease: Pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment, and prevention. *Journal Of Vascular Nursing*. 27(2). pp. 26-30. doi: 10.1016/j.jvn.2009.03.001
- Sarangi, S., Srikant, B., Rao, D.V., Joshi, L., & Usha, G. 2012. Correlation between peripheral arterial disease and coronary artery disease using ankle brachial index-a study in Indian population. *Indian Heart Journal*. 64(1). pp. 2-6. doi: 10.1016/s0019-4832(12)60002-9
- Taimur, S.D.M., Chowdhury, M.Z., & Hakim, M. 2015. Correlation between Peripheral Arterial Disease and Coronary Artery Disease in Bangladeshi Population – A Five Years Retrospective Study. *University Heart Journal*. 11(2). pp. 79-84.
- Wennberg, P.W. 2013. Approach to the Patient With Peripheral Arterial Disease. *Circulation*. 128(20). pp. 2241-2250. doi: 10.1161/circulationaha.113.000502
- Weragoda, J., Seneviratne, R., Weerasinghe, M.C., & Wijeyaratne, S.M. 2016. Risk factors of peripheral arterial disease: a case control study in Sri Lanka. *BMC Research Notes*. 9(1). pp. 1-8. doi: 10.1186/s13104-016-2314-x

GAMBARAN FAKTOR RISIKO KEJADIAN MORTALITAS PASIEN STEMI DI RSUD DR. SOETOMO TAHUN 2016-2019

Zafirah Mutiani Farid¹, Yudi Her Oktaviono², Yan Efrata Sembiring³, Johannes Nugroho Eko Putranto²

¹ Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, Surabaya

² Departemen / SMF Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo Surabaya

³ Departemen / SMF Bedah Toraks dan Kardiovaskular, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRACT: Background: Globally, the leading cause of death is CHD and over half of these cardiovascular deaths are due to acute myocardial infarction. STEMI had a mortality rate of 4.9% for patients who did not receive reperfusion therapy and 2.2% for patients treated with primary PCI. Because STEMI risk factors are found in the Indonesian population and high mortality rates in STEMI patients, an overview of risk factors for STEMI patient mortality needs to be investigated. **Objective:** to find out the description of risk factors in the mortality of STEMI patients **Methods:** This research is a retrospective descriptive study using secondary data on medical records. The sample in this study amounted to 103 patients. **Results:** STEMI patients are increasing every year. The same thing happened to the number of STEMI patients who had mortality. STEMI patients with mortality were dominated by males (60.2%), for the most age range 46-65 years (58.3%). There were 9,7% STEMI patients with mortality had a family history of cardiovascular disease. While modified risk factors in mortality of stemi patients were found: smoking 34%, diabetes mellitus 65%, obesity 42.7%, hypertension 54.4%, and dyslipidemia 17.5%. **Conclusion:** STEMI patients with mortality were dominated by males, for the most age range 46-65 years. There were 10 patients who had a family history of cardiovascular disease. The highest unmodified risk factor for STEMI in this study was diabetes mellitus, followed by hypertension, obesity, smoking, and the last one was dyslipidemia.

Keywords: Risk factors, Mortality, STEMI

ABSTRAK: Latar Belakang: Secara global, penyebab utama kematian dunia adalah penyakit jantung koroner dan lebih dari separuh kematian kardiovaskular ini disebabkan oleh infark miokard akut. STEMI memiliki tingkat mortalitas 4,9% untuk pasien yang tidak menerima terapi reperfusi dan 2,2 % untuk pasien yang menerima terapi PCI primer. Karena faktor risiko STEMI sering ditemukan pada penduduk Indonesia dan tingkat mortalitas pasien STEMI tinggi, maka gambaran faktor risiko kejadian mortalitas pada pasien STEMI perlu diteliti. **Tujuan:** Untuk mengetahui gambaran faktor risiko kejadian mortalitas pasien STEMI. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 103 pasien. **Hasil:** Pasien STEMI meningkat setiap tahunnya. Hal yang sama terjadi pada jumlah pasien STEMI yang mengalami mortalitas. Pasien STEMI yang mengalami mortalitas didominasi oleh laki-laki (60,2%), untuk rentang usia terbanyak 46-65 tahun (58,3%). Terdapat 9,7% pasien STEMI yang mengalami mortalitas memiliki riwayat keluarga penyakit kardiovaskular. Sedangkan faktor risiko STEMI yang unmodified ditemukan: merokok 34%, diabetes melitus 65%, obesitas 42,7%, hipertensi 54,4%, dan dislipidemia 17,5%. **Simpulan:** Pasien STEMI di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 yang mengalami mortalitas didominasi oleh laki-laki, dengan rentang usia terbanyak 46-65 tahun. Terdapat 10 pasien yang memiliki riwayat keluarga penyakit kardiovaskular. Faktor risikomodified STEMI tertinggi pada penelitian ini adalah diabetes mellitus, lalu diikuti secara berturut-turut hipertensi, obesitas, merokok, dan yang terakhir adalah dislipidemia.

Kata kunci: Faktor Risiko, Mortalitas, STEMI

Korespondensi: Zafirah Mutiani Farid, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, Jl. Meyjen Prof. Dr. Moestopo No. 47, Pacar Kembang, Kec. Tambaksari, Kota Surabaya, Jawa Timur 60132, Telepon : +62 811-3080-146, E-mail : zafirah.zmf@gmail.com

PENDAHULUAN

Secara global, penyebab utama kematian dunia adalah PJK (Penyakit Jantung Koroner)(Balakumar, 2016). Lebih dari setengah kematian kardiovaskular ini disebabkan oleh infark miokard akut (Pollard, 2000). STEMI (ST-Elevation Myocardial Infarction) merupakan manifestasi yang memiliki angka kematian yang tinggi. Oklusi trombotik yang berkembang dari plak aterosklerotik di pembuluh koroner epikardial adalah penyebab STEMI di sebagian besar kasus (Vogel et al, 2019).

Menurut Benjamin et al tahun 2017, menyatakan bahwa penyakit kardiovaskular menyumbang sekitar 800.000 kematian di Amerika Serikat atau satu dari tiga kematian. Di antara orang Amerika, rata-rata satu orang meninggal setiap 40 detik akibat penyakit kardiovaskular. PJK menyebabkan sebagian besar kematian akibat

penyakit kardiovaskular, diikuti oleh stroke dan gagal jantung. Lebih dari 90 juta orang Amerika memiliki diagnosis penyakit kardiovaskular. Meskipun kematian akibat PJK telah menurun selama 10 tahun terakhir, PJK tetap menjadi penyebab utama kematian di Amerika Serikat.

Tahun 2018, Ibanez et al menyatakan bahwa PJK sekarang menyumbang hampir 1,8 juta kematian per tahun, atau 20% dari seluruh kematian di Eropa. Berdasarkan data riset kesehatan dasar tahun 2013 menjelaskan, berdasarkan diagnosis dokter, prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia tahun 2013 sebesar 0,5%, sedangkan prevalensi penyakit jantung koroner di Indonesia berdasarkan diagnosis / gejala sebesar 1,5%. Berdasarkan diagnosis dokter, prevalensi PJK di Jawa Timur sebesar 0,5 %, sedangkan prevalensi PJK di Jawa Timur berdasarkan diagnosis /

gejala sebesar 1,3%.

Dalam studi Hwang 2014, STEMI adalah sindrom klinis dimana terdapat gejala khas iskemia miokard yang terkait dengan peningkatan ST yang persisten pada elektrokardiografi dan pelepasan biomarker nekrosis miokard selanjutnya.

Berdasarkan penelitian Dharma et al, tahun 2015 menyatakan tercatat pada database Jakarta Acute Coronary Syndrome tahun 2013, jumlah pasien yang didiagnosis sindrom koroner akut adalah 3.035 pasien. Sedangkan jumlah pasien yang terdiagnosis STEMI adalah 1110 pasien (36,5%). Angka kejadian mortalitas pasien STEMI sebesar 7,5%. Pasien yang tidak mendapat terapi reperfusi memiliki persentase angka kejadian mortalitas lebih tinggi (4,9%) dibandingkan dengan pasien yang dirawat dengan PCI primer (2,2%).

Di antara negara-negara di Eropa, banyak data menunjukkan bahwa insiden STEMI yang berbeda di berbagai negara. Data yang paling komprehensif terdapat dari Swedia di mana kejadian yang dilaporkan adalah 58 pasien STEMI per 100.000 per tahun pada tahun 2008. Sedangkan di negara-negara Eropa lainnya tingkat kejadian STEMI berkisar 43-144 per 100.000 per tahun. Data dari Amerika Serikat juga menunjukkan angka yang sama. Amerika Serikat memperkirakan ada hampir 50 per 100.000 kejadian STEMI pada tahun 2008 (Ibanez B et al, 2018).

Dalam studi Callachan et al 2017, faktor risiko untuk STEMI sebagai berikut: Merokok, adalah yang paling umum, dengan 61,0% pasien melaporkan bahwa mereka adalah perokok aktif saat masuk. Faktor paling umum berikutnya adalah Hipertensi, yang mempengaruhi 19,5% pasien. DM hanya ditemukan pada 6,5% pasien. Dari faktor risiko yang diukur di rumah sakit, penurunan HDL terjadi pada pasien STEMI (70,1%), diikuti dengan peningkatan LDL (29,9%). Selain itu, tersedia data BMI; mean untuk sampel adalah 26,3. Untuk kelompok etnis Asia, telah dilaporkan bahwa BMI > 25 dianggap obesitas.

Menurut Ibanez et al pada tahun 2018, beberapa penelitian terbaru menyoroti bahwa terdapat penurunan angka kematian pada pasien STEMI yang dirawat dengan reperfusi, PPCi, terapi antitrombotik modern, dan pencegahan sekunder. Namun, angka kematian tetap ada dan cukup besar. Tingkat mortalitas pasien STEMI di rumah sakit dalam daftar nasional negara-negara ESC bervariasi dari 4 hingga 12%, sedangkan angka mortalitas satu tahun yang dilaporkan di antara pasien STEMI adalah sekitar 10%. Berdasarkan fenomena diatas khususnya faktor resiko STEMI yang banyak dijumpai pada penduduk Indonesia dan tingginya angka kematian yang disebabkan oleh penderita STEMI maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai gambaran faktor resiko terhadap kejadian mortalitas pasien STEMI di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan faktor risiko kejadian mortalitas pasien STEMI di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019. Dan diharapkan penelitian ini dapat berfungsi sebagai dasar untuk melakukan penelitian lebih lanjut guna mencetuskan metode efektif untuk pengurangan angka kejadian mortalitas pasien STEMI dan meningkatkan pemahaman mengenai faktor risiko STEMI.

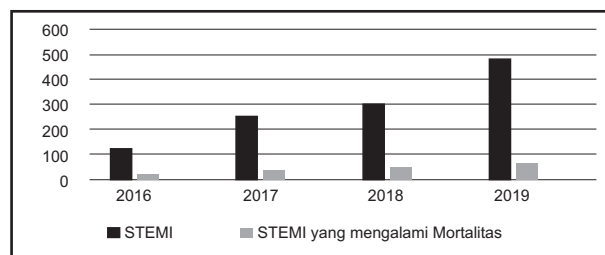
METODE

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif retrospektif. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien STEMI yang meninggal di RSUD Dr. Soetomo dan sampel dalam penelitian ini adalah rekam medis pasien STEMI yang mengalami kematian di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 yang berjumlah 103 pasien. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah total sampling. Variabel yang diteliti adalah faktor risiko STEMI yang meliputi: jenis kelamin, usia, riwayat keluarga yang memiliki penyakit kardiovaskular, merokok, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, obesitas dan obesitas. Penelitian ini telah mendapatkan sertifikat ijin etik dari Komite Etik Riset Kesehatan Dr. Soetomo Surabaya No.1474 / KEPK / IX / 2019. Data rekam medis pasien kemudian akan dikelompokkan berdasarkan kriteria dan diolah dalam bentuk diagram dan atau tabel-tabel yang kemudian akan dianalisis secara komprehensif.

HASIL

Seluruh pasien STEMI ditemukan sebanyak 811 pasien, sedangkan pasien STEMI yang mengalami mortalitas ditemukan sebanyak 164 pasien. Setelah memasukkan kriteria inklusi dan eksklusi, ditemukan 103 pasien dimasukkan sebagai inklusi dan 59 pasien dimasukkan dalam eksklusi. Berdasarkan penanganan, jumlah pasien STEMI yang mengalami mortalitas, terdapat 35 pasien STEMI yang diberikan penanganan PCI, 3 pasien fibrinolitik, 2 pasien CABG, dan 63 pasien yang tidak diberikan penanganan khusus. Data yang ditemukan akan disajikan dalam bentuk tabel dengan mengelompokkan data pasien berdasarkan faktor risiko stemi yaitu faktor risiko unmodified yang terdiri dari jenis

Grafik 1. Jumlah Pasien STEMI Tahun 2016-2019 di RSUD Dr. Soetomo



Berdasarkan grafik diatas, diketahui bahwa pasien STEMI di RSUD Dr. Soetomo setiap tahun meningkat secara signifikan, hal yang sama ditunjukkan pada angka kejadian mortalitas pasien STEMI. Pada tahun 2016 terdapat 122 pasien yang mengalami STEMI, sedangkan pasien STEMI yang mengalami mortalitas sebanyak 15 pasien. Pada 2017, 252 pasien mengalami STEMI, dan 37 pasien diantaranya mengalami mortalitas. Pada tahun 2018, 303 pasien mengalami STEMI, dan 48 pasien diantaranya mengalami mortalitas. Pada tahun 2019, sebanyak 481 pasien mengalami STEMI, dan 64 pasien diantaranya mengalami mortalitas.

Tabel 1. Faktor Risiko Unmodified Kejadian Mortalitas pada Pasien STEMI Tahun 2016-2019

Variabel		Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	62	60.2%
	Perempuan	41	39.8%
	Balita	0	0%
Usia	Anak-anak	0	0%
	Remaja	0	0%
	Dewasa	4	3.9%
	Lansia	60	58.3%
	Manula	39	37.9%
Riwayat Penyakit Keluarga	Penyakit Kardiovaskuler	10	9.7%

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa distribusi jenis kelamin penderita STEMI yang mengalami kematian di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 terdiri dari 62 penderita laki-laki (60,2%) dan 41 penderita perempuan (39,8%) sehingga dapat disimpulkan bahwa angka tersebut pasien laki-laki yang meninggal lebih banyak dari pada jumlah pasien perempuan.

Dalam distribusi usia pasien STEMI yang mengalami mortalitas ditemukan sebagai berikut adalah dewasa 4 pasien (3,9%), lanjut usia 60 pasien (58,3%) dan lanjut usia. 39 pasien (37,9%), sehingga didapatkan distribusi umur tertinggi pada pasien STEMI yang mengalami kematian di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 adalah pasien pada kelompok lanjut usia.

Pada distribusi riwayat penyakit keluarga diketahui bahwa sebaran riwayat penyakit keluarga yang mengalami penyakit kardiovaskular pada pasien STEMI yang mengalami kematian di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 sebanyak 10 pasien (9,7%).

Tabel 2. Faktor Risiko Modified Kejadian Mortalitas pada Pasien STEMI Tahun 2016-2019

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Merokok	35	34.0%
Diabetes Melitus	67	65.0%
Obesitas	44	42.7%
Hipertensi	56	54.4%
Dislipidemia	18	17.5%

Berdasarkan tabel diatas, diketahui bahwa pada pasien STEMI yang mengalami mortalitas di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 sebanyak 35 pasien (34%) memiliki riwayat merokok, 67 pasien (65%) memiliki riwayat diabetes melitus, 44 pasien (44%) memiliki riwayat obesitas, 56 pasien (54,4%) memiliki riwayat hipertensi dan 18 pasien (34 %) memiliki riwayat dislipidemia. Berdasarkan data diatas diabetes mellitus merupakan faktor risikomodified tertinggi yang ditemukan pada pasien STEMI yang mengalami mortalitas di RSUD Dr. Soetomo.

PEMBAHASAN

FAKTOR RISIKO UNMODIFIED

Jenis kelamin

Berdasarkan jenis kelamin dari hasil penelitian ini ditemukan bahwa penderita STEMI yang mengalami

mortalitas di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 sebagian besar berjenis kelamin laki-laki. Penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian Zorbozan et al tahun 2018 yang menyebutkan bahwa penderita STEMI yang mengalami mortalitas tertinggi adalah laki-laki. Penyakit kardiovaskular terlihat sebagai penyakit yang di dominasi oleh laki-laki, karena risiko absolut pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan, sedangkan untuk risiko relatif mortalitas dan morbiditas penyakit kardiovaskular pada perempuan pada lebih tinggi (Möller-Leimkühler, 2007).

Usia

Hasil penelitian ini menunjukkan kelompok usia pasien STEMI yang mengalami mortalitas tertinggi pada usia lanjut (46-65 tahun). Hasil ini sesuai dengan penelitian Ralapanawa et al tahun 2019 yang disebutkan persentase STEMI tertinggi ada di Rumah Sakit Pendidikan Peradeniya (Sri Lanka) pada usia 50-59 tahun. Her et al, 2018 menyatakan bahwa angka kematian dini dan akhir secara signifikan lebih tinggi pada wanita yang lebih muda (<60 tahun) dibandingkan dengan pria pada usia yang sama. Namun, tidak ada perbedaan signifikan pada kematian dini dan akhir yang diamati antara jenis kelamin pada kelompok usia sangat tua (≥ 80 tahun).

Riwayat penyakit keluarga

Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa riwayat keluarga penyakit kardiovaskular pada pasien STEMI yang mengalami mortalitas di RSUD Dr Soetomo tahun 2016-2019 adalah 10 pasien (9,7%). Hal ini sesuai dengan penelitian Kim et al tahun 2013 yang menyatakan bahwa riwayat penyakit dalam keluarga dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Pasien dengan riwayat keluarga penyakit jantung memiliki beban plak yang lebih tinggi dan kami dianggap memiliki risiko PJK. Riwayat keluarga yang menderita IMA (Infark Miokard Akut) merupakan faktor risiko yang kuat, dalam sebuah penelitian di Argentina kerabat tingkat pertama dapat meningkatkan risiko AMI sekitar 2 kali pada pria dan hampir 3 kali lipat pada wanita (Rathore, 2018).

FAKTOR RISIKO MODIFIED

Merokok

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa riwayat merokok pada pasien STEMI yang mengalami mortalitas di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 sebanyak 35 pasien (34%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Ralapanawa, et al tahun 2019 yang menyatakan bahwa hampir 30% dari semua kematian akibat SKA (sindrom koroner akut) ditemukan terkait dengan merokok.

Merokok adalah salah satu faktor risiko yang dapat meningkatkan perkembangan aterosklerosis. Merokok dapat menyebabkan disfungsi vaskular. Meningkatkan kadar trombosit dan makrofag karena merokok, dapat memicu terjadinya perkembangan lingkungan prokoagulan dan inflamasi. Selain hal tersebut, merokok juga dapat menginduksi remodeling jaringan, dan proses prothrombotik bersama dengan aktivasi sinyal inflamasi sistemik, sehingga terjadi perubahan dinding pembuluh aterosklerotik (Messner dan Benhard, 2014).

Diabetes mellitus

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebaran riwayat diabetes mellitus pada pasien STEMI yang

mengalami kematian di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 sebanyak 67 pasien (65%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Donahoe, et al tahun 2007 yang menyatakan bahwa penderita STEMI yang menderita diabetes memiliki angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan pasien STEMI yang memiliki glukosa darah normal. Glukosa darah tinggi pada pasien diabetes dapat merusak pembuluh darah dan saraf yang dapat mengontrol jantung dan pembuluh darah (Dewi et al, 2017).

Obesitas

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien STEMI yang mengalami mortalitas di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 yang memiliki riwayat obesitas sebanyak 44 pasien (44%). Hasil ini didukung oleh pernyataan Haridasan et al tahun 2016, efek maladaptif dari obesitas dapat mempengaruhi struktur dan fungsi kardiovaskular. Obesitas dapat dikaitkan dengan penurunan kelangsungan hidup. Pasien obesitas mengalami peningkatan total volume darah tubuh, tekanan pengisian lebih tinggi, dan peningkatan aktivitas simpatis, yang menyebabkan peningkatan stroke volume dan detak jantung, sehingga kerja jantung meningkat (Das et al, 2011)

Hipertensi

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa distribusi riwayat hipertensi pada pasien STEMI yang mengalami mortalitas di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 sebanyak 56 pasien (54.4%). Hasil ini didukung oleh pernyataan Picariello, 2011 yang menyatakan bahwa hipertensi merupakan salah satu faktor utama penyebab terjadinya aterosclerosis dan berkembangnya plak rentan yang tidak stabil atau rupturnya (yang pada akhirnya menyebabkan trombolisis dan penyumbatan pembuluh darah) yang bertanggung jawab terhadap perkembangan tersebut SKA. Pedrinelli et al, tahun 2012 menyatakan bahwa prevalensi hipertensi pada semakin meningkat dari waktu ke waktu, sekitar 2/3 atau lebih pasien SKA di Amerika Serikat pada tahun 2008 memiliki riwayat hipertensi.

Dislipidemia

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa distribusi kejadian dislipidemia pada pasien STEMI yang mengalami mortalitas di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 sebanyak 18 pasien (34%). Pernyataan ini sesuai dengan penelitian Radovavonic et al, 2005 yang menyatakan bahwa dislipidemia merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya infark miokard akut (IMA). Pada pasien dengan kadar kolesterol tinggi, memiliki risiko kematian akibat penyakit jantung koroner lebih tinggi.

Berdasarkan penelitian ini diharapkan para klinisi dapat meningkatkan edukasi kepada pasien tentang pencegahan faktor risiko STEMI, untuk menurunkan angka kejadian kematian pada pasien STEMI. Penelitian ini memiliki keterbatasan data karena penulisan rekam medis yang tidak lengkap dan memiliki batasan waktu yang singkat.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan penelitian ini, pasien STEMI di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016-2019 yang mengalami

mortalitas didominasi oleh laki-laki, dengan rentang usia terbanyak 46-65 tahun. Terdapat 10 pasien yang memiliki riwayat keluarga penyakit kardiovaskular. Faktor risikomodifikasi STEMI tertinggi pada penelitian ini adalah diabetes mellitus, lalu diikuti secara berturut-turut hipertensi, obesitas, merokok, dan yang terakhir adalah dislipidemia.

Saran

Berdasarkan penelitian ini, disarankan kepada masyarakat agar lebih waspada terhadap faktor risiko kejadian mortalitas STEMI. Sedangkan untuk klinisi disarankan dapat meningkatkan edukasi ke pasien tentang pencegahan faktor risiko STEMI, untuk menurunkan angka kejadian mortalitas pada pasien STEMI.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan; p. 91-92
- Balakumar P, et al. 2016. Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res*;113:600-9.
- Benjamin E, et al. 2017. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the American heart association. *Circulation*; 135(10):e146-603.
- Callachan E, et al. 2017. Analysis of risk factors, presentation, and in-hospital events of very young patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. *Journal of the Saudi Heart Association*;29(4):270-275.
- Das S, et al. 2011. Impact of Body Weight and Extreme Obesity on the Presentation, Treatment, and In-Hospital Outcomes of 50,149 Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*; 58(25):2642-2650.
- Dewi R, et al. 2017; GAMBARAN FAKTOR RISIKO PADA KEJADIAN MORTALITAS PASIEN STEMI DI RSUD ULIN BANJARMASIN. *Dunia Keperawatan*; 4(2):110.
- Dharma S, et al. 2015. Organisation of reperfusion therapy for STEMI in a developing country. *Open Heart*; 2(1): e000240.
- Donahoe S, et al. 2007. Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. *JAMA*; 298(7):765.
- Haridasan V, et al. 2016. Study on correlation of obesity with short-term prognosis in acute myocardial infarction. *Indian Heart Journal*; 68(3):306-310.
- Her A, et al. 2018. The contribution of gender and age on early and late mortality following ST-segment elevation myocardial infarction: results from the Korean Acute Myocardial Infarction National Registry with Registries. *J Geriatr Cardiol*; 15(3):205-14.
- Hwang C and Levis JT. 2014. ECG diagnosis: ST-elevation myocardial infarction. *Perm J*; 18(2):e133.
- Ibanez B, et al. 2018. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*;39(2):119-77.
- Kim C, et al. 2013. Impact of family history on the presentation and clinical outcomes of coronary heart disease: data from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *The Korean Journal of Internal Medicine*; 28(5):547.
- Messner B and Bernhard D. 2014. Smoking and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*; 34:509-515.
- Möller-Leimkühler AM. 2007. Gender differences in cardiovascular disease and comorbid depression. *Dialogues Clin Neurosci*; 9(1):71-83.
- Pedrinelli R, et al. 2012. Hypertension and acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Medicine*; 13(3):194-202.

- Picariello C, et al. 2011. The Impact of Hypertension on Patients with Acute Coronary Syndromes. *International Journal of Hypertension* :1-7.
- Pollard TJ. 2000. The acute myocardial infarctio. *Prim Care*; 27(3):631–49.
- Radovanovic D, et al. 2005. Association of dyslipidemia and concomitant risk factors with in-hospital mortality in acute coronary syndrome in Switzerland. *Heartdrug*; 5(3):131
- Ralapanawa U, et al. 2019. Epidemiology and risk factors of patients with types of acute coronary syndrome presenting to a tertiary care hospital in Sri Lanka. *BMC Cardiovascular Disorders*; 19(1).
- Rathore V, et al. 2018. Risk Factors for Acute Myocardial Infarction:A Review. *EJMI*; 2(1): 1-7
- Vogel B, et al. 2019. ST-segment elevation myocardial infarction. *Nat Rev Dis Primers*; 5(1):39.
- Zorbozan O, et al. 2018. Predictors of mortality in ST-elevation MI patients. *Medicine*;97(9):e0065.

FAKTOR RISIKO DEMAM NEUTROPENIA PADA ANAK DENGAN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA

Razita Aulia Azkia¹, IDG Ugrasena², Hartono Kahar³, Martono Tri Utomo²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

² Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

³ Departemen/SMF Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRACT: Background: Febrile Neutropenia (FN) is a complication for chemotherapy of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) which lead to hematopoiesis suppression, causing increased mortality rate and medical emergencies. **Objective:** Analyzing risk factors that causes febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia in DR. Soetomo Academic General Hospital Surabaya. **Methods:** analysis study with retrospective case-control design, with a case control ratio of 1:3. based on medical records of Hematology and Oncology Divison, Departement of Child Health, Medical faculty of Airlangga University/DR. Soetomo Academic General Hospital Surabaya, randomly from January 2018 to December 2018. Data analysis was performed by Chi-Square test and Mann-Whitney test. Gender, age, nutritional status, albumin levels, risk group of ALL, chemoteraphy phase and chemoteraphy dose are used to identified the risk factor. **Results:** Based on the research data collection, there were 117 case of ALL in the study period, of which 49 patients met the exclusion criteria. Hence 68 patients were obtained as the study sample. The analysis found a significant relationship between nutritional status and the incidence of febrile neutropenia ($p=0.030$) and also albumin levels as prevention factor for the incidence of febrile neutropenia ($p=0.003$, $OR=0.146$, $95\% CI=0.042-0.512$). Based on range of Odds Ration (OR), if the ratio values <1 , there is an association in the form of reducing the risk of an outcome which is stated as protection or prevention factor. **Conclusion:** Nutritional status is a risk factor to febrile neutropenia and albumin levels is a prevention factor to febrile neutropenia for patient with acute lymphoblastic leukemia.

Keywords: Febrile Neutropenia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Risk Factor

ABSTRAK: Latar Belakang: Demam neutropenia (DN) merupakan salah satu komplikasi dari kemoterapi pengobatan Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) yang dapat menyebabkan terjadinya supresi hematopoesis dan peningkatan angka mortalitas pada kegawatdaruratan medis. **Tujuan:** Menganalisis faktor risiko yang mengakibatkan terjadinya demam neutropenia pada anak dengan LLA di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. **Metode:** Jenis penelitian analitik dengan desain kasus kontrol perbandingan 1:3. Pasien LLA dengan DN dikategorikan sebagai kelompok kasus dan pasien LLA tanpa DN dikategorikan sebagai kelompok kontrol. Penelitian dilakukan secara retrospektif berdasarkan rekam medis di Instalasi Rawat Inap Divisi Hematologi-Ongkologi Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo selama periode Januari 2018-Desember 2018. Analisis data dilakukan dengan uji Chi-Square dan uji Mann-Whitney. Penelitian ini melihat penyebaran variabel yang memungkinkan terjadinya DN pada pasien dengan LLA diantaranya jenis kelamin, usia, status gizi, kadar albumin, kelompok risiko LLA, fase kemoterapi dan dosis kemoterapi sitostatika. **Hasil:** Berdasarkan pengambilan data ditemukan 117 pasien dengan LLA, diantaranya 49 pasien memenuhi kriteria eksklusi sehingga diperoleh 68 pasien sebagai sampel penelitian. Hasil analisis ditemukan adanya hubungan signifikan antara status gizi dengan kejadian DN pada anak dengan LLA ($p=0,030$) dan kadar albumin sebagai faktor pencegah kejadian DN pada anak dengan LLA di RSUD Dr. Soetomo Surabaya ($p=0,003$, $OR=0,146$, $95\% CI=0,042-0,512$). Pada kisaran odds ratio apabila nilai rasio <1 maka terdapat asosiasi menurunkan resiko terhadap suatu outcome yang disebut sebagai faktor pencegah atau faktor pelindung. **Kesimpulan:** Status gizi merupakan faktor risiko demam neutropenia serta kadar albumin merupakan faktor pencegah kejadian demam neutropenia pada anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut.

Kata kunci: Demam Neutropenia, Leukemia Limfoblastik Akut, Faktor Risiko

Korespondensi : Razita Aulia Azkia, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Jl. Mayjend/ Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya, Email : razita.aulia.azkia-2017@fk.unair.ac.id

PENDAHULUAN

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) adalah transformasi maligna dan proliferasi sel-sel progenitor limfoid di sumsum tulang, darah dan situs extramedullary (Terwilliger, et al., 2017). Leukemia merupakan keganasan yang sering dijumpai pada anak dan remaja. Menurut Pusat Data dan Informasi Kesehatan Republik Indonesia periode 2015, terdapat 11 000 kasus keganasan pada anak setiap tahun, diantaranya sepertiga dari keganasan tersebut merupakan leukemia dengan angka kematian yang cenderung meningkat setiap tahunnya. Di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Soetomo Surabaya, dalam kurun waktu 10 tahun (1999-2000) yaitu 524 kasus atau 59% dari seluruh kasus keganasan pada anak merupakan leukemia, diantaranya 430 (82%) anak

didiagnosis sebagai LLA. sedangkan pada tahun 2015 terdapat 106 kasus baru dan pada tahun 2016 terdapat peningkatan menjadi 108 kasus baru. (Putri, et. al., 2019). Demam neutropenia (DN) atau febrile neutropenia (FN) adalah komplikasi kemoterapi yang dapat mengancam jiwa sebagai kegawatdaruratan medis. Demam neutropenia terdiri dari dua gejala, yaitu demam yang didefinisikan sebagai suhu oral >38.3 celcius untuk pengukuran selama 1 jam terus-menerus atau pada 2 kali pengukuran dengan jarak minimal 12 jam yang umumnya disebabkan oleh infeksi dan juga neutropenia yang didefinisikan sebagai reduksi neutrofil dibawah 500 sel/mm³. (Gonzalez, et. al., 2015; Kebudi, et. al., 2018)

Pasien dengan penyakit keganasan umumnya rentang terhadap infeksi. Infeksi tersebut berhubungan langsung dengan berbagai keadaan, yaitu menurunnya

daya tahan akibat penyakit yang mendasari, defek imun akibat radiasi, serta berbagai prosedur invasif terutama penggunaan obat sitostatik sebagai kemoterapi. Secara umum kemoterapi meningkatkan potensi terjadinya efek samping oleh karena kerusakan pada sel-sel normal yang bermitosis dengan cepat, serta pasien dengan pengobatan kemoterapi kerap mengalami immunosupresan sebagai bentuk upaya mencegah terjadinya reaksi penolakan obat, dimana pada akhirnya menyebabkan depresi sumsum tulang atau myelosupresan yang dapat mengubah parameter hematologi tubuh. (Hadinegoro, 2002; Budiana et. al., 2016)

Menurut data RSUD Dr. Soetomo pada periode Juni 2006 – Desember 2010 terdapat 229 penderita LLA yang telah menyelesaikan protokol kemoterapi fase induksi, dimana 113 (49,3%) anak mendapatkan pengobatan protokol high-risk dan 116 (50,7%) anak mendapat protokol standadr-risk, diantaranya pada penderita dengan pengobatan protokol high-risk 61 (54%) anak remisi, 25 (22,1%) anak non remisi dan 27 (23,9%) anak meninggal dunia, sedangkan pada penderita dengan pengobatan protokol standard-risk 03 (80,2%) anak remisi, 4 (3,4%) anak non remisi, dan 19 (16,4%) meninggal ketika sedang pengobatan (Widiaskara, et. al., 2010). Data tersebut menunjukkan tingginya kasus LLA dengan rendahnya angka keberhasilan terapi, salah satunya disebabkan oleh kejadian demam neutropenia. Menurut penelitian oleh Budiana et. al., pada tahun 2016, terjadinya demam neutropenia selama kemoterapi tidak hanya merupakan komplikasi yang mengancam nyawa, tetapi juga berujung pada keputusan untuk menurunkan intensitas kemoterapi dan berimplikasi pada efektivitas terapi serta meningkatkan mortalitas penderita. Sehingga demam neutropenia ditetapkan sebagai kegawat daruratan medis dan onkologi yang memiliki angka mortalitas tinggi, dimana dilaporkan sebesar 5-20%.

Menurut data dari RSCM Jakarta, RS Dharmas Jakarta dan RS Kandou Manado melaporkan angka kejadian demam neutropenia berturut-turut 15%, 26%, 22%, serta di RSUD Dr. Soetomo sebesar 33%. (Gunawan, et. al., 2009; Hadiano, et. al., 2011; Mulyani, et. al., 2017)

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko terjadinya demam neutropenia pada anak dengan LLA untuk memberi masukan dan informasi sebagai bahan pertimbangan dalam pengelolaan dan pencegahan terjadinya demam neutropenia serta menambah informasi bagi fasien mengenai faktor risiko terjadinya demam neutropenia pada anak dengan LLA di RSUD DR. Soetomo.

METODE

Jenis Penelitian ini merupakan studi kasus kontrol yang bersifat analitik. Pendekatan kasus kontrol pada penelitian ini dilakukan berdasarkan rekam medis di Instalasi Rawat Inap Divisi Hematologi – Onkologi Departemen SMF/Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo, secara retrospektif periode 1 Januari 2018 – 31 Desember 2018. Penelitian dilakukan dengan perbandingan kasus kontrol 1:3.

Subyek adalah pasien anak dengan LLA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah data rekam medis pasien LLA dengan demam neutropenia untuk kelompok kasus dan pasien LLA tanpa

demam neutropenia untuk kelompok kontrol. Kriteria eksklusi adalah ditemukannya pasien dengan rekam medis yang tidak lengkap.

Penyebaran variabel yang diteliti, yakni adalah jenis kelamin, usia, status gizi, kadar albumin, kelompok risiko LLA, fase kemoterapi dan dosis kemoterapi sitostatika dengan sampel yang digunakan secara stable untuk setiap kelompok kasus dan kontrol sebanyak 15 pasien.

Batasan operasional yang digunakan adalah sebagai berikut, diagnosis untuk pasien LLA dengan demam neutropenia, jenis kelamin, usia, kelompok risiko LLA, fase kemoterapi dan dosis kemoterapi sitostatika dilakukan melalui catatan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang terdapat pada rekam medis. Nilai status gizi untuk anak berusia < 5 tahun didasarkan pada berat badan menurut panjang badan atau tinggi badan sesuai dengan kurva pertumbuhan WHO 2006, dimana obesitas (+3 SD) overweight (> +2SD hingga + 3 SD) normal (+ 2 SD hingga – 2 SD) gizi kurang (< 2 SD hingga – 3 SD) gizi buruk (< - 3SD). Sedangkan untuk anak berusia > 5 tahun didasarkan menurut kurva pertumbuhan CDC 2000, dimana obesitas (>120) overweight (>110) normal (>90) gizi kurang (70-90) dan gizi buruk (<70). Serta kadar albumin dikatakan hipoalbuminemia apabila kadar serum < 3,5 mg/dL. Pada penelitian ini variabel status gizi dan kadar albumin dilakukan pengambilan data setelah pasien mulai melakukan pengobatan kemoterapi.

Pengelolaan data menggunakan program perangkat lunak SPSS 25. Data dianalisis secara inferensial meliputi analisis univariat dan bivariat menggunakan uji Chi-Square untuk variabel bebas sama dengan dua dan uji Mann-Whitney untuk variabel bebas lebih dari dua, tingkat kemaknaan dalam penelitian ini dinyatakan bila $p < 0,05$.

Pada penelitian ini perhitungan Odds Ratio (OR) digunakan untuk mengetahui risiko seseorang ataupun kelompok. Odds ratio tersebut memiliki tiga kisaran sebagai berikut, jika nilai rasio < 1 maka terdapat asosiasi berupa menurunkan risiko terhadap suatu outcome sebagai faktor pencegah atau faktor protektif. Apabila nilai rasio 1 maka tidak terdapat asosiasi. Apabila nilai rasio > 1 maka terdapat asosiasi berupa meningkatkan risiko terhadap suatu outcome/penyakit/kondisi kesehatan yang disebut sebagai faktor risiko. (Usman, 2017)

Keterangan kelaikan etik pada penelitian ini didapatkan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD DR. Soetomo Surabaya dengan nomor 1435/KEPK/VIII/2019 pada 22 Agustus 2019.

HASIL

Selama kurun waktu pengambilan data penelitian ditemukan 117 pasien anak dengan leukemia limfoblastik akut (LLA), diantaranya 49 pasien memenuhi kriteria eksklusi sehingga jumlah yang memenuhi kriteria inklusi dan digunakan sebagai sampel dalam penelitian ini adalah 68 pasien. Diantaranya 53 pasien untuk kelompok kontrol dan 15 pasien sebagai kasus. Distribusi subyek penelitian berdasarkan karakteristik umum, secara menyeluruh tertera pada Tabel 1.

Berdasarkan data yang didapat, rerata usia secara umum 6,36 tahun, sedangkan pada kelompok kontrol 5,28 tahun dan kelompok kasus 8,26 tahun, dengan rentang usia 1 tahun 3 bulan sampai 15 tahun 7

Table 1. Karakteristik subyek LLA

Variabel	Kontrol	Kasus	Total
Jenis kelamin (n. %)			
Laki-laki	29 (54,72)	6 (40,00)	35 (51,47)
Perempuan	24 (45,28)	9 (60,00)	33 (48,53)
Umur pasien (rerata ± standar deviasi)	5,28±3,31	8,26±4,86	6,36±3,81
Status Gizi (n. %)			
Buruk	3 (5,66)	0 (0)	3 (4,41)
Kurang	9 (16,98)	7 (46,67)	16 (23,53)
Normal	26 (49,06)	7 (46,67)	33 (48,53)
Overweight	8 (15,09)	0 (0)	8 (11,76)
Obesitas	7 (13,21)	1 (6,66)	8 (11,76)
Kadar Albumin (mg/dL)	3,70±0,44	3,27±,67	3,61±0,53
Kelompok Risiko			
Biasa	22 (41,51)	2 (13,32)	24 (35,29)
Tinggi	31 (58,49)	13 (86,68)	44 (64,71)
Fase Kemoterapi			
Induksi	23 (43,40)	9 (60,00)	32 (47,06)
Konsolidasi	7 (13,21)	2 (13,32)	9 (13,24)
Maintenance	19 (35,85)	1 (6,67)	20 (29,41)
Intensifikasi	2 (3,77)	1 (6,67)	3 (4,41)
Remisi	2 (3,77)	1 (6,67)	3 (4,41)
Relaps	0 (0)	1 (6,67)	1 (1,47)
Dosis Kemoterapi			
<i>Standard-Risk</i>	22 (41,51)	2 (13,33)	24 (35,29)
<i>High-Risk</i>	31 (58,49)	13 (86,67)	44 (64,71)

bulan. Status gizi menggunakan kurva WHO 2006 untuk anak usia < 5 tahun dan CDC 2000 untuk anak usia > 5 tahun, proporsi terbesar status gizi menunjukkan kedua kelompok kontrol maupun kasus terdapat pada status gizi normal.

(kadar albumin kurang dari 3,5 mg/dL) rentang kadar albumin pada penelitian ini adalah 2 mg/dL hingga 4,6 mg/dL.

Pada penelitian ini kelompok risiko LLA digolongkan dalam dua kategori yaitu kelompok risiko biasa dan kelompok risiko tinggi, berdasarkan data yang didapat proporsi terbanyak pada kelompok kontrol dan kasus keduanya terdapat pada kategori kelompok risiko tinggi dengan total sebanyak 44 (64,71%) subyek.

Pada fase kemoterapi proporsi terbanyak pada kedua kelompok kontrol dan kasus terdapat pada fase induksi dengan total sebanyak 33 (47,06%) subyek. lalu proporsi terbanyak pada dosis kemoterapi sitostatika terdapat pada kemoterapi high-risk sebesar 44 (64,71%) subyek.

Hubungan asosiasi bivariat antara variabel bebas pada kelompok kontrol dan kelompok kasus menggunakan uji Chi-Square untuk menganalisis faktor risiko jenis kelamin, usia, kadar albumin, kelompok risiko dan dosis kemoterapi. Sedangkan faktor risiko, status gizi dan fase kemoterapi menggunakan uji Mann-Whitney. Hasil analisis bivariat tertera pada Tabel 2. Berdasarkan hasil analisis bivariat tersebut didapatkan dua variabel yang menunjukkan adanya hubungan signifikan yang bermakna yaitu status gizi ($p=0,003$) dan kadar albumin ($p=0,003$, $OR=0,146$, $95CI\% = 0,042-0,512$) disisi lain, variabel lainnya menunjukkan hasil tidak signifikan dengan nilai $p>0,005$, seperti jenis kelamin ($p=0,467$), usia ($p=0,153$), kelompok risiko ($p=0,087$), fase kemoterapi ($p=0,460$) dan dosis kemoterapi ($p=0,087$).

PEMBAHASAN

Faktor risiko demam neutropenia pada anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut yang diteliti adalah jenis kelamin, usia, status gizi, kadar albumin, kelompok risiko LLA, fase kemoterapi dan dosis kemoterapi sitostatika. Distribusi pada kasus dan kontrol tidak menunjukkan perbedaan, namun hasil analisis menunjukkan beberapa variabel yaitu faktor status gizi dan kadar albumin yang berhubungan secara bermakna dengan kejadian demam neutropenia pada anak dengan LLA.

Status gizi pada penelitian ini menunjukkan bahwa kelompok kasus cenderung terdapat pada kategori gizi normal dan juga gizi kurang dengan angka sebesar masing-masing 7 (46,71%) subyek dari 15 subyek penderita LLA dengan demam neutropenia. Sedangkan pada hasil kelompok kontrol terdapat pada kategori gizi normal yaitu sebanyak 26 (49,06%) dari 53 subyek pasien LLA tanpa demam neutropenia. Menurut analisis bivariat, pada penelitian ini status gizi dengan kejadian demam neutropenia berhubungan secara bermakna. Terdapat perbedaan dengan hasil penelitian oleh Hapsari et. al., (2013) di Semarang mengenai status gizi yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara status gizi dengan kejadian demam neutropenia, namun terdapat penelitian oleh Agnes et. al., (2019) di Yogyakarta yang memiliki kesamaan dengan penelitian ini dimana diperoleh hasil bahwa terdapat hubungan antara status gizi dengan demam neutropenia akan tetapi menurut Agnes et. al., demam neutropenia cenderung dialami pasien dengan status gizi normal. Dalam hal ini kedua penelitian tersebut memiliki kemiripan dalam jenis sampel, namun terdapat perbedaan pada besar sampel, metode pengelompokan sampel dan juga kriteria sampel.

Table 2. Faktor risiko demam neutropenia pada anak dengan LLA

Variabel	n (%)		Nilai P	OR	95% CI
	Kontrol	Kasus			
Jenis kelamin					
Laki-laki	29 (54,72)	6 (40,00)	0,475*	1,812	0,565-5,817
Perempuan	24 (45,28)	9 (60,00)			
Umur pasien					
1 – 6 tahun	31 (58,49)	5 (33,33)	0,153*	2,818	0,845-9,399
> 6 tahun	22 (41,51)	10 (66,67)			
Status Gizi					
Buruk	3 (5,66)	0 (0)	0,030**	-	-
Kurang	9 (16,98)	7 (46,67)			
Normal	26 (49,06)	7 (46,67)			
Overweight	8 (15,09)	0 (0)			
Obesitas	7 (13,21)	1 (6,66)			
Kadar Albumin					
Hipoalbumin	12 (22,64)	10 (66,67)	0,003*	0,146	0,042-0,512
Normal	41 (77,36)	5 (33,33)			
Kelompok Risiko					
Biasa	22 (41,51)	2 (13,33)	0,087*	0,217	0,044-1,059
Tinggi	31 (58,49)	13 (86,67)			
Fase Kemoterapi					
Induksi	23 (43,40)	9 (60,0)	0,460**	-	-
Konsolidasi	7 (13,21)	2 (13,32)			
Maintenance	19 (35,85)	1 (6,67)			
Intensifikasi	2 (3,77)	1 (6,67)			
Remisi	2 (3,77)	1 (6,67)			
Relaps	0 (0)	1 (6,67)			
Dosis Kemoterapi					
Standard-Risk	22 (41,51)	2 (13,33)	0,087*	0,217	0,044-1,059
High-Risk	31 (58,49)	13 (86,67)			

*Uji Chi -Square, **Uji Mann-Whitney. Nilai P bermakna bila <0.05

Status gizi kerap dikaitkan pada pasien dengan keganasan. Penelitian terbaru di Sumatera melaporkan bahwa malnutrisi merupakan komplikasi umum pada pasien pediatrik dengan keganasan, malnutrisi sering disebut sebagai indikator prognosis buruk untuk pasien onkologi anak karena menurunkan fungsi kekebalan tubuh, menghambat dan menunda penyembuhan serta mengurangi metabolisme obat (Chandra, 2002; Lubis, 2020) Namun demikian, terdapat perbedaan pada besar sampel, metode pengelompokan sampel dan juga kriteria sampel.

Pasien dengan kadar albumin normal umumnya diuntungkan dalam hal lebih sedikit kejadian demam neutropenia setelah siklus pertama kemoterapi bila dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar albumin serum dibawah 3,5 mg/dL (Aapro, et. al., 2006). Pada pasien dengan keganasan, umumnya terjadi peningkatan permeabilitas pembuluh darah sehingga fluks albumin yang melintasi dinding kapiler menuju kompartemen ekstravaskular meningkat, mengakibatkan peningkatan pada permeabilitas mikrovaskuler darah sehingga menyebabkan terjadinya hipoalbuminemia.

Pada penelitian ini didapatkan rerata albumin 3,61 mg/dL dengan rerata kelompok kasus 0,43 lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Hasil analisis bivariat menunjukkan OR sebesar 0,146 dengan 95 CI% 0,042-0,512, sehingga menurut perhitungan kadar albumin normal berisiko 0,146 kali mengurangi risiko terjadinya demam neutropenia dibandingkan dengan pasien hipoalbuminemia. Hal ini sesuai dengan penelitian

oleh Saleem et. al., (2017) di Pakistan yang melaporkan bahwa pasien dengan kadar albumin normal mengalami lebih sedikit kejadian demam neutropenia 5 kali lebih sedikit dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar albumin serum dibawah 3,5 mg/dL. Hubungan jenis kelamin dengan kejadian demam neutropenia tidak terbukti secara bermakna. Hasil ini berbeda dengan penelitian Ali et. al., (2018) di Pakistan dan Agnes et. al., (2019) di Yogyakarta yang melaporkan bahwa jenis kelamin laki-laki memiliki proporsi lebih tinggi mengalami demam neutropenia dibandingkan jenis kelamin perempuan, namun terdapat penelitian oleh Choi et. al., (2014)

Hubungan jenis kelamin dengan kejadian demam neutropenia tidak terbukti secara bermakna. Hasil ini berbeda dengan penelitian Ali et. al., (2018) di Pakistan dan Agnes et. al., (2019) di Yogyakarta yang melaporkan bahwa jenis kelamin laki-laki memiliki proporsi lebih tinggi mengalami demam neutropenia dibandingkan jenis kelamin perempuan, namun terdapat penelitian oleh Choi et. al., (2014) di Korea yang melaporkan bahwa jenis kelamin perempuan memiliki faktor risiko lebih tinggi mengalami demam neutropenia. Dalam hal ini ketiga penelitian tersebut memiliki kesamaan dalam jenis sampel namun memiliki perbedaan dalam besar sampel. Penelitian mengenai jenis kelamin sebagai salah satu faktor risiko demam neutropenia masih tergolong sedikit. Namun, menurut penelitian oleh Agnes et. al., (2019) di Yogyakarta diduga terdapat polimorfisme genetik pada gen pria yang mengkode enzim tiopurin metiltransferase

(TMPT) menyebabkan penurunan kecepatan metabolisme (bioavailabilitas, efikasi dan toksisitas) merkaptopurin, serta metotreksat sehingga laki-laki cenderung mempengaruhi kejadian demam neutropenia.

Penelitian faktor risiko terhadap usia juga tidak terbukti secara bermakna. Pada perbandingan usia, demam neutropenia cenderung ditemukan pada usia > 6 tahun, dengan rerata pada kelompok kasus ditemukan berusia 8,26 tahun. Proporsi kejadian demam neutropenia pada kategori usia tersebut tidak sesuai dengan penemuan peneliti oleh Mulyani et. al., (2014) di Jakarta yang menyatakan bahwa demam neutropenia banyak terjadi pada usia 1 - 6 tahun dibandingkan dengan usia 7 - 13 tahun namun penelitian sesuai dengan penelitian Setiawan et. al., (2014) di Bali yang menyatakan usia 0 - 10 tahun adalah usia terbanyak mengalami demam neutropenia. pada variabel usia, pengelompokan kategori per usia beragam, namun terdapat literatur yang menyatakan bahwa LLA sering terjadi pada laki-laki dengan usia 1 - 6 tahun dengan insiden rata-rata 4 - 4,5 kasus/tahun/100 000 anak pada usia dibawah 15 tahun, sehingga untuk terjadinya demam neutropenia juga mengikuti usia kejadian LLA (Permono, et. al., 2006).

Pada penelitian ini pengelompokan dosis kemoterapi mengacu sesuai Indonesian Childhood ALL Protocol 2013. Terdapat dua kelompok pengobatan menurut protokol tersebut yaitu subyek dengan Indonesian ALL 2013 standard-risk protocol dan subyek dengan Indonesian ALL 2013 high-risk protocol. Pengelompokan tersebut dilakukan berdasarkan Kelompok risiko LLA atau stratifikasi risiko pada LLA yang juga dikelompokkan menjadi dua yaitu risiko biasa dan risiko tinggi. Tidak terdapat banyak peneliti yang membahas mengenai kelompok risiko dan dosis kemoterapi sebagai salah satu faktor risiko demam neutropenia, namun terdapat perbedaan antara kelompok risiko biasa dan risiko tinggi dimana subyek dengan kelompok risiko tinggi cenderung melanjutkan kemoterapi menggunakan high-risk protocol sehingga mendapat dosis kemoterapi dan intensitas pengobatan yang lebih dibandingkan kelompok risiko biasa dimana meningkatkan terjadinya demam neutropenia. namun, pada penelitian ini tidak terdapat hubungan kelompok risiko dan dosis kemoterapi dengan kejadian demam neutropenia pada anak dengan LLA.

Pada penelitian sebelumnya menurut Mulyani et. al., (2017) di Jakarta, faktor terpenting penyebab demam neutropenia terdapat pada fase kemoterapi dan hubungan jenis protokol, yaitu fase induksi dengan pengobatan kemoterapi protokol high-risk. Pada fase induksi pasien sering mendapatkan kemoterapi yang intensif, mengakibatkan eliminasi sel keganasan terbanyak dan juga mempengaruhi sel normal yang mengakibatkan kondisi mielosupresi sehingga kemungkinan peningkatan terjadinya demam neutropenia. Namun demikian, pada penelitian ini fase kemoterapi bukan merupakan faktor risiko demam neutropenia.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Status gizi merupakan faktor risiko demam neutropenia pada anak dengan leukemia limfoblastik akut di RSUD Dr. Soetomo Surabaya serta kadar albumin merupakan faktor pencegah demam neutropenia pada

anak dengan leukemia limfoblastik akut di RSUD Dr. Soetomo.

Saran

Penelitian sebaiknya diperpanjang agar jumlah sampel penelitian yang didapat lebih representatif. Jika peneliti selanjutnya ingin meneliti faktor risiko demam neutropenia, maka sebaiknya mencari hubungan serta pengaruh variabel lain.

Pada penilaian status gizi pasien keganasan cenderung mengalami gejala yang dapat menyebabkan hilangnya berat badan serta pengecilan otot, sehingga pengukuran antropometri area otot lengan tengah lebih direkomendasikan untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Aapro, M., Cameron, D., Pettengell, R., Bohlius, J., Crawford, J., Ellis, M., Kearney, N., Lyman, G., Tjan-Heijnen, V., Walewski, J., Weber, D. dan Zielinski, C. 2006. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *European Journal of Cancer*, 42(15), h.2433-2453.
- Agnes, M., Widjajanto, P. dan Damayanti, W. 2019. Kejadian Demam Neutropeni pada Leukemia Limfoblastik Akut Anak di RSUD Dr. Sardjito Yogyakarta. *Sari Pediatri*, 20(6), h.360-365.
- Ali, J., Kumari, R., Siddiqui, A., Nasir, M., Sabir, S., Hasan, S., Khan, M. dan Anwar, A. 2018. Febrile Neutropenia in Patients Receiving Chemotherapy; an observational study highlighting its association with haematological parameters on gender basis. *Cancer Science & Research: Open Access*, 5(1), h.1-5.
- Budiana, I. dan Febriani, M. 2017. Febrile Neutropenia pada Pasien Pasca-Kemoterapi. *Indonesian Journal of Cancer*, 11(2), h.77-82.
- Chandra, R. 2002. Nutritional And The Immune System From Birth to Old Age. *Eroupean Journal of Clinical Nutrition.*, 56(3), h.73-76.
- Choi, Y., Jeong, S., Ahn, M., Lee, H., Kang, S., Choi, J., Jin, U. dan Park, J. 2014. Patterns of Neutropenia and Risk Factors for Febrile Neutropenia of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated with Rituximab-CHOP. *Journal of Korean Medical Science*, 29(11), h.1493-1500.
- Gonzalez, B., Cabral, L. dan Auletta, J. 2015. Febrile Neutropenia. *Supportive Care in Pediatric Oncology*, h.1-25.
- Gunawan, S., Rampengan, N., Mantik, M. dan Rampengan, T. 2009. Febrile Neutropenia in Childhood Leukemia: Manado Experience 1997 - 2006. *Paediatrica Indonesiana*, 49(6), h.372-378.
- Hadianto, M. 2011. The Difference Between IL-8 Levels in Bacterial and Non Bacterian Infection On Leukemic Children with Febrile Neutropenia. *IR-Universitas Diponegoro*, h.1-4.
- Hadinegoro, S. 2002. Demam Pada Pasien Neutropenia. *Sari Pediatri*, 3(4), h.235-241.
- Hapsari, M., Tamam, M. dan Satrio, P. 2013. Faktor Risiko Terjadinya Demam Neutropenia pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut. *Sari Pediatri*, 5(1), h.39-45.
- Kebudi, R. dan Kizilocak, H. 2018. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Current Pediatric Reviews*, 14(3), h.204-209.
- Lubis, I. 2020. Menilai Status Nutrisi Pasien Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) Anak. *CDK-283*, 47(2), h.139-142.
- Mulyani, Perwitasari, D., Andalusia, R. dan Aisyi, M. 2014. Evaluasi Penggunaan Antibiotik Pada Pasien Pediatri Leukemia Limfoblastik Akut Dengan Febrile Neutropenia Selama Pemberian Kemoterapi Di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta. *Media Farmasi*, 11(1), h. 98-107.
- Mulyani, Perwitasari, D., Andalusia, R. dan Aisyi, M. 2017. Pengaruh Kemoterapi Pada Pasien Pediatri Leukemia

- Limfoblastik Akut Dengan Febrile Neutropenia di Rumah Sakit Kanker Dharmas Jakarta. *Jurnal Pharmascience*, 4(1), h.11-17.
- Permono, B., Ugrasena, I., Sutaryo, Windiastuti, E. dan Abdulsalam, M. 2006. *Buku Ajar Hematologi-Ongkologi Anak*. 1st ed. Badan Penerbit IDAI, h.236-247.
- Putri, K., Ugrasena, I., Hernaningsih, Y. dan Fuadi, M. 2019. *Studi Epidemiologi Profil Klinis dan Laboratorium Pasien Leukemia Limfoblastik Akut Anak di RSUD DR. Soetomo Surabaya*. IR-Perpustakaan Universitas Airlangga, h.1-68.
- Kementerian Kesehatan RI. 2015. *Kanker Pada Anak. Situasi Penyakit Tumor*. [online] Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kesehatan Republik Indonesia, hal.1-44. Dapat diakses dari: <<https://www.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/buletin/buletin-kanker.pdf>>
- Saleem, L. dan Zahid, N. 2017. Is Serum Albumin An Independent Predictor of Post Chemotherapy Febrile Neutropenia?. *Pakistan Armed Medical Journal*, 67(5), h.768-774.
- Setiawan, M. dan Suega, K. 2014. Gambaran Karakteristik Pasien Demam Neutropenia Di RSUP Sanglah Periode Januari – Oktober 2014. *E-Journal Medika Udayana*, 4(2), h.1-8.
- Terwilliger, T. dan Abdul-Hay, M. 2017. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*, 7(6), h.e5777.
- Usman, N. 2017. *Aplikasi Stata Pada Perhitungan Epidemiologi*.
- Widiaskara, I., Permono, B., Ugrasena, I. dan Ratwita, M. 2010. *Luaran Pengobatan Fase Induksi Pasien Leukemia Limfoblastik Akut pada Anak di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya*. *Sari Pediatri*, 12(2), h.128-134.

ETIOLOGI SAKIT PERUT BERULANG PADA PASIEN ANAK DI RSUD DR. SOETOMO PERIODE 2015-2019

Atika Afifaturrohmah¹, I Gusti Made Reza Gunadi Ranuh², Bambang Purwanto³, Alpha Fardah Athiyah²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga

² Departemen /SMF Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga - RSUD Dr. Soetomo Surabaya

³ Departemen Ilmu Faal, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga

ABSTRACT: Background: Recurrent abdominal pain is a pain in abdomen with range in 3 months and minimally has 3 episodes of pain. Recurrent abdominal pain affect 10-20% of child with school's age which divide into organic and non organic etiology. **Objective:** To know about which the most etiology, and which the most red flag signs and symptoms. **Method:** this study use secondary data with descriptive study, using pediatric patient's medical record in RSUD Dr. Soetomo year 2015-2019. Total sample after excluded are 56 during 3 years. **Results:** the age range of child with recurrent abdominal pain is about 7-9 years old. The domination of gender is female. The most nutrition status that find is normal or in good condition. The most complain of children with RAP are abdominal pain in 24 complains, nausea in 4 complains and vomiting on 3 complains. In physical examination found that normal is the most result, also found hepatomegaly. For the additional examination biopsy is the highest number with 42 results of examination, 36 results are gastroduodenitis, and 3 among it was positive of *H.pylori*. **Conclusions:** The etiology that found were etiology organic non surgical was gastroduodenitis and Infection of *Helicobacter pylori*. Etiology organic surgical was post surgical of Chronic appendicitis also there was no nonorganic etiology and the most red flag signs and symptoms that find are abdominal pain, nausea, and vomiting. But there was no statement that say about specific abdominal pain such unlocalized abdominal pain, away from umbilical and usually at night.

Keywords: Recurrent Abdominal Pain, Children, Pediatric, Etiology, RSUD Dr. Soetomo

ABSTRAK: Latar belakang: Sakit perut berulang adalah sakit perut yang terjadi pada rentang waktu tiga bulan dan mengalami sedikitnya tiga kali episode sakit. Sekitar 10%-20% anak usia sekolah mengalami sakit perut berulang yang dibagi menjadi etiologi organik dan non organik. **Tujuan:** Mengetahui etiologi sakit perut berulang dan tanda gejala bahaya yang ditemui dari sakit perut berulang. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif menggunakan data sekunder rekam medis pasien anak dengan sakit perut berulang di RSUD Dr. Soetomo periode 2015-2019. Dengan jumlah sampel 56 sampel setelah melalui kriteria eksklusi. **Hasil:** Usia pasien sakit perut berulang pada anak didominasi rentang usia 7-9 tahun. Jenis kelamin lebih banyak perempuan. Status gizi anak dengan sakit perut berulang cenderung mempunyai nilai gizi baik atau normal. Keluhan terbanyak berupa nyeri perut sebanyak 29 keluhan, diikuti oleh keluhan mual sebanyak 7 keluhan, dan muntah 4 keluhan. Hasil pemeriksaan fisik abdomen normal paling dominan, juga ditemukan hepatomegali. Pemeriksaan penunjang terbanyak menggunakan biopsi sebanyak 42 hasil pemeriksaan 36 diantaranya gastroduodenitis kronis, 3 positif *H.pylori*. **Simpulan:** Etiologi yang ditemukan adalah gastroduodenitis kronis khususnya infeksi *Helicobacter pylori* untuk etiologi organik non surgical, etiologi organik surgical didapatkan post operasi appendicitis kronis, serta tidak ditemukan adanya etiologi non organik. Tanda dan gejala bahaya terbanyak berupa nyeri perut yang tidak dijelaskan secara spesifik yang seharusnya dijelaskan sebagai nyeri perut yang tidak terlokalisasi dan jauh dari umbilical serta mual.

Kata kunci: Sakit Perut Berulang, Anak, Etiologi, RSUD Dr. Soetomo

Korespondensi: Daffa Dylan Razzak, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Jl. Mayjend. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya, No. Telp/WA: 087855974905, E-mail: daffa.razzak5@gmail.com

PENDAHULUAN

Sakit perut memiliki banyak klasifikasi, misalnya menurut waktu kejadiannya dibagi menjadi sakit perut akut, dan sakit perut berulang atau kronis. Sakit perut berulang pada anak atau biasa disingkat SPB merupakan sakit perut yang terjadi pada anak pada rentang waktu tiga bulan dan mengalami sedikitnya tiga kali episode sakit (Quak, 2015). Sakit perut ini biasa terjadi pada anak usia sekolah, dapat berkembang seiring bertambahnya usia dan bisa bertahan hingga mencapai usia dewasa. Di Indonesia sakit perut berulang pada anak belum diketahui data pasti tentang prevalensinya, tetapi salah satu penelitian yang dilakukan sebelumnya menyebutkan bahwa dari jumlah total 1658 anak yang dijadikan subjek penelitian sejumlah 224 mengalami keluhan SPB, dan hasil pemeriksaan dengan menggunakan metode serologi diperoleh *H. pylori* positif pada 45 anak (Elfira, et al, 2019). Sebagai gambaran penelitian di negara lain yang

dilakukan di Singapura, menyatakan SPB menyerang 10-20% anak usia sekolah (Quak, 2015). Dalam penelitian lain yang dilakukan oleh populasi sakit perut berulang terutama pada kelainan fungsional memiliki prevalensi yang tinggi yaitu di Amerika Selatan sebesar 16.8%, Asia 16.5% dan eropa 10.5% pada tiap penduduknya (Kortnerink et al, 2015). Pada studi penelitian di Amerika dilaporkan 38% anak-anak menderita sakit perut setiap minggunya dalam periode pengamatan selama enam bulan. Selain itu, 52% dari hasil penelitian tersebut menderita sakit perut selama empat minggu dan 24% lainnya menderita sakit perut selama delapan minggu (Langshaw et al., 2018). Pada awal usia anak-anak rasio sakit perut berulang antara perempuan dan laki laki seimbang, tetapi diakhir usia anak-anak rasio penderita SPB cenderung lebih banyak pada perempuan (Campo, 2004). Penyebab tersering SPB berupa kelainan fungsional yang dipengaruhi oleh faktor emosional atau psikogenik dan hanya sebagian kecil berupa kelainan

organik (Elfira et.al., 2019). Dari gambaran besar prevalensi dan banyaknya etiologi diatas maka dapat disepakati beberapa hal yaitu: SPB sangat mempengaruhi aktivitas yang dilakukan oleh anak-anak, pengetahuan tentang etiologi dari sakit perut berulang terutama yang fungsional diperlukan. Oleh sebab itu penelitian ini dilakukan untuk memberikan informasi mengenai apa saja etiologi sakit perut berulang pada anak berdasarkan gambaran klinis dan tanda gejala yang ditemukan pada anak.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan bahan data sekunder dari rekam medik pasien anak dengan sakit perut berulang. Penelitian dilakukan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan izin dari Komite Etik Penelitian RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Teknik pengambilan sampel menggunakan total sampling dari rekam medik pasien anak dengan sakit perut berulang periode 2015-2019 di RSUD Dr. Soetomo. Kriteria inklusi dari sampel pada penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis sakit perut berulang yang mempunyai data rekam medis lengkap. Untuk kriteria eksklusi adalah pasien sakit perut berulang yang tidak memiliki data rekam medis lengkap. Data yang diambil dari rekam medis meliputi jenis kelamin, umur, keluhan, hasil pemeriksaan fisik, hasil pemeriksaan penunjang biopsi, USG abdomen, endoskopi, CT SCAN abdomen dan foto abdomen. Kemudian data dianalisis menggunakan IBM SPSS 25.

HASIL

Dari hasil pengambilan data pasien sakit perut berulang pada anak di rumah sakit dr soetomo Surabaya melalui dokumen rekam medik didapatkan pasien sejumlah 56 pasien dari kurun waktu Januari 2015 hingga Desember 2019. Adapun jumlah pasien per tahunnya yaitu 6 pasien di tahun 2015, 30 pasien di tahun 2016-2018, dan 20 pasien di tahun 2019.

Tabel 1. Karakteristik Pasien

Jenis Kelamin	Persentase (%)
Laki-laki	(44,6 %)
Perempuan	(55,4%)
Usia	
1-3	(3,6%)
4-6	(10,7%)
7-9	(32,1%)
10-12	(23,2%)
13-15	(23,2%)
15-17	(0%)
>17	(1,8%)
Tidak ada data	(5,4%)
Status Gizi	
Baik/normal	(48,2%)
Sedang	(7,1%)
Kurang	(19,6%)
Tidak ada data	(25,0%)

Tabel 1 menggambarkan karakteristik pasien berdasarkan umur, jenis kelamin dan status gizi

Tabel 2. Keluhan Pasien

Keluhan	Ya	Tidak	Total
Nyeri perut	29	27	56
Nyeri ulu hati	3	53	56
Nyeri dada	3	53	56
Mual	7	49	56
Muntah	4	52	56
Pusing	1	55	56
Demam	3	53	56
Kembung	0	56	56
Konstipasi	0	56	56
Diare	3	53	56
BAB lendir	0	56	56
BAB darah	1	55	56
Sesak	0	56	56

Tabel 2 menggambarkan keluhan pasien anak dengan sakit perut berulang

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan Fisik	Jumlah (n)	Persentase (%)
Abdomen supel, bising usus normal, hepar lien tidak teraba	52	92,9%
Hepatomegali	1	1,8%
tidak ada data	3	5,4%
Total	56	100,0%

Tabel 3 menggambarkan hasil pemeriksaan fisik pasien dengan sakit perut berulang

Tabel 4. Hasil Pemeriksaan Biopsi

Hasil Pemeriksaan	Jumlah (n)	Persentase (%)
Appendix operasi – appendicitis kronis	1	1,8%
Duodenitis kronis inaktif	1	1,8%
Gastritis kronis inaktif	1	1,8%
Gastroduodenitis kronis inaktif	36	64,3%
Recurrent abdominal pain	3	5,4%
tidak ada data	14	25,0%
Total	56	100,0%

Tabel 4 menggambarkan hasil pemeriksaan biopsi pasien dengan sakit perut berulang

Tabel 5. Hasil Pemeriksaan Endoscopy

Hasil Pemeriksaan	Jumlah (n)	Persentase (%)
Duodenitis	1	1,8%
Recurrent abdominal	13	23,2%
tidak ada data	42	75,0%
Total	56	100,0%

Tabel 5 menggambarkan hasil pemeriksaan endoscopy

Tabel 6. Hasil Pemeriksaan Foto Abdomen

Hasil Pemeriksaan	Jumlah (n)	Persentase (%)
Bayangan gas dalam usus normal bercampur fecal material distribusi di cavum abdomen	1	1.8%
kontras: dx klinis RAP, bayangan usus normal (gas +fecal bercampur distribusi hingga cavum pelvis)	2	3.6%
Recurrent abdominal tidak ada data	3	5.4%
Total	50	89.3%
	56	100.0%

Tabel 6 menggambarkan hasil pemeriksaan foto abdomen pasien dengan sakit perut berulang

Tabel 7. Hasil Pemeriksaan CT Abdomen

Hasil Pemeriksaan	Jumlah (n)	Persentase(%)
CT + kontras: tidak ada gambaran massa di cavum abd maupun cavum pelvis	1	1.8%
tidak terdapat masa abdomen	1	1.8%
tidak ada data	54	96.4%
Total	56	100.0%

Tabel 7 menggambarkan hasil pemeriksaan CT Abdomen pasien dengan sakit perut berulang

Tabel 8. Hasil Pemeriksaan USG Abdomen

Hasil Pemeriksaan	Jumlah (n)	Persentase (%)
Tidak ada data	40	71.4%
Uraian hasil pem klinis: reccurent abdominal pain	13	23.2%
Uraian kesan pemeriksaan normal	3	5.4%
Total	56	100.0%

Tabel 8 menggambarkan hasil pemeriksaan USG Abdomen pasien dengan sakit perut berulang

PEMBAHASAN

Dominasi usia disini sesuai dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya dimana penelitian tersebut menyajikan data usia pasien SPB dengan rentang usia 4-15 tahun dan didominasi oleh usia 9,5 tahun (Devaranayana et.al, 2016). Adapun penelitian lainnya juga menunjukkan distribusi usia dengan rentang 12-18 tahun dan didominasi oleh usia 15-18 tahun tetapi hanya selesai 0,5 % dengan rentang usia 12-14 tahun (Elfira et.al., 2019). Data status gizi ditemukan bahwa anak dengan sakit perut berulang cenderung mempunyai nilai gizi baik atau normal sebanyak (48.2%). Pada pengelompokan status gizi ini menggunakan acuan Z-score pada anak usia kurang dari 5 tahun dan menggunakan CDC 2000 untuk anak diatas 5 tahun. Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian sebelumnya,

dimana anak dengan status gizi baik atau normal menduduki angka tertinggi pasien SPB, namun penelitian sebelumnya hanya dilakukan pada anak dengan rentang usia 12-18 tahun (Elfira et.al., 2019).

Pada penelitian ini data red flag sign and symptom dari pasien anak dengan sakit perut berulang didapatkan dari keluhan pasien dan hasil pemeriksaan fisik yang dituliskan dalam rekam medis. Pada penelitian yang dilakukan sebelumnya menyebutkan bahwa keluhan terbesar pasien dengan SPB adalah nyeri perut terutama meningkat pada malam hari (Motamed et al,2012). Sedangkan nyeri dada dan nyeri ulu hati bisa jadi merupakan manifestasi dari nyeri di regio abdomen tetapi tidak sentral lokalisasinya atau disebut sebagai Localisation of pain away from the sentral abdominal region pada penelitian yang dilakukan di Singapura (Quak, 2015). Data dalam penelitian ini hanya memberi informasi berupa nyeri perut saja, tidak disebutkan secara spesifik seperti nyeri perut yang tidak terlokalisir, jauh dari area umbilical dan terjadi pada malam hari sesuai dengan tabel red flag sign and symptom dari Quak.

Dari data kepustakaan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Quak didapatkan beberapa hasil pemeriksaan fisik yang mungkin ditemukan pada anak dengan sakit perut berulang salah satunya organomegali dimana termasuk didalamnya yaitu hepatomegali. Sedangkan untuk hasil pemeriksaan fisik yang lain seperti bengkak pada sendi, abnormalitas perianal, penurunan berat badan, jaundice, hernia dinding abdomen, dan kekakuan pada abdomen tidak ditemukan pada penelitian ini.

Diagnosis pasien dengan sakit perut berulang dilanjutkan dengan melakukan pemeriksaan penunjang setelah ditemukan red flag sign and symptomnya. Adapun beberapa rekomendasi pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan radiologi berupa ultrasound (USG), barium radiology, dan pemeriksaanendoscopy (Plunkett et al., 2005). Pada penelitian ini pasien dengan sakit perut berulang pada anak paling banyak menggunakan biopsi sebagai pemeriksaan penunjang sebanyak 42 hasil pemeriksaan, diikuti oleh USG abdomen sebanyak 16 hasil pemeriksaan, endoscopy sebanyak 14 hasil pemeriksaan, 6 hasil pemeriksaan oleh foto polos abdomen, dan 2 hasil pemeriksaan CT scan abdomen. Perbedaan jumlah hasil pemeriksaan ini disebabkan beberapa kemungkinan, misalnya pasien sudah sembuh sebelum dilakukan pemeriksaan selanjutnya atau data yang dimuat di rekam medik belum lengkap mengenai hasil pemeriksaan dari pasien.

Pada pemeriksaan biopsi jaringan abdomen ditemukan 36 pasien dari total 56 pasien yang masuk dalam kriteria inklusi sakit perut berulang mempunyai hasil pemeriksaan gastriduodenitis kronis, 14 pasien tidak melakukan biopsi, 3 pasien dengan hasil pemeriksaan SPB, dan masing masing 1 hasil pemeriksaan dengan appendicitis, doudenitis kronis inaktif dan gastritis kronis inaktif. Dari pasien duodenitis kronis dan gastritis kronis didapatkan 3 pasien dengan positif H.pylori. hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa gastritis kronik berkaitan erat dengan infeksi H.pylori, sedangkan sakit perut berulang disini sebagai symptom yang menandakan adanya gastritis kronis (Megawati et.al., 2014). H.pylori sendiri mempunyai dua tipe yaitu tipe A dan tipe B, dimana tipe A menyerang fundus dan corpus dari lambung sedangkan tipe B menyerang antrum dan pylorus (Mahmudah, 2018). Pada hasil pemeriksaan biopsi pasien

sakit perut berulang yang terdiri dari sampel 1 antrum 1 corpus dengan bacaan mukosa intak sebagian erosi, lamina ororia sembab, infiltrasi sel sel radang limfosit, histiosit, sel plasma, beberapa eosinofilik, tidak tampak mukosa atrofi, dan ditemukan kuman *H.pylori*. Dari uraian tersebut hanya dijelaskan bahwa pasien mengalami gastritis kronis, duodenitis kronis, *H.pylori* positif tanpa disebutkan tipe dari *H.pylori*-nya. Pada penelitian sebelumnya dari gambaran histopatologi yang ada didapatkan bahwa anak dengan positif *H.pylori* paling banyak mempunyai gambaran ulcer atau hasil esophagogastroduodenitis kronis (Susanto et.al, 2007). Dari hail tersebut didapatkan 7 dari 8 anak mengalami *H.pylori* positif. Sedangkan untuk mengonfirmasi gastritis kronis pada pasien sakit perut berulang biasanya dilakukan pemeriksaan penunjang lainnya yaitu pemeriksaan endoscopy.

Pasien yang tidak melakukan pemeriksaan endoscopy kemungkinan melakukan pemeriksaan penunjang lain, sudah sembuh atau data pemeriksaannya tidak dicantumkan dalam rekam medis yang diteliti. Dari 13 pasien dengan hasil sakit perut berulang merupakan pasien dengan etiologi gastritis kronis, atau gastroduodenitis kronis. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasien dengan infeksi *H.pylori* menduduki posisi lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gastroduodenitis kronik, dengan gambaran pemeriksaan endoscopy berupa lambung hiperemia dan terdapat ulcus, tetapi banyak juga pasien yang mendapat hasil pemeriksaan endoscopy normal sehingga diperlukan juga pemeriksaan histopatologi untuk saling melengkapi pada pasien dengan sakit perut berulang atau khususnya sakit lambung berulang (Susanto et.al, 2007). Pada penelitian ini didapatkan hasil yang sama yaitu 3 pasien yang positif infeksi *H.pylori* sedangkan 36 pasien dengan gastroduodenitis kronis, tetapi ada perbedaan rentang usia yaitu pada penelitian sebelumnya hanya pada rentang usia 8-15 tahun. Sedangkan untuk gambaran pemeriksaan endoscopy sendiri tidak disebutkan secara rinci pada lembar rekam medik pasien.

Pada pemeriksaan CT abdomen terdapat pasien dengan post operasi appendicitis kronis yang menjadi etiologi sakit perut berulang organik surgical. Perkembangan penyakit appendicitis kronis terkesan lambat dan kurang komunikatifnya anak untuk mengetahui dimana letak sakit perut yang sebenarnya yang bisa membawa pasien ke tindak pembedahan (Thomas et.al.,2016).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Etiologi sakit perut berulang pasien anak di RSUD Dr Soetomo periode 2015-2019 adalah gastroduodenitis kronis khususnya infeksi *Helicobacter pylori* untuk etiologi organik non surgical, etiologi organik surgical didapatkan post operasi appendicitis kronis, serta tidak ditemukan adanya etiologi non organik. Red flag sign and symptom terbanyak berupa nyeri perut yang tidak dijelaskan secara spesifik sebagai nyeri perut yang tidak terlokalisir dan jauh dari umbilical serta mual.

Saran

Peneliti sebaiknya untuk penelitian selanjutnya mengenai etiologi sakit perut berulang pada pasien anak bisa mendapatkan data tidak hanya dari 1 rumah sakit, hal itu bertujuan agar data yang didapatkan lebih bervariasi dan bisa menjadi perbandingan antara 1 rumah sakit dan rumah sakit lainnya. Adapun, kekurangan dari penelitian ini adalah ketidaksesuaian dari nomor ICD yang digunakan, untuk diagnosis sakit perut berulang/recurrent abdominal pain seharusnya menggunakan ICD R10.9 tetapi di RSUD Dr. Soetomo dikelompokkan kepada R10.

DAFTAR PUSTAKA

- Campo, J. V., Bridge, J., Ehmann, M., Altman, S., Lucas, A., Birmaher, B., Lorenzo, C. D., Iyengar, S., Brent, D. A. 2004. 'Recurrent Abdominal Pain, Anxiety, and Depression in Primary Care', *Pediatrics*; 113(4), pp. 817-824.
- Devanarayana, N. M., Rajindrajith, S. and Benninga, M. A. .2016. 'Abdominal migraine in children: association between gastric motility parameters and clinical characteristics.', *BMC gastroenterology*; 16, p. 26.
- Elfira, Vanda, Prasetyo, Dwi, DLH, Dzulfikar, Rusmil, Kusnandi. 2019. 'Perbedaan Status Gizi dan Perawakan Pendek pada Anak Sakit Perut Berulang dengan *Helicobacter Pylori* Positif dan Negatif', *Sari Pediatri. Paediatrica Indonesiana - Indonesian Pediatric Society*; 20(5), p. 303.
- Korterink JJ, Diederik K, Benninga MA, Tabbers MM. 2015. Epidemiology of Pediatric Functional Abdominal Pain Disorders: A Meta Analysis. *PLoS ONE* 10(5);e0126982 [serial online]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4439136/#:~:text=Worldwide%20pooled%20prevalence%20for%20functional,from%201.6%25%20to%2041.2%25>. Accessed August 25, 2020.
- Langshaw, A. H., Rosen, J. M., Pensabene, L., Borrelli, O., Salvatore, S., Thapar, N., Concolino, D., Saps, M. et al. .2018. 'Overlap between functional abdominal pain disorders and organic diseases in children', *Revista de Gastroenterologia de Mexico. Asociación Mexicana de Gastroenterología*;83(3), pp. 268-274.
- Mahmudah, Siti. 2018. Asuhan Keperawatan Pada Ny. S Dan Ny. M Gastritis Dengan Masalah Keperawatan Nyeri Akut di Ruang Melati RSUD Dr. Haryoto Lumajang Tahun 2018. Digital Repository Universitas Jember [serial online]. Available from: <http://repository.unej.ac.id/handle/123456789/87509>. Accessed August 25, 2020.
- Megawati, A., & Nosi, H. .2014. Beberapa Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Gastritis Pada Pasien Yang Di Rawat Di RSUD Labuang Baji Makassar. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Diagnosis*;4(6), pp709-715.
- Motamed, Farzaneh, Mohsenipour, Reihaneh, Seifirad, Soroush, Yusefi, Azizolah, Farahmand, Fatemeh, Khodadad, Ahmad, Falahi, Gholamhosein, Najafi, Mehri. 2012. 'Red flags of organic recurrent abdominal pain in children: Study on 100 subjects', *Iranian Journal of Pediatrics*, 22(4), pp. 457-462.
- Plunkett, A. and Beattie, R. M. .2005. 'Recurrent Abdominal Pain in Child', *JR Soc Med* 2005;98, pp101-106.
- Quak, S. H. .2015. 'Recurrent abdominal pain in children: A clinical approach', *Singapore Medical Journal*, 56(3), pp. 125-128.
- Susanto, F. M., Hegar, B. and Firmansyah, A. 2007. 'Upper Gastrointestinal Endoscopy and Histopathology Appearance in Indonesian Children with Recurrent Epigastric Pain'. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*;3, pp. 1-6.
- Thomas, G. A., Lahunduitan, I., & Tangkilisan, A. 2016. Angka Kejadian Apendisitis Di Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Oktober 2012 - September 2015. *E-CliniC*,4(1).

PENGARUH USIA WANITA DAN LAMA KAWIN TERHADAP KEBERHASILAN PROGRAM FERTILISASI IN VITRO

Gerald Sebastian Davis¹, Sri Ratna Dwiningsih², R. Haryanto Aswin³

¹ Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya,

² Departemen/SMFObstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya,

³ Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

ABSTRACT: Background: Trend of delaying marriage in society increasing the incidence of infertility. IVF becoming the answer for who those seeking an infertility therapy because this method becomes more effective from year to year. Women's age and marriage duration are considered as main prognostic factors that determine the success of IVF because they are closely related to time. **Objective:** To know influence of women's age and marriage duration towards the success of the IVF program, also assessing the relevance of time-based prognosis in assessing early infertility. **Methods:** This study uses an observational analytic study with a cross-sectional design using medical records to obtain women's age & marriage duration as independent variables and beta-hCG levels combined with progesterone levels as a dependent variable, then analyzed both univariate & bivariate. beta-hCG combined with progesterone levels used as the determinant for biochemical pregnancy that indicates the success of IVF program. **Result:** There was a correlation between women's age with pregnancy success ($p=0,024$) as well as marriage duration and pregnancy success ($p=0,000$) in IVF program participants. Majority of the participant is in the 30-34 years group and has ≥ 5 years marriage duration. Women's age mean is $33,81\pm 4,80$ years and marriage duration mean is $7,18\pm 3,89$ years. The success rate of the IVF program at this clinic is 38,0%. **Conclusion:** These findings confirm that women's age and marriage duration affect pregnancy success in the IVF program and both factors are still relevant in assessing early infertility.

Keywords: Women, Age, Marriage, Duration, IVF

ABSTRAK: Latar belakang: Tren menunda perkawinan dalam masyarakat meningkatkan insidens infertilitas. FIV menjadi jawaban bagi mereka yang mencari terapi infertilitas karena efektivitasnya yang terus meningkat dari waktu ke waktu. Usia wanita dan lama kawin dianggap menjadi faktor prognostik utama yang menentukan keberhasilan FIV karena keduanya sangat berhubungan dengan waktu. **Tujuan:** Untuk mengetahui pengaruh usia wanita dan lama kawin terhadap keberhasilan program FIV, serta menilai relevansi prognosis berbasis waktu dalam menilai infertilitas dini. **Metode:** Penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang ini menggunakan rekam medis untuk mengetahui usai wanita & lama kawin sebagai variabel bebas dan kadar beta-hCG dengan kadar progesteron sebagai variabel terikat, kemudian dianalisis secara univariat & bivariat. Kadar beta-hCG dan kadar progesteron digunakan sebagai penentu kehamilan biokimia yang menunjukkan keberhasilan program FIV. **Hasil:** Ditemukan hubungan usia wanita dengan keberhasilan kehamilan ($p=0,024$) serta lama kawin dengan keberhasilan kehamilan ($p=0,000$) pada peserta program FIV. Mayoritas peserta berusia 30-34 tahun dan memiliki lama kawin ≥ 5 tahun. Rata-rata usia wanita adalah $33,81\pm 4,80$ tahun dan rata-rata lama kawin $7,18\pm 3,89$ tahun. Tingkat keberhasilan program FIV adalah 38,0%. **Simpulan:** Temuan ini menegaskan bahwa usia wanita dan lama kawin mempengaruhi keberhasilan kehamilan dalam program FIV dan kedua faktor tersebut masih relevan untuk digunakan dalam penilaian infertilitas dini.

Kata kunci: Usia, Wanita, Lama, Kawin, FIV

Korespondensi: Gerald Sebastian Davis, Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, Telepon: 082210110777, E-mail: geraldsebastianadavis@gmail.com.

PENDAHULUAN

Dewasa ini, masyarakat, khususnya kaum wanita memiliki paradigma baru yang menunda waktu kawin dengan alasan mengutamakan berbagai kepentingan seperti karier, kebutuhan finansial, dan pendidikan. Pandangan tersebut berdampak pada peningkatan kejadian infertilitas (Hendarto, 2014). Saat ini, infertilitas merupakan isu kesehatan masyarakat global. Satu dari setiap empat pasangan di negara-negara berkembang mengalami infertilitas (Who.int, n.d.). Kejadian infertilitas menyebabkan semakin banyaknya pasangan yang ingin menggunakan program Fertilisasi In Vitro (FIV) sebagai salah satu pilihan terapi infertilitas.

Fertilisasi In Vitro (FIV) hadir menjadi jawaban di tengah banyaknya masalah infertilitas karena metode ini dari tahun ke tahun mengalami peningkatan efektifitas sebagai terapi infertilitas. Semakin banyak jumlah siklus yang dilakukan juga berpengaruh pada semakin tingginya keberhasilan memperoleh kelahiran hidup (Stewart et al.,

2011). FIV merupakan salah satu prosedur Teknologi Reproduksi Berbantu (TRB) yang melibatkan fertilisasi ekstrakorporeal (Zegers-Hochschild et al., 2009). Dalam FIV, sperma digabungkan dengan sel telur di laboratorium, kemudian embrio dipindahkan ke dalam rahim. Tujuan utama terapi FIV adalah mendapatkan sejumlah oosit matur siap fertilisasi, menghasilkan kehamilan tunggal yang sehat, dan mendapatkan kelebihan embrio berkualitas untuk simpan beku (Hendarto, 2014). Kemajuan teknologi FIV memungkinkan terjadinya pembuahan pada pasangan dengan kondisi yang sebelumnya dianggap tidak bisa diperbaiki (infertil).

Usia dan lama kawin ditengarai menjadi faktor prognostik utama yang menentukan keberhasilan FIV. Kedua faktor tersebut menjadi penting karena sangat berkaitan dengan waktu. Semakin bertambahnya usia wanita dan semakin panjang durasi lama kawin berkontribusi terhadap semakin tingginya kejadian infertilitas, begitupun sebaliknya. Wanita mengalami penurunan kesuburan secara bertahap, terutama setelah

35 tahun, terkait dengan penurunan kualitas dan kuantitas oosit. Peningkatan usia wanita seiring dengan lama kawin yang lebih lama, yang pada akhirnya memengaruhi ketidaksuburan. (Maheshwari, Hamilton dan Bhattacharya, 2008; van Loendersloot et al., 2010). Dalam penanganan infertilitas, waktu merupakan hal yang penting tetapi rumit untuk dijabarkan, mengingat setiap orang memiliki fertilitas yang berbeda. Model prognostik berbasis waktu dapat membantu mengoptimalkan peluang keberhasilan tanpa mengarahkan pasien kepada perawatan yang sebenarnya tidak diperlukan. Perlu diingat, penggunaan prognosis bukan untuk menyamaratakan status kesuburan pasien, melainkan sebagai alat bantu untuk mengambil keputusan dalam pemilihan terapi (Albertini et al., 2017).

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah usia wanita dan lama kawin berpengaruh terhadap keberhasilan FIV, serta bagaimana gambaran usia wanita, lama kawin, dan keberhasilan FIV.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh usia dan lama kawin terhadap keberhasilan program FIV di Klinik Fertilitas Graha Amerta, serta mencoba menjawab relevansi prognosis berbasis waktu dalam menilai infertilitas dini dengan merefleksikan pentingnya usia wanita dan lama kawin.

Manfaat penelitian ini adalah memberikan wawasan bagi pasangan menikah dan tenaga medis mengenai masalah infertilitas terkait waktu dan hubungannya dengan keberhasilan terapi FIV. Dengan penelitian ini, pasangan suami istri dapat merencanakan program FIV lebih awal karena FIV dianjurkan untuk pasangan yang lebih muda dan memiliki lama kawin yang lebih pendek untuk meningkatkan peluang keberhasilannya sebagai terapi. Selain itu, dokter memiliki dasar untuk memulai terapi FIV dengan data sederhana tetapi memiliki nilai klinis yang layak.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain potong lintang yang dilaksanakan di Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Izin etik untuk penelitian ini diperoleh dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya (No. 1310/KEPK/VII/2019).

Sampel diambil dengan menggunakan metode total sampling. Penelitian ini mengikutsertakan pasien

wanita berusia 20-45 tahun yang mengikuti program FIV pada populasi pasien wanita yang mengalami infertilitas di Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr. Soetomo Surabaya dari Januari 2018-Desember 2018. Penelitian ini menggunakan rekam medis untuk mendapatkan data tentang usia wanita, lama kawin, beta-hCG, dan progesteron. Usia wanita dan lama kawin dikelompokkan berdasarkan klasifikasi yang telah ditentukan. Keberhasilan FIV dalam penelitian ini ditentukan oleh kehamilan biokimia berdasarkan kadar beta-hCG dan progesteron. Pasien dinyatakan hamil jika memiliki kadar beta-hCG ≥ 25 mIU/mL atau kadar progesteron ≥ 80 nmol/L. Variabel terikat adalah kehamilan biokimia, sedangkan variabel bebasnya adalah usia wanita dan lama kawin pasien FIV.

Analisis univariat yang dilakukan dalam penelitian ini adalah statistik deskriptif untuk karakteristik umum masing-masing variabel. Uji Pearson Chi-Square juga dilakukan sebagai analisis bivariat untuk mengevaluasi pengaruh usia wanita terhadap keberhasilan kehamilan dan lama kawin terhadap keberhasilan kehamilan, dengan taraf signifikansi $\alpha=0,05$. Perangkat lunak statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah IBM® SPSS® Statistics Version 25.

HASIL

Pasangan yang terdaftar sebagai peserta program FIV di Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr. Soetomo tahun 2018 ini berjumlah 209 pasangan. Dari jumlah tersebut, 43 pasangan dieksklusikan: 26 pasangan memiliki data yang tidak lengkap, 16 pasangan yang siklusnya telah dibatalkan, dan 1 pasangan tidak memenuhi kriteria usia karena pasien berusia 46 tahun. Jadi total pasangan yang masuk kriteria inklusi sebanyak 166 orang.

Karakteristik umum dari variabel-variabel tersebut dijelaskan dalam Tabel 1. Rata-rata usia wanita adalah $33,81 \pm 4,8$ tahun, dan rata-rata lama kawin adalah $7,18 \pm 3,89$ tahun. Dari seluruh partisipan, 38,0% berhasil hamil, sedangkan 62,0% lainnya tidak, sehingga angka keberhasilan program FIV berdasarkan kehamilan biokimia yang terjadi di Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr. Soetomo adalah 38,0%.

Tabel 2 menunjukkan hubungan usia wanita dengan keberhasilan FIV ($p=0,024$), serta lama kawin dan keberhasilan FIV ($p=0,000$). Hasil uji Pearson Chi-Square

Tabel 1. Karakteristik umum usia wanita, lama kawin, dan kehamilan biokimia (keberhasilan FIV).

Variabel	n (%)	Rata-rata \pm SD (Nilai Rentang)
Usia wanita (tahun)		33,81 \pm 4,82 (24-45)
20-24	4 (2,4%)	
25-29	28 (16,9%)	
30-34	63 (38,0%)	
35-39	51 (30,7%)	
40-45	20 (12,0%)	
Lama kawin (tahun)		7,18 \pm 3,89 (1-20)
1-2	15 (9,0%)	
3-4	29 (17,5%)	
≥ 5	122 (73,5%)	
Kehamilan biokimia		
Hamil	63 (38,0%)	
Tidak Hamil	103 (62,0%)	

Tabel 2. Korelasi antara usia wanita dengan kehamilan biokimia dan lama kawin dengan kehamilan biokimia.

Variabel	Kehamilan biokimia (Kesuksesan FIV)			Nilai P*
	Hamil n (%)	Tidak Hamil n (%)	Total n (%)	
Usia wanita (tahun)				
20-24	1 (25,0%)	3 (75,0%)	4 (100%)	0,024
25-29	13 (46,4%)	15 (53,6%)	28 (100%)	
30-34	27 (42,9%)	36 (57,1%)	63 (100%)	
35-39	21 (41,2%)	30 (58,8%)	51 (100%)	
40-45	1 (5,0%)	19 (95,0%)	20 (100%)	
Lama kawin (tahun)				
1-2	3 (20,0%)	12 (80,0%)	15 (100%)	0,000
3-4	20 (69,0%)	9 (31,0%)	29 (100%)	
≥ 5	40 (32,8%)	82 (67,2%)	122 (100%)	

*Uji Pearson Chi-Square

untuk kedua korelasi signifikan secara statistik ($p < \alpha$). Sebagian besar peserta program FIV berusia 30-34 tahun dan memiliki lama kawin ≥ 5 tahun.

PEMBAHASAN

Pada penelitian kami pasangan peserta program FIV paling banyak terdapat pada kelompok usia 30-34 tahun dengan persentase 38,0% (Tabel 1). Hal ini sesuai dengan laporan Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Amerika Serikat maupun Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) di Inggris yang menyatakan bahwa kelompok terbesar wanita yang mengikuti program FIV adalah usia di bawah 35 tahun. (HFEA, 2018; CDC, 2019). Jika data dalam penelitian kami menggunakan nilai ambang dalam laporan HFEA maupun CDC, maka akan didapatkan sebagian besar (57,3%) peserta program FIV berusia di bawah 35 tahun. Tidak hanya di negara-negara Barat, sebuah penelitian di Singapura juga menyatakan mayoritas peserta FIV berada pada kelompok usia 30-35 tahun (Tan et al., 2014). Pasangan peserta program FIV pada penelitian memiliki rata-rata usia $33,81 \pm 4,8$ tahun (Tabel 1), terpaut cukup jauh dengan rata-rata usia menikah pada wanita di Indonesia yang menunjukkan angka 22,3 tahun (Ritonga, 2015). Penelitian di Asia Tenggara lainnya menunjukkan hal serupa terkait perbedaan antara rata-rata usia peserta program FIV dengan rata-rata usia menikah pada wanita di negaranya. Penelitian di Vietnam menyatakan usia wanita 32 ± 4 tahun dengan rata-rata usia menikah pada wanita 22,8 tahun (Thanh Binh, 2012; Vuong et al., 2018). Data deskriptif di Malaysia menunjukkan rata-rata usia wanita $33,9 \pm 3,6$ tahun dengan rentang usia menikah 25-29 tahun (Chan et al., 2018; Dasm.gov.my, 2019). Sebagai perbandingan dari negara barat, rata-rata usia wanita yang mengikuti program FIV di Inggris adalah 35,5 tahun, sama dengan rata-rata usia menikahnya. (HFEA, 2018; Ons.gov.uk, 2019). Angka ini dapat menjadi contoh ideal yang menunjukkan bahwa rata-rata pasangan yang terindikasi infertil secara langsung mencari terapi infertilitas untuk memperbesar peluang kehamilan. Kesamaan temuan pada negara-negara Asia Tenggara membuktikan aspek sosiokultural masih memiliki peran yang cukup signifikan dalam usaha mencari terapi infertilitas. Di samping itu, temuan ini dapat menggambarkan pemahaman masyarakat tentang infertilitas berbasis waktu.

Usia wanita memiliki hubungan dengan keberhasilan kehamilan karena tingkat kehamilan akan menurun seiring dengan bertambahnya usia ($p=0,024$) (Tabel 2). Hal ini sesuai dengan penelitian Soebijanto (2009) di berbagai pusat FIV di Indonesia yang menyatakan bahwa pada kelompok usia < 35 tahun, tingkat kehamilan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok usia 35-40 tahun dan kelompok usia > 40 tahun. Penelitian serupa yang dilakukan oleh Yan et al. (2012) menyatakan bahwa pasien wanita yang berusia antara 20-30 tahun memiliki hasil FIV terbaik, sedangkan pasien yang berusia di atas 40 tahun memiliki hasil FIV yang sangat buruk dengan tingkat keguguran yang tinggi. Temuan kami menunjukkan bahwa angka keberhasilan kehamilan terbesar terdapat pada kelompok usia wanita 24-29 tahun (Tabel 1). Kelompok ini memang berada pada semua stratifikasi penelitian-penelitian yang dipaparkan tetapi bukan merupakan kelompok termuda yang seharusnya menunjukkan keberhasilan kehamilan tertinggi. Ketidaksihinggaan ini dapat disebabkan oleh peserta pada kelompok usia 20-24 tahun yang secara jumlah terlalu sedikit, sehingga gambaran peserta yang masuk dalam kelompok ini secara statistik tidak dapat menggambarkan keadaan populasi. Setidaknya ada 3 hal yang mendasari kaitan usia sebagai faktor tunggal yang menentukan keberhasilan prosedur TRB dengan kesuburan yaitu cadangan sel telur, angka mutasi sel telur, serta kepekaan ovarium terhadap rangsangan gonadotropin (Samsulhadi, 2007).

Pasangan peserta program FIV memiliki rata-rata lama kawin $7,18 \pm 3,89$ tahun (Tabel 1). Sebagai perbandingan, data lama kawin pada negara-negara Asia Tenggara menunjukkan nilai yang lebih rendah. Penelitian di Vietnam dan Malaysia menunjukkan angka 58 ± 41 bulan (kira-kira 4,7 tahun), dan $6,1 \pm 3,4$ tahun (Chan et al., 2018; Vuong et al., 2018). Negara-negara barat menunjukkan angka yang lebih rendah lagi. Pada populasi penelitian Hennelly et al. (2000), peserta yang mengikuti prosedur FIV paling banyak memiliki lama kawin kurang dari 5 tahun. Penelitian Baker et al. (2010) menyatakan bahwa rata-rata lama kawin di Amerika Serikat adalah 3,1 tahun sedangkan di Eropa 4,0 tahun. Data di negara-negara Barat menunjukkan rata-rata lama kawin yang lebih rendah dibandingkan negara-negara di Asia. Artinya, jika rata-rata semakin mendekati 1 tahun, semakin dini pula pasangan mencari terapi infertilitas. Hal ini tentu akan memperbesar peluang keberhasilan terapi infertilitas.

Namun, perlu diingat bahwa lama kawin tidak bisa dipisahkan dari usia wanita. Peluang kehamilan akan tetap rendah jika pasien wanita datang dengan usia >35 tahun walaupun memiliki lama kawin 1 tahun. Di samping. Selain aspek sosiokultural dan persepsi masyarakat, keterbatasan fasilitas kesehatan yang melayani terapi infertilitas dapat menyebabkan lambatnya masyarakat di negara berkembang mendapatkan penanganan infertilitas.

Lama kawin memiliki hubungan dengan keberhasilan kehamilan ($p=0,000$) (Tabel 2). Penelitian yang dilakukan oleh Hinting et al. (2001) yang menyatakan bahwa angka kehamilan menurun selaras dengan semakin lamanya infertilitas. Penelitian lain yang dilakukan oleh Nelson dan Lawlor (2011) juga menunjukkan bahwa peluang keberhasilan kelahiran hidup menurun dengan bertambahnya durasi infertilitas, baik pada siklus pertama, kedua, maupun ketiga. Penelitian dengan menggunakan parameter lama kawin yang sama dengan Nelson dan Lawlor (2011) juga menyatakan bahwa tingkat kelahiran berdasarkan usia wanita menurun seiring dengan semakin lamanya durasi lama kawin. Pengaruh lama kawin terlihat pada setiap langkah prosedur FIV kecuali pada prediksi fertilisasi setelah inseminasi atau injeksi embrio (Bhattacharya, Maheshwari dan Mollison, 2013). Jika merujuk pada penelitian-penelitian yang telah dipaparkan, keberhasilan kehamilan terbesar terdapat pada kelompok usia termuda. Lebih jelas lagi, penelitian yang dilakukan oleh von Wolff et al. (2019) dengan menggunakan parameter lama kawin yang sama dengan penelitian kami menunjukkan kelompok lama kawin terbesar adalah 1-2 tahun. Namun, data penelitian kami menunjukkan bahwa keberhasilan kehamilan terbesar terdapat pada kelompok lama kawin 3-4 tahun (Tabel 1). Hal ini dapat terjadi karena 7 dari 15 peserta (47%) pada kelompok ini memiliki kesuburan yang rendah (usia >35 tahun).

Pada penelitian kami, angka keberhasilan program FIV di Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr. Soetomo adalah 38,0% dengan merujuk pada parameter yang ditentukan (Tabel 1). Jika dibandingkan dengan laporan TRB dunia yang diterbitkan oleh International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART), angka capaian keberhasilan kehamilan pada penelitian kami (38,0%) hampir sama dengan tingkat kehamilan per aspirasi di Indonesia pada siklus yang menggunakan embrio segar (38,4%). Tingkat kehamilan di Indonesia Indonesia lebih tinggi dibandingkan dengan negara lain di Asia (17,4%) maupun kawasan lain seperti Eropa (28,3%), Amerika Latin (33,3%), dan Timur Tengah (35,3%). Namun, tingkat kehamilan Indonesia masih lebih rendah daripada Amerika Serikat (41,4%) dan kawasan Amerika Utara (40,2%) (Adamson et al., 2018). Data keberhasilan kehamilan dapat menggambarkan penggunaan parameter hormonal masih relevan jika disandingkan dengan parameter kehamilan klinis yang digunakan dalam laporan ICMART.

Penelitian kami menggunakan parameter hormonal untuk menentukan kehamilan biokimia, yaitu hormon beta-hCG dan hormon progesteron. Parameter kedua hormon ini digunakan oleh Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan nilai ambang 25 mIU/mL untuk hormon beta-hCG dan 80 nmol/L untuk hormon progesteron. De Neubourg et al. (2004) dan Lenton et al. (1991) menggunakan hormon

beta-hCG dengan parameter yang berbeda dengan penelitian ini. Masing-masing pusat perawatan infertilitas memiliki protokol yang berbeda-beda. Di Klinik Fertilitas Graha Amerta, pemeriksaan hormon progesteron dilakukan juga untuk menunjang nilai beta-hCG berdasarkan mekanisme beta-hCG yang memberi sinyal ke korpus luteum untuk terus memproduksi hormon progesteron. Jika beta-hCG dan progesteron melebihi nilai ambang tertentu, embrio telah menempel pada dinding rahim (Fritz dan Speroff, 2011).

Penggunaan parameter hormonal dalam penelitian kami memiliki kelebihan pada kemudahan mendapatkan hasil karena hasil tes yang keluar dalam waktu singkat, seperti pemeriksaan darah pada umumnya. Di sisi lain, penggunaan parameter ini mungkin kurang akurat jika digunakan dalam memprediksi kehamilan hidup pasca prosedur FIV karena tidak semua hasil pemeriksaan hormonal yang positif bisa membuahkan kelahiran hidup. Dalam beberapa kasus, respon hormonal dapat semakin menurun sehingga terjadi keguguran. Ini terjadi karena parameter hormonal tidak dapat benar-benar secara nyata melihat kehamilan seperti saat melakukan ultrasonografi.

Pada penelitian ini, kami melakukan eksklusi sebanyak 16 peserta (7,7%) dari jumlah peserta program FIV yang diteliti karena siklus yang dibatalkan. Pembatalan prosedur FIV terutama terjadi karena respon ovarium yang rendah. Respons rendah ditandai oleh produksi oosit yang kurang dari 3-4 setelah hiperstimulasi ovarium terkontrol, kadar estradiol yang rendah pada hari pemberian hCG, dan kadar FSH serum yang tinggi pada siklus hari ke-2 (Baka et al., 2006).

Usia wanita dan lama kawin merupakan salah satu komponen yang dinilai dalam Sistem Rujukan Infertilitas. Sistem yang dibuat oleh Samsulhadi (2007) penting sebagai penapisan awal bagi tenaga kesehatan pada semua lini, khususnya pada lini terdepan. Sistem rujukan seperti ini diperlukan di tengah keterbatasan SDM dan teknologi yang terkait dengan infertilitas, serta keadaan sosial ekonomi maupun budaya yang beragam di Indonesia. Dengan adanya sistem ini, tenaga kesehatan dapat menggolongkan pasangan infertil berdasarkan derajatnya, baik ringan, sedang, maupun berat secara mudah, cepat, dan murah, karena sebagian besar hanya membutuhkan anamnesis (Samsulhadi, 2007). Derajat infertilitas secara lebih lanjut akan membuat pilihan terapi menjadi lebih sesuai dan efektif. Usia wanita dan lama kawin terbukti memiliki kesesuaian dengan penurunan kesuburan, sesuai dengan ulasan yang termuat dalam sistem tersebut. Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa usia wanita dan lama kawin sebagai komponen Sistem Rujukan Infertilitas masih relevan dalam menilai fertilitas berdasarkan faktor resiko. Hal ini pun dapat menjadi dasar penggunaan sistem ini secara luas, khususnya di daerah masih sulit mengakses terapi infertilitas.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Usia wanita dan lama kawin mempengaruhi keberhasilan program FIV. Prognosis berbasis waktu yang tercermin pada usia wanita dan lama kawin masih relevan untuk menilai infertilitas dini karena keberhasilan kehamilan biokimia dapat disandingkan dengan kehamilan klinis. Secara umum, rata-rata usia wanita

adalah 33,81±4,8 tahun dengan kelompok terbesar 30-34 tahun, rata-rata lama kawin adalah 7,18±3,89 tahun dengan kelompok terbesar ≥ 5 tahun, dan angka keberhasilan program FIV adalah 38,0%.

Saran

Penelitian ini diharapkan dapat menambah khazanah petugas medis maupun masyarakat mengenai pentingnya infertilitas berbasis waktu serta FIV sebagai terapi infertilitas. Pasangan suami istri yang terindikasi memiliki masalah infertilitas sebaiknya dapat merencanakan program FIV lebih dini. Masalah infertilitas beserta penanganannya harus dilihat tidak hanya dari perspektif medis melainkan juga dari perspektif gaya hidup dan kebudayaan pada masyarakat yang berpengaruh pada kejadian infertilitas. Dokter di klinik fertilitas sebaiknya menulis data rekam medis lebih lengkap agar data yang ada dapat lebih menggambarkan keadaan klinik yang sesungguhnya. Sistem rujukan infertilitas sebaiknya digunakan secara luas sebagai penapisan awal bagi pasangan infertil agar penanganan infertilitas dapat dilakukan sedini mungkin sesuai dengan derajat keparahan dan tingkatan pelayanan kesehatan yang tersedia.

DAFTAR PUSTAKA

- Adamson, G. et al. 2018. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril.* 110(6): pp.1067-1080.
- Albertini, D. et al. 2017. A prognosis-based approach to infertility: understanding the role of time. *Hum Reprod.* 32(8): pp.1556-1559.
- Baka, S. et al. 2006. Poor Responders in IVF: Cancellation of a First Cycle Is Not Predictive of a Subsequent Failure. *Ann NY Acad Sci.* 1092(1): pp.418-425.
- Baker, V. et al. 2010. Factors affecting success rates in two concurrent clinical IVF trials: an examination of potential explanations for the difference in pregnancy rates between the United States and Europe. *Fertil Steril.* 94(4): pp.1287-1291.
- Bhattacharya, S., Maheshwari, A. dan Mollison, J. 2013. Factors Associated with Failed Treatment: an Analysis of 121,744 Women Embarking on Their First IVF Cycles. *PLoS ONE.* 8(12): p.e82249.
- CDC. 2019. 2017 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. [Online] Available at: <ftp://ftp.cdc.gov/pub/Publications/art/ART-2017-Clinic-Report-Full.pdf> [Accessed 27 April 2020].
- Chan, J. et al. 2018. The impact of endometrial thickness (EMT) on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration on pregnancy outcomes: a 5-year retrospective cohort analysis in Malaysia. *Fertil Res Pract.* 4(1).
- De Neubourg, D. et al. 2004. Single top quality embryo transfer as a model for prediction of early pregnancy outcome. *Hum Reprod.* 19(6): pp.1476-1479.
- Dosm.gov.my. 2019. Marriage And Divorce Statistics, Malaysia, 2019. [Online] Available at: https://www.dosm.gov.my/v1/index.php?r=column/cthemByCat&cat=453&bul_id=d1BZVzBZYXVwOTBPdXhGVEJTQWl4dz09&menu_id=L0pheU43NWJwRWVSZkIwZq4TIhUUT09 [Accessed 26 May 2020]
- Fritz, M. dan Speroff, L. 2011. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Hendarto, H. 2014. Peran Usia dan Lama Infertilitas Terhadap Jumlah Oosit yang Didapat pada Program Fertilisasi In Vitro. *Jurnal Ners.* Vol. 9 No. 2 Oktober 2014: 183–186.
- Hennelly, B. et al. 2000. Spontaneous conception after a successful attempt at in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 73(4): pp.774-778.
- HFEA. 2018. Fertility treatment 2014–2016 Trends and figures. [Online] Available at: <https://www.hfea.gov.uk/media/2563/hfea-fertility-trends-and-figures-2017-v2.pdf> [Accessed 27 April 2020].
- Hinting, A. et al. 2001. Pregnancy Rate after assisted Reproductive Technology vs Conventional Treatment in Male Infertility. *REPROTECH.* vol. 1: pp. 7-13.
- Lenton, E. et al. 1991. Normal and abnormal implantation in spontaneous in-vivo and in-vitro human pregnancies. *Reproduction.* 92(2): pp.555-565.
- Maheshwari, A., Hamilton, M. dan Bhattacharya, S. 2008. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. *Hum Reprod.* 23(3): pp.538-542.
- Nelson, S. dan Lawlor, D. 2011. Predicting Live Birth, Preterm Delivery, and Low Birth Weight in Infants Born from In Vitro Fertilisation: A Prospective Study of 144,018 Treatment Cycles. *PLoS Medicine.* 8(1): p.e1000386.
- Ons.gov.uk. 2019. Marriages In England And Wales: 2016. [Online] Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/marriagecohabitationandcivilpartnerships/bulletins/marriageinenglandandwalesprovisional/2016#the-average-age-at-marriage-continued-to-rise> [Accessed 27 April 2020]
- Ritonga, R. 2015. Data Statistik tentang Perkawinan di Indonesia, Lokakarya Perkawinan Anak, Moralitas, Seksual, dan Politik Desentralisasi di Indonesia. Jakarta: 9 Juni.
- Samsulhadi. 2007. Sistem Rujukan Kasus Infertilitas (Berdasarkan Faktor Risiko). *Maj Obs Gin.* 31(1): pp. 49-57.
- Soebijanto, S. 2009. Prediction of pregnancy success rate through in vitro fertilization based on maternal age. *Med J Indones.* 18(4): pp. 244-8.
- Stewart, L. et al. 2011. How effective is in vitro fertilization, and how can it be improved?. *Fertil Steril.* 95(5): pp.1677-1683.
- Tan, T. et al. 2014. Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. *Singapore Med J.* 55(6).
- Thanh Binh, Nguyen. 2012. Age at First Marriage in Recent Years Vietnam. *Mediterr J Soc Sci.* 3(1).
- van Loendersloot, L. et al. 2010. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 16(6): pp.577-589.
- von Wolff, M. et al. 2019. Only women's age and the duration of infertility are the prognostic factors for the success rate of natural cycle IVF. *Arch Gynecol Obstet.* 299(3): pp.883-889.
- Vuong, L. et al. 2018. IVF Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries. *N Engl J Med.* 378(2): pp.137-147.
- Who.int. (n.d.). WHO | Global prevalence of infertility, infecundity and childlessness. [Online] Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/burden/en/> [Accessed 14 April 2020]
- Yan, J. et al. 2012. Effect of maternal age on the outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *Sci China Life Sci.* 55(8): pp.694-698.
- Zegers-Hochschild, F. et al. 2009. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009*. *Fertil Steril.* 92(5): pp.1520-1524.

PENGARUH KONSENTRASI SUBINHIBITORIK CEFTRIAXONE TERHADAP PEMBENTUKAN BIOFILM ENTEROCOCCUS FAECALIS

Rahmi Dianty^{1,2}, Lindawati Alimsardjono^{1,2}, Eddy Bagus Wasito^{1,2}

¹Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

²Departemen/SMF Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRACT: Background: *Enterococcus faecalis* is a pathogenic bacterium that has become a serious problem. Antibiotics used as therapy often experience inhibition of penetration to the site of infection. Sub-inhibitory concentrations antibiotic can induce biofilm formation. **Objective:** To prove the effect of subinhibitory concentrations of ceftriaxone on the biofilm formation of clinical isolates, biofilm forming *E. faecalis*. **Methods:** This study is an experimental study with a sample of 7 clinical isolates of *E. faecalis* from the clinical microbiology laboratory Soetomo Hospital. Then, optical density biofilm *E. faecalis* was observed exposed to various sub-inhibitory concentrations ($\frac{1}{2}$ MIC, $\frac{1}{4}$ MIC and $\frac{1}{8}$ MIC) of ceftriaxone. Measurement of the capability biofilm formation of the bacteria used the Microtiter Plate Assay. **Results:** The test results with Two-way repeated ANOVA ceftriaxone showed that there was a significant difference with a p value of 0.013 ($p < 0.05$) with an observed power of 0.915. Bonferroni Post Hoc Test was used to show that the sub-inhibitory dose of ceftriaxone induces biofilm formation in clinical isolates of biofilm forming *E. faecalis* at $\frac{1}{8}$ MIC concentration. **Conclusion:** The various subinhibitory concentrations of ceftriaxone have the ability to induce biofilm formation of clinical isolates of *E. faecalis* biofilm forming.

Keywords: Biofilm, *Enterococcus faecalis*, Ceftriaxone.

ABSTRAK: Latar belakang: *Enterococcus faecalis* merupakan bakteri patogen menjadi masalah serius. Antibiotik digunakan sebagai terapi sering mengalami hambatan penetrasi ke lokasi terjadinya infeksi. Konsentrasi subinhibitorik dapat menginduksi pembentukan biofilm. **Tujuan:** Membuktikan efek konsentrasi subinhibitorik ceftriaxone terhadap pembentukan biofilm isolat klinik biofilm forming *E. faecalis*. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan sampel penelitian berupa 7 isolat klinik *E. faecalis* dari laboratorium mikrobiologi klinik RSUD Dr Soetomo. Kemudian dilakukan pengamatan optical density biofilm *E. faecalis* yang terpapar berbagai konsentrasi subinhibitorik ($\frac{1}{2}$ MIC, $\frac{1}{4}$ MIC dan $\frac{1}{8}$ MIC) ceftriaxone. Pengukuran kemampuan pembentukan biofilm menggunakan metode Microtiter Plate Assay. **Hasil:** Hasil uji dengan two-way repeated ANOVA ceftriaxone menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai p sebesar 0.013 ($p < 0.05$) dengan observed power 0,915. Uji Bonferroni Post Hoc Test yang digunakan untuk menunjukkan dosis subinhibitorik ceftriaxone menginduksi pembentukan biofilm pada oleh isolat klinik biofilm forming *E. faecalis* pada konsentrasi $\frac{1}{8}$ MIC. **Simpulan:** Berbagai konsentrasi subinhibitorik ceftriaxone memiliki kemampuan menginduksi pembentukan biofilm isolat klinik biofilm forming *E. faecalis*.

Kata kunci: Biofilm, *Enterococcus faecalis*, Ceftriaxone.

Korespondensi: Rahmi Dianty, Clinical Microbiology Airlangga University, phone number: +6282153674232, email: rahmidianty@gmail.com No. Telp/WA: 087855974905, E-mail: daffa.razzak5@gmail.com

PENDAHULUAN

Enterococcus merupakan bakteri patogen yang terkait dengan penyebab health care-associated infection (HAIs) yang meliputi, infeksi saluran kemih, luka bakar, infeksi luka operasi, infeksi akibat pemasangan implant dan lain-lain. Sepsis dan endokarditis akibat infeksi *Enterococcus* sering menjadi masalah serius. Bakteri ini menjadi penyebab tersering kedua infeksi nosokomial di Eropa dan Amerika. (Beganovic et al., 2018; Gracia-Solache & Rice, 2019).

Antibiotik digunakan untuk mengeradikasi penyebab penyakit infeksi. Namun, resistensi antibiotik yang terjadi berdampak pada peningkatan biaya, resiko kegagalan pengobatan dan kematian (Gracia-Solache & Rice, 2019). Selain itu, antibiotik yang masuk dalam tubuh dan jaringan dibawah dosis terapi yang disebabkan oleh buruknya farmakokinetik obat, penggunaan obat yang aktivitasnya rendah dan compliance pasien mempersulit penanganan (Sinell et al., 2017; Ranieri et al., 2018).

Pembentukan biofilm menjadi hal yang mendasari terjadinya resistensi antibiotik (Dale et al.,

2017; Ko et al., 2017). *Enterococcus faecalis* adalah bakteri penghasil biofilm (Harten et al., 2017; Nguyen et al., 2019; Willett et al., 2019). Studi Ghaziasar et al (2019) mengungkapkan pembentukan biofilm dari isolat klinik lebih tinggi secara signifikan dibandingkan *Enterococcus* yang bersifat komensal dari orang sehat. Selain itu, *E. faecalis* menghasilkan biofilm lebih banyak dan lebih virulen daripada *E. faecium* (Beganovic et al., 2018; Gracia-Solache & Rice, 2019).

Konsentrasi subinhibitorik antibiotik sangat berperan dalam pembentukan biofilm (Schilcer et al., 2016; Zaborskyte et al., 2017; Yu et al., 2018). Antibiotik ampicilline, oxacillin, ceftriaxone, vancomycin, gentamicin dan fosfomycin pada konsentrasi subinhibitorik mampu menginduksi pembentukan biofilm pada *E. faecalis* (Kafil et al., 2015; Raineri et al., 2018).

Ceftriaxone sering digunakan sebagai terapi empiris penyakit infeksi di Rumah Sakit. Namun, efek ceftriaxone terhadap isolat klinik *E. faecalis* terhadap pembentukan biofilm belum diketahui. Sebanyak 68,3% *E. faecalis* yang diisolasi di RSUD Dr Soetomo tergolong dalam bakteri pembentuk biofilm (Noormanita, 2019).

Penelitian mengenai pengaruh konsentrasi subinhibitorik ceftriaxone dalam menginduksi pembentukan biofilm isolat klinik *E. faecalis* RSUD Dr Soetomo menjadi kebutuhan untuk diteliti.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental menggunakan isolat klinis *E. faecalis* yang dikumpulkan dari Unit Mikrobiologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Berdasarkan perhitungan dengan rumus Federer (4 kelompok uji yaitu, ≥ 6 isolat) jumlah sampel yang dibutuhkan sebanyak 7 isolat. Identifikasi bakteri *E. faecalis* diperoleh dari identifikasi menggunakan BD PhoenixTM Automated Microbiology System yang diambil secara acak dari specimen urin, darah, pus dan sputum.

Isolat klinis *E. faecalis* yang tersimpan di deep freezer (dalam cryotube media tryptic soy broth (TSB) + 15% gliserol) disubkultur pada media agar darah dan inkubasi suhu 35°C selama 24 jam. Penelitian ini dilakukan dengan metode Microplate titter assay (MPA). Antibiotik yang digunakan adalah ceftriaxone (MIC = 1µg/mL) dengan tiga variasi konsentrasi yaitu, 1/2 MIC, 1/4 MIC dan 1/8 MIC yang terdilusi dalam 180 µL media TSB + 1% glukosa kemudian dimasukkan ke dalam sumur dalam microtiter plate (An & Friedman, 2000; Yang et al., 2017; Yu et al., 2018). Setiap konsentrasi dilakukan replikasi sebanyak tiga kali. Selanjutnya, sebanyak 20 µL suspensi 0,5 McFarland bakteri dimasukkan ke microtiter plate pada semua kelompok uji. Setelah diinkubasi suhu 35°C selama 24 jam, isi plate dibuang dan dicuci dengan PBS, difiksasi dengan methanol dan diwarnai dengan kristal violet (0,1%). Kemudian pembentukan biofilmnya diamati melalui pengukuran optical density dengan ELISA Reader pada panjang gelombang 595 nm (Christensen et al., 1985; Lleo et al., 2007)

Selain itu, penelitian ini telah disetujui oleh Komite Etik Kesehatan RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

HASIL

Nilai rerata pengukuran optical density pembentukan biofilm *E. faecalis* pada konsentrasi subinhibitorik ceftriaxone dapat diamati pada tabel di bawah ini (Tabel 1).

Secara umum, pembentukan biofilm *E. faecalis* meningkat pada penurunan konsentrasi subinhibitorik ceftriaxone. Optical density tertinggi terjadi pada konsentrasi 1/8 MIC kecuali isolat Ef F.

Pengukuran OD pada empat kelompok uji memiliki sebaran data yang normal hasil uji Shapiro-Wilk menunjukkan nilai $p > 0,05$. Analisa multivariat, Wilks' Lambda menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai p sebesar 0.013 ($p < 0.05$).

Setelah itu, analisa hasil penelitian dilanjutkan dengan Bonferroni Post Hoc Test. Nilai p antar kelompok uji dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasarkan uji Post Hoc diperoleh hasil bahwa kelompok tanpa antibiotik dan 1/8 MIC memiliki perbedaan yang bermakna nilai $p = 0,030$ ($p < 0,05$). Begitu juga pada kelompok 1/2 MIC dan 1/8 MIC.

PEMBAHASAN

Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa konsentrasi penghambatan beberapa antibiotik dapat menginduksi pembentukan biofilm bakteri. Ketika bakteri terpapar konsentrasi subinhibitorik antibiotik, kerusakan sel dan stress menyebabkan sel lisis, mengeluarkan eDNA dan komponen sel yang berperan dalam pembentukan biofilm. Jumlah debris sel menambah komposisi pembentukan biofilm. Konsentrasi subinhibitorik menginduksi respons stress dari sel sehingga terjadi peningkatan produksi second messenger contohnya, cyclic-di-GMP atau ppGpp yang memodulasi ekspresi gen. Ini mengakibatkan peningkatan adhesin pada permukaan dan peningkatan matrix ekstraseluler (Ranieri et al., 2018).

Antibiotik yang mekanisme kerjanya di dinding sel (ampicilline, oxacilline, ceftriaxone dan fosfomycin)

Tabel 1. Rerata (SD) OD konsentrasi subinhibitorik ceftriaxone pada *E. faecalis*

Konsentrasi Ceftriaxone	Rerata (SD) OD						
	Ef A	Ef B	Ef C	Ef D	Ef E	Ef F	Ef G
1/2 MIC	2.455 (0.685)	3.067 (0.158)	3.006 (0.244)	0.879 (0.096)	2.889 (0,063)	1.315 (0.093)	2.166 (0.223)
1/4 MIC	2.604 (0.177)	3.297 (0.113)	3.131 (0.145)	1.542 (0.135)	2.937 (0.140)	1.354 (0.194)	2.297 (0.119)
1/8 MIC	2.683 (0.666)	3.326 (0.084)	3.191 (0.129)	2.022 (0.098)	3.134 (0.064)	1.477 (0.012)	2.348 (0.147)
Tanpa Antibiotik	2.093 (0.185)	2.646 (0.105)	2.394 (0.456)	2.353 (0.154)	2.258 (0.114)	1.322 (0.072)	1.942 (0.096)

EF: *Enterococcus faecalis*; MIC: minimum inhibitory concentration; OD: optical density; SD: standar deviasi.

Tabel 2. Hasil Bonferroni Post Hoc Test konsentrasi subinhibitorik ceftriaxone terhadap *E. faecalis*

No	Kelompok	Bonferroni Post Hoc Test (p)			
		Tanpa Antibiotik	1/2 MIC	1/4 MIC	1/8 MIC
	Tanpa Antibiotik	-	0,705	0,189	0,030
2	1/2 MIC	0,705	-	0,051	0,043
3	1/4 MIC	0,189	0,051	-	0,050
4	1/8 MIC	0,030	0,043	0,050	-

MIC: minimum inhibitory concentration

ditemukan menginduksi pembentukan biofilm pada *E. faecalis* V583, isolat klinis, serta *E. faecalis* OG1RF, strain lainnya. Pembentukan biofilm *E. faecalis* disebabkan oleh adanya eDNA dan sel yang lisis akibat efek dari antibiotik (Raniere et al., 2018).

Karakteristik isolat *E. faecalis* yang dikumpulkan sejak Juni 2019 – Agustus 2019 di RSUD Dr Soetomo mengungkapkan bahwa ditemukan *E. faecalis* pembentuk biofilm 68.3% sedangkan *E. faecalis* tidak membentuk biofilm sebanyak 31.7% (Noormanita, 2019). Ceftriaxone digunakan sebagai pilihan terapi empiris penyakit infeksi di RSUD Dr Soetomo. Antibiotik betalaktam, ceftriaxone tergolong dalam antibiotik time-dependent dengan waktu paruh sekitar enam jam pada dewasa sehat (Grayson et al., 2018). Namun, ceftriaxone bukan sebagai pilihan terapi untuk penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Enterococcus* (CLSI, 2020).

Penurunan konsentrasi ceftriaxone dibawah minimum inhibitory concentration (MIC) memicu peningkatan pembentukan biofilm (Yu et al, 2018). Penelitian ini membuktikan bahwa konsentrasi subinhibitorik ceftriaxone secara signifikan mempengaruhi pembentukan biofilm isolat klinik *E. faecalis* yang tersimpan di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUD Dr Soetomo. Peningkatan biofilm terjadi setelah terpapar konsentrasi subinhibitorik antibiotik yang bekerja menghambat sintesis dinding sel (Dean et al., 2020).

Ceftriaxone merupakan salah satu antibiotik betalaktam yang bekerja menghambat sintesis dinding sel. Fenomena ini berhubungan dengan peningkatan sel yang lisis, DNA ekstraselular (eDNA) dan densitas sel yang viabel di dalam biofilm (Yu et al., 2018).

Regulasi ekspresi gen autolisin mengalami peningkatan yang signifikan setelah terpapar konsentrasi subinibitorik vancomycin pada *S. aureus*. Peningkatan regulasi ini secara konsisten diikuti peningkatan eDNA pada strain ini (Kucinskas, 2017). Autolisis adalah proses suatu sel bakteri membunuh sel bakteri lain dalam populasi yang sama. Mekanisme ini dialami juga pada *E. faecalis*.

Pembentukan biofilm *E. faecalis* diperankan oleh quorum sensing yang dimediasi oleh protease GelE, yang memicu aktivasi *AtlA*. *AtlA* merupakan autolisin utama pada *E. faecalis*. Beberapa sel kebal GelE karena mengandung *AtlA*-modifying protein *SprE*. Namun, sel tidak kebal akan lisis akibat adanya autolisin yang dengan efek mengeluarkan eDNA yang berfungsi untuk stabilisasi biofilm (Thomas et al., 2009). Mutasi *epa* mengganggu produksi polisakarida, meningkatkan sifat hidrofobik permukaan sel dan menurunkan potensial membrane. Mutasi *epa* secara signifikan meningkatkan resistensi terhadap antibiotik ceftriaxone (Hall & Mah, 2017; Korir et al., 2019)

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berbagai konsentrasi subinhibitorik ceftriaxone memiliki kemampuan menginduksi pembentukan biofilm isolat klinik biofilm forming *E. faecalis*.

Saran

Hasil penelitian ini dapat digunakan dalam pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh konsentrasi subinibitorik antibiotik terhadap pembentukan biofilm secara in-vivo dan klinis.

DAFTAR PUSTAKA

- An, Y.H. & Friedman, R.J. 2000. Handbook of Bacterial Adhesion. New York: Springer Science+Business Media.
- Beganovic M., Luther, M. K., Rice, L.B., Arias, C.A., Rybak, M.J., LaPlante, K.L. 2018. A Review of Combination Antimicrobial Therapy for *Enterococcus faecalis* Bloodstream Infections and Infective Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases*, 67(2):303–9
- Christensen, G.D., Simpson, W.A., Younger, J.J., Baddour, L.M., Barrett, F.F., Melton, D.M., Beachey, E.H., 1985. Adherence of Coagulase-Negative Staphylococci to Plastic Tissue Culture Plates: A Quantitative Model for The Adherence of Staphylococci to Medical Devices. *J Clin Microbiol*. 22(6): 996-1006.
- Dale, J. L., Nilson, J. L., Barnes, A. M. T., & Dunny, G. M. 2017. Restructuring of *Enterococcus faecalis* biofilm architecture in response to antibiotic-induced stress. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 3(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41522-017-0023-4>
- Dean, Z., Maltas, J., & Wood, K. B. 2020. Antibiotic interactions shape short-term evolution of resistance in *E. faecalis*. *PLoS Pathogens*, 16(3), 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008278>
- García-Solache, M. & Rice, L. B. 2019. The *Enterococcus*: A Model of Adaptability to Its Environment. *Clinical Microbiology Reviews* Vol. 32: 2.
- Ghaziasar, F. S. 2019. Virulence Factors, Biofilm Formation and Antibiotic Resistance Pattern in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* Isolated from Clinical and Commensal Human Samples in Isfahan, Iran. *Ann Ig* 31: 156-164.
- Grayson, M.L. 2018. Kucer's The Use of Antibiotics. Boca Raton: CRC Press.
- Hall, C. W., & Mah, T. F. 2017. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3), 276–301. <https://doi.org/10.1093/femsre/flux010>
- Harten, R.M., Willems, R.J.L., Martin, N.I., Hendrickx, A.P.A. 2017. Multidrug-Resistant Enterococcal Infections: New Compounds, Novel Antimicrobial Therapies? *Trends in Microbiology* Vol. 25, No. 6.
- Kafil, H. S., Mobarez, A. M., Moghadam, M. F., Hashemi, Z. S., Yousef, M. 2016. Gentamicin induces *efaA* expression and biofilm formation in *Enterococcus faecalis*. *Microbial Pathogenesis* 92: 30e35.
- Koo, H., Allan, R. N., Howlin, R.P., Stoodley, P., Stoodley, L. H. 2017. Targeting Microbial Biofilms: Current and Prospective Therapeutic Strategies. *Nature Review Microbiology*.
- Korir, M.L., Dale, J.L. Dunny, G.M. 2020. Role of *epaQ*, a Previously Uncharacterized *Enterococcus faecalis* Gene, in Biofilm Development and Antimicrobial Resistance. *Journal of Bacteriology*.
- Kucinskas., T. 2017. The effect of sub-inhibitory concentrations of antibiotics on the regulation of eDNA in staphylococcal biofilms. Western Sydney University.
- Lleo, M., Bonato, B., Tafi, M.C., Caburlotto, G., Benedetti, D., Canepari, P. 2007. Adhesion to medical device materials and biofilm formation capability of some species of enterococci in different physiological states. *FEMS Microbiology Letters*, Vol. 274, 232–237. Nguyen, A.H., Miller, W. R., Arias, C. A. 2019. Shape Follows Function: Gastrointestinal Signals for Enterococcal Colonization. *Trends in Molecular Medicine*, Vol. 25, No. 6.
- Noormanita, R. 2019. Pola Antibiogram Isolat Klinik *Enterococcus faecalis* yang Membentuk Biofilm dan Tidak Membentuk Biofilm di RSUD Dr. Soetomo. Karya Akhir. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Ranieri, M.R.M, Whitchurch, C. B. & Burrow, L. L. 2018. Mechanisms of Biofilm Stimulation by Subinhibitory Concentrations of Antimicrobials. *Current Opinion in Microbiology* 45:164–169.
- Schilcher, K., Andreoni, F., Haunreiter, V. D., Seidl, K., Hasse, B., Zinkernagel, A. S. 2016. Modulation of *Staphylococcus*

- aureus Biofilm Matrix by Subinhibitory Concentrations of Clindamycin. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 60:5957–5967.
- Sinel, C., Cacaci, M., Meignen, P., Guérin, F., Davies, B. W., Sanguinetti, M., Giard, J. C., Cattoira, V. 2017. Small RNAs in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* involved in daptomycin response and resistance. *Scientific Reports* 7: 11067.
- Thomas, V. C., Hiromasa, Y., Harms, N., Thurlow, L., Tomich, J. & Hancock, L. E. 2009. A fratricidal mechanism is responsible for eDNA release and contributes to biofilm development of *Enterococcus faecalis*. *Molecular Microbiology*, 72, 1022-1036.
- Willett, J. L. E., Ji, M. M., Dunny, G.M. 2019. Exploiting Biofilm Phenotypes for Functional Characterization of Hypothetical Genes in *Enterococcus faecalis*. *Biofilms and Microbiomes* 5:23.
- Yang B, Lei Z, Zhao Y, Ahmed S, Wang C, Zhang S, Fu S, Cao J and Qiu Y. 2017. Combination Susceptibility Testing of Common Antimicrobials in Vitro and the Effects of Sub-MIC of Antimicrobials on *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation. *Front. Microbiol.* 8:2125. doi: 10.3389/fmicb.2017.02125
- Yu, W., Hallinen K.M., Wood, K.B. 2018. Interplay Between Antibiotic Efficacy and Drug-induced Lysis Underlies Enhanced Biofilm Formation at Subinhibitory Drug Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 62: e01603-17.
- Zaborskyte, G., Andersen, J.B., Kragh, K.N., Ciofu, O. 2017. Real-time Monitoring of *nfxB* Mutant Occurrence and Dynamics in *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Exposed to Subinhibitory Concentrations of Ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 61: e02292-16

PANDUAN UNTUK PENULIS NASKAH

Jurnal Kesehatan Soetomo hanya menerima naskah asli yang belum pernah dipublikasikan di dalam maupun diluar negeri. Naskah berupa penelitian yang bermanfaat untuk menunjang kemajuan ilmu pendidikan dibidang kesehatan.

Petunjuk penulisan hasil penelitian

Judul,

Hendaknya menggambarkan isi pokok tulisan secara lengkap dan jelas tanpa singkatan, ditulis dalam bahasa Indonesia. Judul terdiri dari **maksimal 12 kata**.

Nama – nama penulis

Nama penulis ditulis tanpa gelar akademik dan ditempatkan dibawah judul artikel disertakan catatan kaki tentang profesi, instansi tempat penulis bekerja dan alamatnya dengan jelas serta no HP/Fax/e-mail untuk memudahkan komunikasi

Abstrak,

Ditulis dalam **bahasa Inggris dan Indonesia** tidak lebih dari 250 kata, dan merupakan intisari seluruh tulisan, meliputi: **latar belakang, tujuan, metode, hasil dan simpulan**. Di bawah abstrak disertakan 3 – 5 kata kunci (key words).

Pendahuluan

Meliputi latar belakang masalah, rumusan masalah serta tujuan penelitian dan manfaat untuk waktu yang akan datang.

Bahan dan metode

Berisi penjelasan tentang bahan – bahan dan alat yang digunakan, waktu, tempat, teknik, dan rancangan percobaan. Metode harus dijelaskan dengan selengkap mungkin agar peneliti lain dapat melakukan uji coba ulang.

Hasil

Dikemukakan dengan jelas bila perlu dengan tabel, ilustrasi (gambar, grafik, diagram) atau foto. Tabel dibuat **tanpa garis vertikal** Angka desimal ditandai dengan koma untuk bahasa Indonesia dan titik untuk bahasa Inggris. Tabel, ilustrasi atau foto diberi nomor dan diacu berurutan dengan teks, judul ditulis dengan singkat dan jelas. Keterangan diletakkan pada catatan kaki, tidak boleh pada judul. Semua singkatan atau kependekan harap dijelaskan pada catatan kaki.

Pembahasan

Menerapkan hasil penelitian, bagaimana hasil penelitian yang dilaporkan dapat memecahkan masalah, perbedaan

dan persamaan dengan penelitian terdahulu serta kemungkinan pengembangannya.

Simpulan dan saran

Diletakkan pada bagian akhir pembahasan.

Daftar pustaka

Disusun menurut sistem alfabetis dan kronologis dan mencantumkan (a) untuk buku: nama – nama penulis, editor (bila ada), tahun penerbitan, judul lengkap buku, kota penerbit, volume, edisi dan nomor halaman. (b) untuk terbitan berkala: nama – nama penulis, tahun penerbitan, judul tulisan, judul terbitan (disingkat sesuai dengan *index medicus*), volume dan nomor halaman.

Contoh penulisan daftar pustaka:

Grimes EW.A. 1994. *Use of freeze-dried bone in Endodontics*. J Endod ; 20: 355-6.

Cohen S, Burns RC. 1994. *Pathways of the pulp*. 5th ed. St Louis: Mosby Co; p. 123-47.

Morse SS. *Factors in the emergence of infectious disease*. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar ; 1 (1) : [2 4 screens] . Available from: URL: <http://www/cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

Salim S. 1995. *Pengaruh humiditas dan waktu penyimpanan serta cara curing terhadap sifat fisik, kimia dan mekanik akrilik basis gigi tiruan*. Disertasi. Surabaya : Pasca sarjana Universitas Airlangga; h. 8-21.

Naskah yang dikirim ke redaksi hendaknya diketik dalam disket/CD dengan program *MS Word*, menggunakan huruf Arial 9 Point dengan spasi *single* sepanjang maksimal 10 halaman ukuran A4, disertakan print out 1 (satu) lembar. Naskah dapat diedit penyunting tanpa mengubah isi untuk disesuaikan dengan format penulisan yang telah ditetapkan oleh Majalah Jurnal Kesehatan Soetomo. Naskah yang telah diterima beserta semua ilustrasi yang menyertainya menjadi milik sah penerbit, serta tidak dibenarkan untuk diterbitkan dimanapun, baik secara keseluruhan maupun sebagian, dalam bentuk cetakan maupun elektronika tanpa ijin tertulis dari penerbit. Semua data, pendapat, atau pernyataan yang terdapat dalam naskah adalah merupakan tanggung jawab penulis. Penerbit, penyunting, dan seluruh staf Majalah Jurnal Kesehatan Soetomo tidak bertanggung jawab atau tidak bersedia menerima kesulitan maupun masalah apapun sehubungan dengan konsekuensi dari ketidak akuratan, kesalahan data, pendapat, maupun, pernyataan tersebut.

FORMULIR BERLANGGANAN JURNAL KESEHATAN SOETOMO

Mohon dicatat sebagai pelanggan Jurnal Kesehatan Soetomo

Nama :

Alamat rumah :

Telp. : Fax. :

E-mail :

Alamat kantor :

Telp. : Fax. :

E-mail :

Majalah mohon dikirim ke :

Hormat kami

(.....)

Harga langganan untuk satu tahun (4 nomor) Rp. 60.000,- tambah ongkos kirim
Untuk berlangganan hubungi: Bidang Penelitian dan Pengembangan
RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Jl. Mayjend Prof. Dr. Moestopo 6 - 8 Surabaya 60286
Telp: 62 31 550 1073, Fax: 62 31 550 1164 Email : lit.rsds1@gmail.com