

## KADAR OSTEOPONTIN DAN 25-OH VITAMIN D PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE-2 TERKONTROL DAN TAK TERKONTROL

M. I. Diah Pramudianti, B. Rina A. Sidharta, Josua Sinambela

Bagian/Instalasi Patologi Klinik, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi/Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang dikarakteristik sebagai hiperglikemi karena kelainan sekresi, kerja insulin atau keduanya. Osteopontin (OPN) merupakan sialoprotein nonkolagen di jaringan mineralisasi tulang dan dentin dan sebagai komponen penting perkembangan inflamasi dan resistensi insulin. Vitamin D menurunkan resistensi insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis kadar OPN dan 25-OH vitamin D pada DM tipe-2 terkontrol dan tak terkontrol.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan potong lintang dan dilaksanakan di Instalasi Patologi Klinik Rumah Sakit Umum Daerah Dokter Moewardi di Surakarta dari bulan Mei-September 2018 dengan jumlah subjek 83 orang. Pemeriksaan OPN menggunakan metode *sandwich enzyme immunoassay* dan 25-OH Vitamin D metode ELFA. Data diuji dengan korelasi *Pearson* ( $r$ ) dan  $p$  bermakna bila  $<0,05$ .

**Hasil:** Subjek DM tipe-2 terdiri dari 45 (54,2%) laki-laki dan 38 (45,8%) perempuan. DM terkontrol dan DM tak terkontrol 36 orang (43,45%) dan 47 orang (56,65%). Rata-rata umur (SD) yaitu  $56,81 \pm 9,76$  tahun. Didapatkan kadar OPN berbeda bermakna antara DM terkontrol dengan yang tak terkontrol ( $15,04 \pm 3,34$  ng/mL vs  $20,27 \pm 3,20$ ,  $p < 0,001$ ). Juga didapatkan perbedaan bermakna pada 25-OH Vitamin D antara terkontrol dan tak terkontrol ( $19,84 \pm 6,65$  vs  $17,24 \pm 6,78$  ng/mL,  $p < 0,085$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan pada kadar OPN ( $p < 0,001$ ) dan 25-OH Vitamin D ( $p < 0,085$ ) pada pasien DM tipe-2 terkontrol dan tak terkontrol.

**Kata Kunci :** Kebiasaan kontrol, DM tipe-2, Osteopontin, 25-OH Vitamin D

## Pendahuluan

Diabetes melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemi yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya dengan penyebab multifaktorial, baik genetik maupun non genetik sehingga dapat menyebabkan kerusakan massa dan atau fungsi sel  $\beta$  yang progresif<sup>1</sup>. Prevalensi DM tipe 2 di dunia terus meningkat. *World Health Organization* (WHO) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia sekitar 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi 21,3 juta pada tahun 2030. Peningkatan ini sebanyak 2-3 kali lipat pada tahun 2035. *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksi kenaikan jumlah penyandang DM di Indonesia dari 9,1 juta pada tahun 2014 menjadi 14,1 juta pada tahun 2035. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 oleh Departemen Kesehatan, menunjukkan bahwa rata-rata prevalensi DM usia di atas 15 tahun di daerah urban sebesar 5,7%. Prevalensi terkecil sebesar 1,7% di Propinsi Papua dan terbesar mencapai 11,1% di Propinsi Maluku Utara dan Kalimantan Barat<sup>2</sup>. Patogenesis DM tipe 2 sangat kompleks dan melibatkan interaksi genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik meliputi bentuk monogenik dan poligenik, sedangkan faktor lingkungan meliputi intake kalori berlebihan, obesitas, dan perilaku kurang gerak. Gejala klinis DM tipe 2 bervariasi dengan onset umur yang lebar, kondisi klinis berat sesuai kadar hiperglikemianya, serta derajat obesitas. Pasien dengan DM tipe 2 menunjukkan tiga (3) abnormalitas utama yaitu resistensi insulin jaringan perifer, terutama otot, lemak dan hati; gangguan sekresi insulin, khususnya respon terhadap stimulus glukosa; dan peningkatan produksi glukosa oleh hati. Selain ketiga abnormalitas diatas, kelainan lain yaitu adanya lipolisis sel lemak, defisiensi dan resistensi hormon *incretin*, hiperglukagonemia, peningkatan reabsorpsi tubuler renal, dan peran sistem nervus sentral pada regulasi metabolik<sup>3</sup>.

Hiperglikemikronik pada DM tipe 2 akan menyebabkan stress oksidatif,

disfungsisel  $\beta$ , disfungsi mitokondrial, dan resistensi insulin melalui jalur *protein kinase-C* (PKC), *advanced glycation endproduct* (AGE), heksosamin, dan *polyol* atau *aldose reduktase* (AR). Aktivasi PKC memacu peningkatan NF- $\kappa$ B, ekspresi faktor pertumbuhan (VEGF, TGF- $\beta$ ), molekul sinyal (VEGF, ET-1), NADPH oxidase, PAI-1, dan menurunnya eNOS. Aktivasi jalur heksosamin meningkatkan TGF- $\beta$ , MMPs dan penurunan proliferasisel, sedangkan aktivasi AR meningkatkan sorbitol dan TNF- $\alpha$  serta penurunan GSH. Hiperglikemi kronik secara langsung meningkatkan ROS, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B dan penurunan NO sehingga terjadi disfungsi sel  $\beta$ , resistensi insulin sehingga memacu komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler. Komplikasi DM tipe 2 ini akan meningkatkan mortalitas dan morbiditas pasien, sehingga perlu dilakukan manajemen terapi yang cepat dan tepat<sup>1,4,5</sup>. Kriteria pengendalian DM menurut Perkeni (2015) dengan pemeriksaan kadar glukosa, HbA1c (< 7%) dan profil lipid. Risiko fraktur tulang panggul meningkat pada pasien baik itu DM tipe 1 maupun tipe 2 (Risiko relatif 6,3 dan 1,7; berurutan). Pada DM tipe 1 berhubungan dengan osteoporosis, namun pada DM tipe 2 lebih sering terlihat fraktur tulang panggul walaupun densitas mineral tulangnya tinggi. Dari tiga penelitian observasional pada orang dewasa didapatkan skor T densitas mineral tulang femur dan skor *World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) berhubungan dengan fraktur tulang punggung dan non vertebra. Risiko fraktur lebih tinggi pada subjek dengan DM dibandingkan tanpa DM untuk skor T dan usia untuk skor FRAX. Pasien DM perlu ditanyakan riwayat, risiko fraktur dan perlunya pemeriksaan lanjutan. Strategi pencegahan fraktur pada pasien DM sama dengan populasi pada umumnya termasuk dengan pemberian suplemen vitamin D<sup>1</sup>.

Osteopontin (OPN) atau disebut juga dengan *secreted phosphoprotein-1* (SPP1) merupakan suatu fosfoprotein transformasi spesifik dengan berat molekul 60 kiloDalton

(kDa). Osteopontin pertama kali dideskripsikan oleh Senger pada tahun 1979. Osteopontin (OPN) disebut juga *early T lymphocyte cell activation gene-1* (Eta-1) atau sialoprotein-1 merupakan bagian dari famili *small integrin-binding ligand N-linked glycoprotein* (SIBLING) yang terutama terlibat di metabolisme tulang. Solubel ini mensekresi glikoprotein selama modifikasi post translasi yang akan memberi sifat bioaktif<sup>6,7</sup>. Osteopontin terikat dengan ~314 residu asam amino yang mengatur aktifitas sel melalui reseptor integrin. Osteopontin dikode oleh gen SPP1 di kromosom lengan panjang, susunannya berurutan dan menghasilkan tiga sambungan varian mRNA (isoform OPN-A, OPN-B, dan OPN-C). Intraseluler OPN (iOPN) berperan dalam dinamika ekspresi gen dan sitoskeleton, namun lebih banyak penelitian berfokus pada sekresi OPN (sOPN)<sup>7,8</sup>. Osteopontin sebagai *bone-bridging protein* berhubungan dengan metabolisme tulang, remodeling tulang serta kalsifikasi jaringan. Peran OPN pada inflamasi melalui peningkatan produksi interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin (IL)-12, IL-17, dan penghambatan ekspresi IL-10. Osteopontin diproduksi dan diekspresikan oleh berbagai macam sel meliputi sel imun, sel otak, ginjal, sel hepar, sel otot polos vaskuler, sel dendrit, sel neuron, mioblast sumsum tulang, osteoblast dan osteoklas. Osteopontin terdistribusi luas di jaringan, cairan ekstraseluler tubuh, daerah inflamasi dan jaringan mineralisasi matriks ekstraseluler<sup>6,7,9</sup>. Osteopontin merupakan suatu *calcium binding sites* dan berperan pada perlekatan dan resorpsi osteoklas. Ekspresi OPN diatur oleh vitamin D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>], yang mampu meningkatkan sintesis OPN melalui sel osteoblast dengan menekan produksi kolagen, vitamin D ini mampu meningkatkan sekresi OPN dan osteocalcin untuk mineralisasi tulang. Osteopontin mengikat reseptor integrin pada osteoklas melalui sequencing RGD, aktivasi jalur fosfolipase C osteoklas dan meningkatkan kalsium intraseluler<sup>10,11</sup>. Defisiensi OPN menyebabkan penurunan

30% fraktur tulang, hal ini menunjukkan pentingnya peran OPN pada pencegahan fraktur tulang<sup>12</sup>. Osteopontin merupakan pro inflamasi yang potensial. Penelitian eksperimental menunjukkan OPN merupakan komponen penting pada perkembangan inflamasi dan resistensi insulin. OPN me-upregulasi ekspresi TNF- $\alpha$  and MCP-1 pada makrofag manusia. Osteopontin juga menstimulasi sekresi interleukin (IL), interferon (IFN)-gamma dan substansi kemotaktik lainnya<sup>12</sup>. Di sel lemak manusia, OPN mengganggu diferensiasi dan sensitivitas insulinsel lemak primer seperti yang diekspresikan oleh gen *peroxisomalproliferator-activated receptor-g* (PPARg), adiponektin serta insulin yang menstimulasiuptake glukosa, selain itu pada sel lemak, OPN menginduksifosforilasi JNK dan ERK, namun tidak berefek pada fosforilasi Akt dan p38 MAPK. Hal inilah yang mendukung OPN sebagai komponen kunci kejadian resistensi insulin. Perlu penelitian lanjutan untuk menganalisis apakah OPN mungkin terlibat dalam patogenesis DM tipe 2<sup>13,14,15</sup>. Osteopontin sebagai suatu sialoprotein nonkolagen yang terletak di jaringan mineralisasi tulang dan dentin terdiri dari *bone sialoprotein* [BSP (IBSP)], *dentin sialophosphoprotein* (DSPP), *matrix extracellular phosphoglycoprotein* (MEPE) dan *dentin matrix protein 1* (DMP1). Osteopontin mengisi sekitar 0,2% seluruh masa tulang. Sintesis OPN pada sistem tulang dikontrol oleh stimulasi *calcitriol*. Meskipun OPN tidak dibutuhkan pada perkembangan dan pembentukan tulang, OPN merupakan komponen esensial pada proses remodeling tulang. Secara fisiologis, sel tulang mensekresi OPN selama proses remodeling tulang dan meningkatkan ekspresi OPN sebagai respon stimulus mekanik. Osteopontin menstimulasi adesi, migrasi dan resorpsi tulang oleh osteoklast. Fungsi OPN pada motilitas osteoklas dan resorpsi tulang ditunjukkan dengan terlibatnya OPN pada stimulasi ekspresi CD44 padapermukaan osteoklas, sehingga resorpsi tulang ektopik akan

terganggu apabila tidak ada OPN<sup>6,12,13,15</sup>. Pemeriksaan OPN menggunakan sampel plasma heparin atau EDTA, urin, supernatan kultur sel atau air susu. Kadar di serum sekitar 50% kadar di plasma. Penggunaan serum tidak dianjurkan oleh karena adanya pembelahan proteolitik oleh trombin selama proses pembekuan. Metode pemeriksaan OPN dari R&D Systems (2017) salah satunya dengan *quantitativesandwich enzyme immunoassay*, presisi *inter assay* 5,4-6,6%, presisi *intra assay* 2,6-4%, dan sensitifitas analitik 0,006-0,024 ng/ml. Harga rujukan plasma heparin 53,4-195 ng/ml, plasma EDTA 49,2-175 ng/ml, urin 12-8796 ng/ml, dan air susu 35.000-248.000 ng/ml.

Vitamin D adalah pro hormon steroid yang larut dalam lemak. Terdapat dua bentuk vitamin D yaitu vitamin D<sub>2</sub> (*ergocalciferol*) dan vitamin D<sub>3</sub> (*cholecalciferol*). 25 OH Vitamin D<sub>3</sub> Total serum adalah unsur utama vitamin D yang bersirkulasi di darah. Waktu paruh 25 OH Vitamin D plasma sekitar 3 minggu, hal inilah yang mendukung kadar serum 25 OH Vitamin D sebagai penanda cadangan dan status vitamin D di dalam tubuh yang paling bermakna<sup>16,17</sup>. Vitamin D<sub>3</sub> disintesis di kulit manusia dan dikonsumsi sebagai diet melalui intake makanan hewani, utamanya minyak ikan. Vitamin D<sub>2</sub> berasal dari tumbuhan, tidak banyak dihasilkan dari tubuh manusia, dan ditambahkan dari makanan. Bentuk vitamin D<sub>2</sub> dan D<sub>3</sub> hanya berbeda pada struktur cincin di samping (lihat gambar berikut). Perbedaannya tidak mempengaruhi metabolisme (misalnya aktivasi), dan keduanya mempunyai fungsi prohormon<sup>16,18</sup>. Sekali vitamin D memasuki sirkulasi melalui kulit atau limfe, akan dibersihkan oleh hati atau jaringan penyimpanan dalam waktu beberapa jam. Di hati, *precalciferol* secara cepat dihidroksilasi oleh *25-hydroxylase*, suatu sitokrom enzim P450, (utamanya CYP2R1), sehingga terbentuk *25-hydroxyvitamin D* (25(OH)2D; *calcidiol*) melalui proses unregulasi. Sekali disintesis, *DBP-bound* 25(OH) D disekresikan melalui darah dan

membutuhkan hidroksilasi ginjal untuk menjadi bentuk aktif *1 $\alpha$ ,25 dihydroxyvitamin D (calcitriol)*. Metabolit 25(OH)D (*calcidiol*) merupakan bentuk sirkulasi utama dari vitamin D dan metabolit terakhir yang dikonversi menjadi bentuk aktif. Kadar 25(OH)D serum mencerminkan cadangan di tubuh baik itu di kulit maupun dari diet. Kadar 25(OH)D serum merupakan biomarker utama dari status vitamin D. Waktu paruh plasma 25(OH)D sekitar 3 minggu; hal inilah yang mengindikasikan kadar 25(OH)D serum mencerminkan cadangan dan status vitamin D di tubuh<sup>16,18</sup>. *1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>* secara tidak langsung menstimulasi osteoklastogenesis melalui pacuan maturasi preosteoklast menjadi osteoklast multinukleasi. *1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>* awalnya memacu ekspresi *membrane-bound RANKL* oleh interaksi dengan VDR di osteoblast. Faktor membran osteoblast kemudian mengikat reseptor *cognate RANK* yang terletak di membran preosteoklast. Di preosteoklast, interaksi RANKL–RANK memacu aktivasi yang kuat dari NF-KB untuk pematangan sinyal. Sekali matang, osteoklast yang berperan pada aktifitas resorpsi tulang akan menghasilkan pelepasan kalsium dan fosfat di sirkulasi, adanya peningkatan resorpsi kalsium ini menunjukkan aktivitas osteoklas yang mendukung neo-mineralisasi<sup>18</sup>. Vitamin D menurunkan resistensi insulin dan meningkatkan sensitifitas insulin. Defisiensi vitamin D jangka lama juga merupakan faktor risiko terjadinya *impaired glucose tolerance* (IGT). Penelitian menunjukkan terdapat korelasi positif antar kadar vitamin D dan sensitifitas insulin pada individu dengan berat badan normal dan toleransi glukosa normal. Kadar vitamin D didapatkan rendah secara signifikan pada pasien DM tipe 2 yang mendapat terapi oral dan insulin dibandingkan kelompok kontrol. Hasil ini mengindikasikan bahwa defisiensi vitamin D berhubungan dengan DM dan intoleransi glukosa<sup>15</sup>.

Penelitian observasional dan prospektif menunjukkan bahwa vitamin D berperan dalam mencegah kanker, termasuk imunitas,

diabetes, dan kardiovaskuler serta gangguan otot. Hubungan antara status vitamin D dan DM tipe 2 diteliti oleh Maestro *et al.* Yang melaporkan bahwa 1,25(OH)<sub>2</sub>D dapat memacu transkripsi gen reseptor insulin manusia pada sel promonosit manusia (U-937). Aktivitas vitamin D [sebagai 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] mungkin dapat berperan pada fungsi sel beta pankreas, sensitifitas insulin, target sel perifer dan secara tidak langsung terlibat pada inflamasi sistemik. Aktivitas ini berhubungan sensitivitas insulin yang secara tidak langsung mengurangi risiko kardiovaskular terutama pada pasien dengan kontrol glikemi yang buruk<sup>18</sup>. Pemeriksaan Laboratorium 25 OH Vitamin D Total Serum menggunakan teknik *enzyme linked fluorescent assay* (ELFA). Nilai rujukan kadar vitamin D serum diantara 20-100 ng/ml. Defisiensi vitamin D apabila kadar 25OH vitamin D di darah kurang dari 20 ng/ml. Insufisiensi vitamin D didefinisikan apabila kadar 25OH vitamin D di darah diantara 20-29 ng/ml, sufisiensi vitamin D apabila kadar 25OH vitamin D di darah diantara 30-100 ng/ml dan potensi toksisitas vitamin D apabila kadar 25OH vitamin D di darah lebih dari 100 ng/ml. Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti ingin meneliti tentang korelasi antara kadar OPN plasma dan 25 OH vitamin D total serum pada pasien DM tipe-2.

### Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang. Populasi terjangkau penelitian ini adalah semua subjek DM tipe-2 yang melakukan pemeriksaan laboratorium di Instalasi Patologi Klinik RSDM di Surakarta mulai bulan Mei sampai dengan September 2018 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini yaitu penderita DM tipe-2 yang didiagnosis oleh klinisi, usia dewasa, laki-laki dan perempuan serta menyetujui dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah kelainan atau keganasan tulang sebelum didiagnosis DM

tipe 2, sedang minum obat vitamin D, riwayat atau sedang menderita penyakit hati, didapatkan dari anamnesis atau rekam medik [ditandai dengan peningkatan kadar SGPT 3 kali diatas harga rujukan ( $\text{♂}$ >135 IU/L,  $\text{♀}$ >102 IU/L)], serta riwayat atau sedang menderita penyakit ginjal, didapatkan dari anamnesis atau rekam medik [ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin diatas harga rujukan (0,7-1,3 mg/dl)]. Pemilihan subjek penelitian secara konsekutif (berurutan) sebanyak 83 orang. Data identitas subyek dicatat dalam formulir penelitian, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan tanda vital. Pengambilan darah vena sebanyak 8 cc, meliputi 3 cc darah *ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA) untuk pemeriksaan glukosa 2 jam post prandial, HbA1c, dan OPN. sedangkan 5 cc darah tanpa anti koagulan untuk pemeriksaan kadar glukosa puasa, dan 25-OH Vitamin D Total.

Variabel bebas penelitian ini adalah terkontrol dan tidaknya kelainan DM tipe-2. Variabel tergantungnya adalah kadar OPN dan 25 OH Vitamin D. Pemeriksaan HbA1c menggunakan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dengan alat ADAMS TM A1c. Pemeriksaan OPN metode *Sandwich enzyme immunoassay* (ELISA) dari *Human OPN Elabscience 96T* (USA) dengan alat Rayto RT-2100C, sedangkan pemeriksaan 25 OH Vitamin D Total menggunakan metode ELFA dari *Biomerieux SA, (France)* dengan alat *Vidas*.

Data karakteristik subjek penelitian disajikan dalam bentuk tabel berisi rerata dan simpangan baku apabila syarat terpenuhi. Uji homogenitas dan normalitas menggunakan *Kolmogorov-smirnov* (p bermakna >0,05) dan *Levine Test* (p bermakna pada >0.05). Derajat kekuatan hubungan dua variabel digunakan uji korelasi *Pearson* (r) karena data terdistribusi normal.

Penelitian ini telah disetujui komisi etika penelitian biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan persetujuan pasien atau

*informed consent* secara tertulis. *Informed consent* diperoleh dari subjek penelitian. Identitas pasien dirahasiakan dan seluruh biaya yang berhubungan dengan penelitian menjadi tanggung jawab peneliti.

## Hasil

Penelitian ini menggunakan 83 subjek DM tipe-2 yang terdiri dari 45(54,2%) laki-laki dan 38(45,8%) perempuan. Data hasil pemeriksaan masing-masing variabel dilakukan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov* dan homogenitas *Levine Test*. Hasil uji normalitas dan homogenitas didapatkan terdistribusi normal untuk variabel umur, tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh, lingkar pinggang, glukosa puasa, glukosa 2 jam pp, dan HbA1c, sedangkan lama menderita DM, tekanan darah sistole dan diastole didapatkan terdistribusi tidak normal.

Hasil penelitian ini didapatkan jumlah subjek DM tipe-2 tak terkontrol yaitu 47(56,65%) orang, sedangkan DM tipe-2 terkontrol sebanyak 36(43,45%) orang. Rerata  $\pm$  SD umur subjek DM tipe-2 yaitu  $56,81 \pm 9,76$  tahun, didapatkan 45(54,2%) laki-laki dan 38(45,8%) perempuan. Rerata (minimal-maksimal) lama DM yaitu 8(5–19) tahun. Rerata SD untuk TB, BB, IMT dan LP secara berurutan yaitu  $158,87 \pm 6,473$  cm,  $66,25 \pm 10,82$  kg,  $26,24 \pm 3,96$  kg/m<sup>2</sup> dan  $85,81 \pm 9,94$  cm. Rerata SD untuk IMT pada DM tipe-2 terkontrol buruk ( $27,07 \pm 4,26$  kg/m<sup>2</sup>) lebih tinggi secara signifikan daripada DM tipe-2 terkontrol baik ( $25,15 \pm 3,28$  kg/m<sup>2</sup>) dengan  $p=0,027$ . Rerata untuk TD sistole dan diastole yaitu 120 (100–160) dan 80 (60–100) mmHg. Hasil rerata SD kadar GDP, GD2jPP, dan HbA1c pada penelitian ini yaitu  $167,22 \pm 52,38$  mg/dL,  $196,82 \pm 61,74$  mg/dL, dan  $7,74 \pm 1,67\%$ . Kadar GDP, GD2jPP, dan HbA1c pada subjek DM tipe 2 tak terkontrol lebih tinggi secara signifikan daripada subjek DM tipe-2 terkontrol [ $182,51 \pm 58,05$  mg/dL vs  $147,25 \pm 35,50$  mg/dL,  $p < 0,002$ ;  $220,91 \pm 67,06$  vs  $165,36 \pm 34,97$  mg/dL,  $p < 0,001$ ; dan

$8,84 \pm 1,43$  vs  $6,32 \pm 0,41$  mg/dL,  $p < 0,001$  (Tabel 1).

Hasil rerata SD kadar OPN plasma dan 25-OH Vitamin D pada subjek DM tipe-2 adalah  $18,00 \pm 4,16$  ng/mL dan  $18,37 \pm 6,81$  ng/m. Kadar OPN plasma pada DM tipe-2 tak terkontrol lebih tinggi daripada subjek DM tipe-2 terkontrol ( $20,27 \pm 3,20$  vs  $15,04 \pm 3,34$  ng/mL,  $p < 0,001$ ). Didapatkan perbedaan yang bermakna pada kadar 25-OH Vitamin D serum antara DM tipe-2 terkontrol dan tidak terkontrol ( $19,84 \pm 6,65$  vs  $17,24 \pm 6,78$  ng/mL  $p < 0,085$ ). Tabel perbandingan variabel penelitian OPN plasma dan 25 OH Vitamin D total serum dapat dilihat pada Tabel 2. berikut ini.

Grafik perbandingan rerata kadar OPN plasma maupun 25-OH Vitamin D Total serum pada kelompok subjek DM tipe-2 terkontrol dapat dilihat pada Gambar 1A. berikut ini, demikian juga grafik perbandingan rerata kadar OPN plasma maupun 25-OH Vitamin D Total serum pada kelompok subjek DM tipe 2 tak terkontrol dapat dilihat pada Gambar 1B. berikut ini. Uji normalitas menunjukkan variabel OPN dan 25 OH Vitamin D total terdistribusi normal, sehingga untuk menguji korelasi antara kadar OPN plasma dan 25 OH Vitamin D total serum menggunakan uji korelasi *Pearson* dengan kemaknaan  $p < 0,05$  dan interval kepercayaan 95%. Tabel korelasi antara kadar OPN plasma dengan 25 OH Vitamin D total serum pada subjek DM tipe-2 dapat dilihat pada Tabel 3 berikut ini.

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Variabel	Rerata DM Tipe 2			p†
	Total	Terkontrol baik	Terkontrol buruk	
Umur (tahun)*	56,81 ± 9,76	57,94 ± 9,77	55,94 ± 6,76	0,356
Jenis kelamin, n (%)	83 (100)	36 (43,4)	47 (56,6)	
- Laki-laki	45 (54,2)	23 (64,9)	22 (46,8)	NA
- Perempuan	38 (45,8)	13 (36,1)	25 (53,2)	NA
Lama DM (tahun) <sup>s</sup>	8 (5 – 19)	8 (5 – 16)	8 (5 – 19)	0,499
TB (cm)*	158,87 ± 6,473	159,42 ± 6,22	158,45 ± 6,70	0,502
BB (kg)*	66,25 ± 10,82	64,03 ± 9,85	67,96 ± 11,33	0,101
IMT (kg/m <sup>2</sup> )*	26,24 ± 3,96	25,15 ± 3,28	27,07 ± 4,26	<b>0,027</b>
LP (cm)*	85,81 ± 9,94	85,19 ± 9,85	86,29 ± 10,09	0,623
TD (mmHg) <sup>s</sup>				
- Sistole	120 (100 – 160)	120 (100 – 160)	130 (100 – 150)	0,054
- Diastole	80 (60 – 100)	80 (67 – 100)	80 (60 – 95)	0,710
<b>GDP (mg/dL)*</b>	<b>167,22 ± 52,38</b>	<b>147,25 ± 35,50</b>	<b>182,51 ± 58,05</b>	<b>0,002</b>
<b>GD2jPP (mg/dL)*</b>	<b>196,82 ± 61,74</b>	<b>165,36 ± 34,97</b>	<b>220,91 ± 67,06</b>	<b>0,001</b>
<b>HbA1c (%)*</b>	<b>7,74 ± 1,67</b>	<b>6,32 ± 0,41</b>	<b>8,84 ± 1,43</b>	<b>0,001</b>

\* Data terdistribusi normal, *Mean* ± SD, uji *independent-samples T test*<sup>s</sup> Data tidak terdistribusi normal, *Median* (minimum – maksimum), *Mann Whitney test*

† Bermakna bila  $p < 0,05$ , interval kepercayaan 95%. Ket : Terkontrol baik = HbA1c < 7%, terkontrol buruk = HbA1c ≥ 7, n = jumlah, % = persentase, SD = standar deviasi, DM = diabetes melitus, TB = tinggi badan, BB = berat badan, IMT = indeks massa tubuh, LP = lingkar pinggang, TD = tekanan darah, GDP = glukosa darah puasa, GD2jPP = glukosa darah 2 jam post prandial, cm = centimeter, kg = kilogram, m<sup>2</sup> = meter kubik, mmHg = milimeter air raksa,

mg = miligram, dL = desiliter, NA = *not available*.

Tabel 2. Perbandingan antara Kadar Osteopontin dengan 25-OH Vitamin D.

Variabel	DM tipe 2			p†
	Total	Terkontrol baik	Terkontrol buruk	
<b>Osteopontin (ng/mL)</b>	<b>18,00 ± 4,16</b>	<b>15,04 ± 3,34</b>	<b>20,27 ± 3,20</b>	<b>0,001</b>
25-OH Vitamin D Total (ng/mL)	18,37 ± 6,81	19,84 ± 6,65	17,24 ± 6,78	0,085

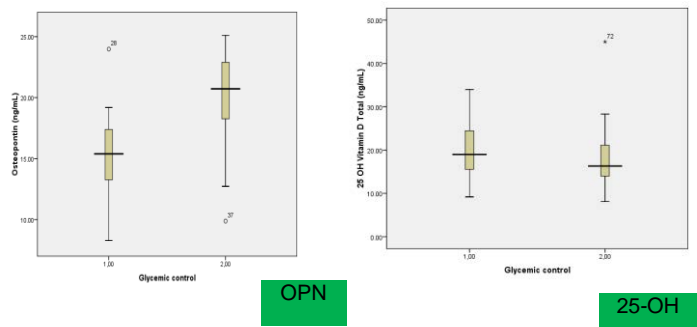
† Data terdistribusi normal, *mean* ± SD, perbandingan DM tipe 2 terkontrol baik dan buruk diuji dengan *independent-samples T test*, bermakna bila  $p < 0,05$ .

Ket : Terkontrol baik = HbA1c < 7%, terkontrol buruk = HbA1c ≥ 7, SD = standar deviasi, ng = nanogram, mL = mililiter.

Tabel 3. Korelasi Kadar Osteopontin dengan 25-OH Vitamin D total pada DM tipe 2 sesuai kontrol glikemik

Variabel	DM Tipe 2					
	Total		Terkontrol baik		Terkontrol buruk	
	r	p†	r	p†	r	p†
Osteopontin (ng/mL)	-	-	-	-	-	-
25 OH Vitamin D Total (ng/mL)	0,151	0,173	0,087	0,612	0,006	0,970

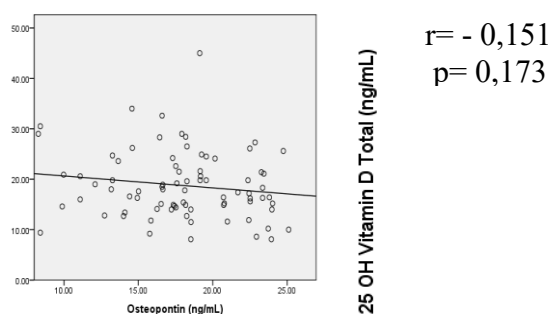
† Uji korelasi Pearson, bermakna bila  $p < 0,05$ .



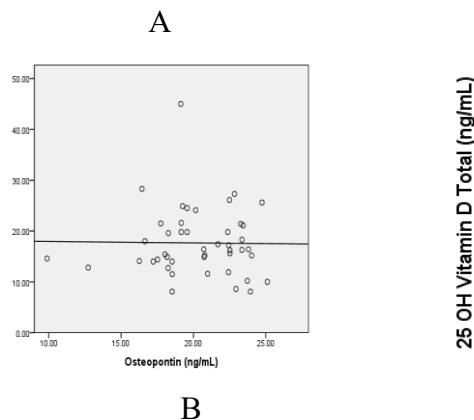
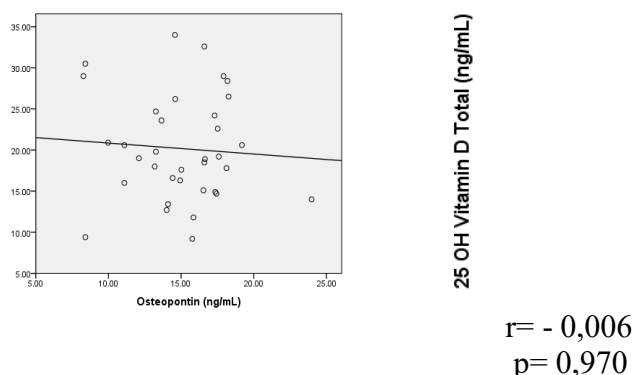
Gambar 1. Perbandingan kadar OPN plasma (A) dan 25 OH Vitamin D total(B) pada DM tipe 2 (Ket: 1 = terkontrol, 2 = tak terkontrol).

Hasil penelitian ini didapatkan ada korelasi antara kadar OPN plasma dengan 25-OH Vitamin D total serum pada DM tipe 2 ( $r = -0,151$  dan  $p < 0,173$ ). Subjek DM tipe 2 terkontrol menunjukkan adanya korelasi antara kadar OPN plasma dengan 25-OH Vitamin D total serum ( $r = -0,087$ ;  $p = 0,612$ ), demikian juga pada subjek DM tipe 2 tak terkontrol didapatkan korelasi antara kadar OPN plasma dengan 25-OH Vitamin D total serum ( $r = -0,006$ ;  $p = 0,970$ ).

Grafik korelasi antara kadar OPN plasma dengan 25-OH Vitamin D total dapat dilihat pada Gambar 3, sedangkan grafik korelasi antara kadar OPN plasma dengan 25-OH Vitamin D total terkontrol baik dapat dilihat pada Gambar 4A. Grafik korelasi antara kadar OPN plasma dengan 25 OH Vitamin D total terkontrol buruk dapat dilihat pada Gambar 4B.



Gambar 3. Grafik korelasi antara kadar OPN plasma dengan 25 OH Vitamin D total pada DM tipe 2 (Dok. Pribadi)



Gambar 4. Grafik korelasi antara kadar OPN plasma dengan 25-OH Vitamin D total pada DM tipe 2 terkontrol (A) dan tak terkontrol (B)

### Pembahasan

Diabetes melitus tipe 2 merupakan kelompok penyakit metabolik yang melibatkan interaksi genetik dan faktor lingkungan, dan menunjukkan abnormalitas yaitu resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, peningkatan produksi glukosa oleh hati, lipolisis sel lemak, defisiensi dan resistensi hormon *incretin*, hiperglukagonemia, peningkatan reabsorpsi tubuler renal, dan peran sistem nervus sentral pada regulasi metabolik<sup>3</sup>. Penelitian ini didapatkan rerata  $\pm$  SD umur subjek DM tipe 2 yaitu  $56,81 \pm 9,76$  tahun, hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa OPN sebagai marker kalsifikasi vaskuler koroner pasien DM tipe 2 didapatkan rerata usia pasien DM tipe 2 yaitu  $59,10 \pm 2,80$  tahun<sup>19</sup>.

Rerata  $\pm$  SD kadar OPN plasma pada subjek DM tipe 2 pada penelitian ini didapatkan  $18,00 \pm 4,16$  ng/mL. Kadar OPN plasma pada DM tipe 2 terkontrol secara bermakna lebih tinggi daripada subjek DM tipe 2 terkontrol ( $20,27 \pm 3,20$  vs  $15,04 \pm 3,34$  ng/mL,  $p = 0,001$ ). Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian *cohort* yang didapatkan OPN lebih tinggi pada DM tipe 2 dibandingkan pasien non DM tipe 2 yaitu  $52,63$  ng/mL (95% interval kepercayaan =  $47,11-58,15$  ng/mL) dan  $36,54$  ng/mL (95% interval kepercayaan =  $31,77-41,31$  ng/mL);  $p < 0,0001$ . Rerata kadar OPN pada



penelitian ini lebih rendah daripada penelitian sebelumnya, hal ini dapat disebabkan oleh karena penggunaan reagen OPN yang berbeda, pada penelitian ini menggunakan *sandwich* ELISA dari *Human OPN Elabsciences* (USA), sedangkan penelitian lain tersebut menggunakan *Human OPN Quantikine* ELISA Kit (R&G, *United Kingdom*).<sup>19</sup>

Penelitian menunjukkan peran OPN terkait dengan resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2, kerusakan tulang, dan osteoporosis, Osteopontin banyak didapatkan di tulang, dan memudahkan perlekatan osteoklast ke matrik tulang, hal ini dikarenakan sitokin OPN memediasi matriks sel dan interaksi antar sel melalui permukaan sel integrin  $\alpha\beta 3$  dan *cluster differentiation* (CD)44. Defisiensi OPN menyebabkan disfungsi osteoklast akibat penurunan ekspresi CD44, hal ini dibuktikan pada OPN<sup>-/-</sup> tikus dengan munculnya gangguan dan keterlambatan resorpsi tulang<sup>6,7, 9, 20</sup>.

Hasil penelitian ini didapatkan tidak adanya korelasi antara kadar OPN plasma dengan 25 OH Vitamin D total serum pada DM tipe 2 ( $r = -0,149$  dan  $p = 0,187$ ), demikian juga pada subjek DM tipe 2 terkontrol baik maupun buruk tidak didapatkan korelasi antara kadar OPN plasma dengan 25 OH Vitamin D total serum ( $r = -0,070$ ;  $p = 0,689$  vs  $r = -0,013$ ;  $p = 0,932$ , secara berurutan). Hasil penelitian Berezin dan Kremzer didapatkan korelasi antara OPN dengan indeks skor Agatston ( $r = 0,418$ ;  $p = 0,009$ ) dan hs-CRP ( $r = 0,368$ ;  $p = 0,008$ ). Penelitian lainnya oleh Maser *et al.* (2016) yang meneliti kadar OPN dan OPG pada DM tipe 2 hubungannya dengan fungsi otonom kardiovaskuler menunjukkan korelasi antara OPN dengan tekanan darah sistolik ( $r = 0,33$ ;  $p = 0,018$ ), calcium ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,027$ ) dan OPG ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,039$ )<sup>21</sup>.

Peningkatan kadar OPN didapatkan pada berbagai penyakit inflamasi kronik misalnya obesitas, DM tipe 2, dan lain-lain. Osteopontin banyak didistribusikan pada berbagai jaringan tubuh manusia,

terlokalisasi di dalam dan di sekitar sel inflamasi, dan seringkali berperan melalui pengaturan respon inflamasi. Tidak didapatkannya korelasi antara kadar OPN plasma dan 25 OH Vitamin D total serum kemungkinan dapat disebabkan oleh karena subjek penelitian ini mempunyai rerata lama DM tipe 2 selama 8 tahun dengan rentang (5-19) tahun, berbeda dengan penelitian Maser *et al.* (2016) yang mempunyai rerata lama DM lebih lama yaitu  $13 \pm 8$  tahun<sup>21</sup>.

Keterbatasan penelitian ini adalah menggunakan design penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*, penelitian hanya dilakukan pada subjek DM tipe 2, tanpa menggunakan subjek kontrol. Variabel yang diteliti yaitu OPN plasma dengan Vitamin D serum. Perlu penelitian lanjutan dengan pendekatan *cohort* atau *case control* dengan subjek DM tipe 1 atau tipe lain, serta variabel penelitian terkait inflamasi lain misalnya hsCRP, *interleukin* atau *TNF alpha* sehingga dapat dipastikan adanya kondisi inflamasi pada subjek penelitian ini.

### Kesimpulan

Terdapat perbedaan pada kadar OPN ( $p < 0,001$ ) dan 25-OH Vitamin D ( $p < 0,085$ ) pada pasien DM tipe-2 terkontrol dan tak terkontrol

### Kepustakaan

1. American Diabetes Association (ADA), 2018. Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 41(Suppl.1):S13-S27.
2. Perkeni. 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015. pp: 1-75.
3. Polonsky KS, Burant CF. 2016. Type 2 diabetes mellitus. In: Melmed S., Polonsky, KS., Larsen, PR., Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier, pp: 1386-1450.
4. Mitri, J., Muraru, MD., Pittas, AG. 2011. Vitamin D and type 2 diabetes: a

- systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 65(9): 1005–1015.
5. Brownlee, M., Aiello, LP., Cooper, ME., Vinik, AI., Plutzky, J., Boulton, AJM. 2016. Complications of diabetes mellitus. In: Melmed S., Polonsky, KS., Larsen, PR., Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology.* 13<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Elsevier, pp: 1484-1581.
  6. Gravallesse, EM. 2003. Osteopontin: a bridge between bone and the immune system. *J. Clin. Invest.* 112:147-149.
  7. de Fusco, C., Messina, A., Monda, V., Viggiano, E., Moscatelli, F., Valenzano, A., Esposito, T., *et al.* 2017. Osteopontin: relation between adipose tissue and bone homeostasis. *Stem Cells International.* 2017:1-6.
  8. Sase SP., Ganu, JV., Nagane, N. 2012. Osteopontin: a novel protein molecule. *Indian Medical Gazette.* 62-66.
  9. Agah, E., Zardui, A., Saghazadeh, A., Ahmadi, M., Tafakhori, A., Rezaei, N. 2018. Osteopontin (OPN) as a CSF and blood biomarker for multiple sclerosis: a systematic review and meta analysis. *PloS One.* 13(1):e0190252.
  10. Van Driel, M., Pols, HAP., van Leeuwen, JPTM. 2004. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites. *Current Pharmaceutical Design.* 10(00): 1-21.
  11. Al-qtaitat, AI., Aldalaen, SM. 2014. A review of non-collagenous proteins; their role in bone. *AJLS.* 2(6): 351-355
  12. Thurner, PJ., Chen, CG., Lonova-Martin, S., Sun, L., Harman, A., Porter, A., Ager, JW., *et al.* 2010. Osteopontin deficiency increases bone fragility but preserves bone mass. *Bone.* 46:1564–1573
  13. Kahles, F., Finfeisen, HM., Bruemmer, D. 2014. Osteopontin: a novel regulator at the cross roads of inflammation, obesity and diabetes. *Molecular Metabolism.* 3:384-393.
  14. Musialik, K., Skrypnik, D., Dogdanski, P., Szulinska, M. 2014. Osteopontin-a multifunctional protein and its impact on an insulin resistance development. *J Med Sci.* 2(83): 173-176.
  15. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., Carmeliet, G. 2016. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev.* 96: 365-408.
  16. Gil, A., Plaza-Diaz, J., Mesa, MD. 2018. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab.* 72:87-95.
  17. Boyraz, I., Bilge, U., Unalacak, M., Bilgin, M. 2016. A comparison of 25(OH) vitamin D levels in patients with type 2 diabetes on oral hypoglycemic agents and insulin treatment. *Biomed Res.* 27(1):1-5.
  18. Battault, S., Whiting, SJ., Peltier, SL., Sadrin, S, Gerber, G., Maixent, JM. 2012. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr.* DOI 10.1007/s00394-012-0430-5.
  19. Berezin, A. E., Kremzer, A. A. 2013. Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 229:475-481.
  20. Chellaiah, MA., Kizer, N., Biswas, R., Alvarez, U., Strauss-Schoenberger, J., Rifas, L., *et al.* 2003. Osteopontin deficiency produces osteoclast dysfunction due to reduced CD44 surface expression. *Mol. Biol. Cell.* 14:173-189.
  21. Maser, RE., Lenhard, MJ., Pohlig, RT., Balagopal, PB. 2016. Osteopontin and osteoprotegerin levels in type 2 diabetes and their association with cardiovascular autonomic function. *J Diabetes Complications.* 30(3):507-510

## PERBEDAAN TINGKAT DEPRESI DAN KUALITAS HIDUP ANTARA PENDUDUK RURAL DAN URBAN PADA WANITA MENOPAUSE

Budihastuti UR, Melinawati E, Laqif A, Respati SH  
Bagian Obstetri dan Ginekologi, RSUD Dr. Moewardi

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Menopause merupakan suatu proses alamiah pada wanita terkait dengan penuaan. Proses tersebut berdampak terhadap turunnya kualitas hidup atau *Quality of Life* (QoL) para wanita menopause akibat beragam gejala baik fisik maupun kejiwaan khususnya peningkatan depresi. Wanita menopause yang bertempat tinggal di rural dengan wanita yang bertempat tinggal di urban mempunyai tingkat QoL dan depresi yang berbeda. Oleh karena itu, perlu pengkajian yang selanjutnya mampu digunakan untuk memperbaiki kualitas hidup dan menurunkan tingkat depresi wanita menopause.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* yang dilakukan di daerah rural (pedesaan) dan urban (perkotaan). Besar sampel adalah 100 wanita menopause di RSUD Dr. Moewardi yang tinggal di rural dan 100 wanita menopause bertempat tinggal urban yang dipilih melalui *fix disease sampling*. Pengambilan data pada penelitian ini menggunakan alat bantu kuesioner yang telah diuji validitas dan reliabilitasnya.

**Hasil:** Penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan pada tingkat depresi antara wanita menopause rural dengan wanita menopause urban (OR=2,020; CI(95%)=0,180-22,645;  $p < 0.561$ ). Penelitian menunjukkan terdapat perbedaan kualitas hidup antara wanita menopause rural dengan wanita menopause urban, baik pada domain *Occupational Qol*. (OR=0.832; CI(95%)=0.459-1.508;  $p < 0.544$ ). *Health QoL* (OR=1.129; CI(95%)=0.647-1.97;  $p < 0.670$ ). *Sexual Qol* (OR=0.637; CI(95%)=0.296-1.373;  $p < 0.274$ ). dan *Emotional Qol*. (OR= 0.906; CI(95%)=0.488-1.679;  $p < 0.753$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat perbedaan tingkat depresi dan kualitas hidup pada wanita menopause antara yang bertempat tinggal di rural dengan wanita menopause yang bertempat tinggal di urban ( $p > 0.05$ ).

**Kata kunci:** depresi, kualitas hidup, menopause, rural, urban.

## Pendahuluan

Menopause merupakan suatu proses alamiah pada wanita terkait dengan penuaan<sup>1</sup>. Proses tersebut berdampak turunnya kualitas hidup atau *Quality of Life* (QoL) para wanita menopause akibat beragam gejala baik fisik maupun kejiwaan khususnya peningkatan depresi<sup>1,2</sup>. WHO (*World Health Organization*) menyampaikan bahwa persepsi dari individu terhadap hidup yang mereka jalani, berupa sistem penilaian dan budaya tentang dimana dan bagaimana lingkungan tempat tinggal individu tersebut berpengaruh terhadap cita-cita, ekspektasi, standar hidup, dan perhatian disebut sebagai kualitas hidup (QoL)<sup>3</sup>. Wanita menopause yang bertempat tinggal di desa atau rural dengan wanita menopause yang bertempat tinggal di kota atau urban akan berbeda tingkat QoL serta depresinya<sup>4,5,6,7</sup>. Perbedaan tersebut perlu dikaji untuk dapat diketahui dan diharapkan menjadi suatu hasil yang dapat diterapkan untuk menurunkan tingkat depresi dan memperbaiki kualitas hidup wanita menopause.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan studi potong lintang atau *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan di daerah rural (pedesaan) dan urban (perkotaan) dalam waktu 6 bulan.

Variabel bebas dari penelitian ini adalah tingkat depresi, *Occupational QoL*, *Health QoL*, *Sexual QoL* dan *Emotional QoL*. Depresi adalah gangguan mood yang mempengaruhi wanita menopause ditandai dengan gangguan perilaku dan gangguan mental. Kuesioner yang digunakan adalah *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HARS). Pengambilan data awal menggunakan skala data kategorikal, kemudian untuk analisis data maka skala data kontinue diubah menjadi dikotomi yaitu 0 = depresi dengan skor nilai  $\geq 28$  dan 1 tidak dengan skor nilai  $\leq 28$ .

*Occupational QoL* adalah seluruh kegiatan yang dilakukan subjek penelitian dengan menggunakan otot tubuh untuk

menghasilkan gerakan. Kuesioner yang digunakan adalah *Utian Quality of Life Scale* (UQOL). Pengambilan data awal menggunakan skala data kategorikal, kemudian untuk analisis data maka skala data kontinue diubah menjadi dikotomi yaitu 0 = baik dengan skor nilai  $\geq 25$  dan 1 tidak dengan skor nilai  $\leq 25$ .

*Health QoL* adalah seluruh kegiatan yang berhubungan dengan kesehatan wanita menopause. Kuesioner yang digunakan adalah *Utian Quality of Life Scale* (UQOL). Pengambilan data awal menggunakan skala data kategorikal, kemudian untuk analisis data maka skala data kontinue diubah menjadi dikotomi yaitu 0 = baik dengan skor nilai  $\geq 21$  dan 1 tidak dengan skor nilai  $\leq 21$ .

*Sexual QoL* adalah seluruh kegiatan yang diukur melalui aktivitas seksual. Kuesioner yang digunakan adalah *Utian Quality of Life Scale* (UQOL). Pengambilan data awal menggunakan skala data kategorikal, kemudian untuk analisis data maka skala data kontinue diubah menjadi dikotomi yaitu 0 = baik dengan skor nilai  $\geq 8$  dan 1 tidak dengan skor nilai  $\leq 8$ .

*Emotional QoL* adalah kemampuan seseorang untuk menerima, menilai, mengelola, serta mengontrol emosi dirinya sendiri. Kuesioner yang digunakan adalah *Utian Quality of Life Scale* (UQOL). Pengambilan data awal menggunakan skala data kategorikal, kemudian untuk analisis data maka skala data kontinue diubah menjadi dikotomi yaitu 0 = baik dengan skor nilai  $\geq 20$  dan 1 tidak dengan skor nilai  $\leq 20$ .

Variabel terikat pada penelitian ini adalah wanita menopause di daerah rural dan urban. Definisi menopause sendiri adalah suatu masa dimana seorang wanita sudah tidak mengalami menstruasi selama satu tahun secara alami tanpa sebab penyakit lainnya. Hasil data dikategorikan menjadi 2 yaitu 0 = rural dan 1 = urban.

Data yang terkumpul diuji dengan *Spearman Rank Test* untuk mengetahui hubungan variabel bebas dengan variabel terikat. Analisis data dibantu dengan menggunakan *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) 20.0 for Windows.

**Hasil****Tabel 1.** Distribusi karakteristik responden

Karakteristik	N	%
1 Asal responden		
. Rural	100	50
Urban	100	50
2 Usia responden		
. Rural		
<55 tahun	50	50
≥55 tahun	50	50
Urban		
<55 tahun	46	46
≥55 tahun	54	54
3 Pendidikan		
. Rural		
SD	50	50
SMP	25	25
SMA	17	17
Perguruan Tinggi	8	8
Urban		
SD	37	37
SMP	18	18
SMA	24	24
Perguruan Tinggi	21	21
4 Pendapatan		
. Rural		
≤ Rp 1.668.700	87	83
≥ Rp 1.668.700	13	13
Urban		
≤ Rp 1.668.700	63	63
≥ Rp 1.668.700	37	37
5 Lama menopause		
. Rural		
≤ 3th	21	21
≥ 3th	79	79
Urban		
≤ 3th	20	20
≥ 3th	80	80

Sumber: Data Primer, 2018

**Tabel 2.** Hasil Analisis Bivariat Perbedaan Depresi dan Kualitas Hidup terhadap Tempat Tinggal Wanita Menopause

Variabel	Kategori	Tempat Tinggal				OR	CI 95%		P
		Desa		Kota			Batas Atas	Batas Bawah	
		N	%	N	%				
Depresi	Ya	99	99	98	98	2.02	0.18	22.645	<b>0.561</b>
	Tidak	1	1	2	2	0	0	0	
Occupational QoL	Baik	30	30	34	34	0.83	0.45	1.508	<b>0.544</b>
	Tidak	70	70	66	66	2	9	8	
Health QoL	Baik	56	56	53	53	1.12	0.64	1.977	<b>0.670</b>
	Tidak	44	44	47	47	9	7	9	
Sexual QoL	Baik	81	81	87	87	0.63	0.29	1.373	<b>0.247</b>
	Tidak	19	19	13	13	7	6	3	
Emotional QoL	Baik	71	71	73	73	0.90	0.48	1.679	<b>0.753</b>
	Tidak	29	29	27	27	6	8	9	

Sumber: Data Primer, 2018

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji *Chi-Square* (Tabel 4.2) didapatkan nilai  $p > 0.05$  yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan tingkat depresi antara wanita menopause yang bertempat tinggal di urban dan rural ( $p = 0,561$ ). Sedangkan nilai  $OR = 2.02$  dengan  $CI.95\% = 0.180-22.645$ ,

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji *Chi-Square* (Tabel 4.2) didapatkan nilai  $p > 0.05$  yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan gangguan *occupational QoL* antara wanita menopause yang bertempat tinggal di urban dan rural ( $p = 0,544$ ). Sedangkan nilai  $OR = 0.832$  dengan  $CI.95\% = 0.459-1.508$ ,

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji *Chi-Square* didapatkan nilai  $p > 0.05$  yang berarti bahwa terdapat

perbedaan yang signifikan gangguan *Health* QoL antara wanita menopause yang bertempat tinggal di urban dan rural ( $p=0,67$ ). Sedangkan nilai  $OR=1.129$  dengan  $CI.95\%=0.647-1.97$ .

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji *Chi-Square* didapatkan nilai  $p>0.05$  yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan gangguan *sexual* QoL antara wanita menopause yang bertempat tinggal di urban dan rural ( $p=0,247$ ). Sedangkan nilai  $OR=0.637$  dengan  $CI95\%=0.296-1.373$ .

Berdasarkan hasil analisis menggunakan uji *Chi-Square* (Tabel 4.2) didapatkan nilai  $p>0.05$  yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan gangguan *emotional* QoL antara wanita menopause yang bertempat tinggal di urban dan rural ( $p=0,753$ ). Sedangkan nilai  $OR=0.906$  dengan  $CI.95\%=0.488-1.679$ . Dari hasil uji analisis dapat dilihat terdapat perbedaan signifikan tingkat depresi antara wanita menopause yang tinggal di rural dan urban. Pada kelompok wanita menopause yang tinggal di rural 99% mengalami depresi sedangkan pada kelompok wanita menopause yang tinggal di urban 98% mengalami depresi. Hal ini menunjukkan bahwa wanita yang tinggal di rural lebih banyak mengalami depresi studi tentang wanita pascamenopause melaporkan bahwa hampir 87,3% perempuan pedesaan menderita depresi sementara itu 60% dalam kasus wanita urban<sup>8</sup>. Namun berdasarkan hasil analisis data secara statistik tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara tingkat depresi wanita menopause yang tinggal di rural dan urban, yang menyimpulkan bahwa tingkat depresi pada QOL tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara perempuan pedesaan dan perkotaan. Alasannya karena karakter dan budaya masyarakat pedesaan dalam penelitian tersebut lebih menerima perbedaan yang mereka alami sejak menopause, gagasan bahwa menopause adalah hal yang wajar yang harus terjadi pada setiap wanita menopause dan bukan

hanya proses penuaan atau kehilangan kecantikan, tetapi juga proses pematangan<sup>9</sup>.

Sedangkan untuk hasil penelitian pada variabel kualitas hidup diketahui bahwa dari seluruh responden, sebanyak 30 wanita menopause yang bertempat tinggal di desa (30%) dan 34 wanita menopause yang bertempat tinggal di kota (34%) menyatakan jika kualitas hidup mereka pada domain *occupation* baik. Sebanyak 56 wanita menopause yang tinggal di desa (56%) dan 53 wanita menopause yang tinggal di kota (53%) menyatakan jika kualitas hidup mereka pada domain *health* baik. Sedangkan pada domain *sexual*, sebanyak 81 wanita bertempat tinggal di desa (81%) dan 87 wanita menopause bertempat tinggal di kota (87%) termasuk kategori baik. Untuk kualitas hidup domain *emotional*, sebanyak 71 wanita menopause bertempat tinggal di desa (71%) dan 73 wanita menopause bertempat tinggal di kota (73%) termasuk kategori baik. Dari hasil ini dapat dilihat jika tidak terdapat perbedaan yang jauh secara jumlah prosentase antara kualitas hidup pada wanita menopause yang bertempat tinggal di desa maupun di kota, baik pada domain *occupation*, *health*, *sexual*, maupun *emotional*. Dari hasil uji statistik juga tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kualitas hidup wanita menopause yang bertempat tinggal di desa dengan wanita menopause yang bertempat tinggal di kota.

Penelitian untuk mengetahui kualitas hidup wanita menopause, dimana hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada kualitas hidup wanita menopause yang tinggal di kota maupun yang tinggal di desa. Tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara kualitas hidup wanita menopause dengan variabel demografik seperti tipe keluarga, usia, pekerjaan, dan usia mulainya menopause<sup>10</sup>. Hasil penelitian ini didukung oleh sebuah penelitian yang dilakukan di India dimana 90% responden baik yang bertempat tinggal di desa maupun kota mengeluhkan gejala menopause<sup>11</sup>. Hasil yang sama juga didapat dari sebuah studi di Jepang yang mengungkapkan bahwa 24,4%

dari wanita perimenopausal dan 26,6% dari wanita pascamenopause menderita gejala menopause sedang hingga berat. Menurunnya tingkat kualitas hidup berhubungan dengan tingkat keparahan gejala menopause pada wanita menopause di kalangan masyarakat. Dari studi ini dapat disimpulkan bahwa gejala pascamenopause yang dialami oleh wanita adalah sama, terlepas dari tempat tinggal mereka. Hal ini karena adanya pengaruh media massa seperti TV, radio, surat kabar, dan media sosial yang mempengaruhi gaya hidup masyarakat di mana-mana, baik di desa maupun kota. Karena struktur sosial telah mengubah tren sehingga perempuan bergantung pada media massa untuk mengetahui masalah kesehatan mereka<sup>12</sup>.

### Kesimpulan

Terdapat perbedaan pada depresi dan kualitas hidup wanita menopause antara wanita yang hidup di rural (desa) dengan yang hidup di urban (kota) ( $p > 0.05$ ).

### Kepustakaan

1. Davis, SR, Lambrinou, I, Lumsden, M, Mishra, GD, Pal, L, Rees, M, Simoncini, T. *Menopause*. Nature Reviews Disease Primers, 2015. <http://doi.org/10.1038/nrdp.2015.4>
2. Luoto, R. *Hot flushes and quality of life during menopause*. BMC Women's Health, 9(May), 2009. 10–13. <http://doi.org/10.1186/1472-6874-9-13>
3. Jayabharathi, B., & Judie, A. *Complementary health approach to quality of life in menopausal women: a community-based interventional study*. Clinical Interventions in Aging, 2014. 9:1913–1921.
4. Martinez, J.A., Palacios S., Chavida F., Perez M. *Urban-rural differences in Spanish menopausal women*. Rural and Remote Health. 2013. 13(1865): 1–12.
5. Weaver Addie, Himie Joseph A, Taylor Robert Joseph, Matusko Niki N, Abelson, J.M., *Urban vs Rural Residence and the Prevalence of Depression and Mood Disorder Among African American Women and Non-Hispanic White Women*. HHS Public Access, 2016. 72(6), pp.576–583
6. Humeniuk, E, Bojar Iwona, Owoc Alfred, Wojtyla Andrzej, Fronczak Adam. *Psychosocial conditioning of depressive disorders in post-menopausal women*. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. (2011). 18(2), pp.441–445.
7. Utian, W. H., & Woods, N. F. (2013). Impact of hormone therapy on quality of life after menopause, 20(10), 1098–1105. <http://doi.org/10.1097/gme.0b013e318298debe>
8. Dasgupta, D. dan Ray, S. (2009). Menopausal problems among rural and urban women from Eastern India. *Journal Social Health Science*, pp20-33.
9. Yohanis, M., Tiro, E., Irianta, T. (2013). Women in the rural areas experience more severe menopause symptoms. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*, 37: pp86-91.
10. Paulose, B., & Kamath, N. (2018). Quality of Life of Postmenopausal Women in Urban and Rural Communities. *Journal of Menopausal Medicine*. 24(2), 87. doi:10.6118/jmm.2018.24.2.87.
11. Shilpa, K. & Urgagol, A. R. (2015). A comparative study on postmenopausal symptoms in rural and urban women. *International Journal of Community Medicine and Public Health*. 2(4):604-609.
12. Satoh, T., & Ohashi, K. (2005). Quality-of-life assessment in community-dwelling, middle-aged, healthy women in Japan. *Climacteric*. 8(2), 146–153. doi:10.1080/13697130500117961.

## EKSPRESI ANGIOGENIC AGENT(VEGF, IL-6 dan Sel Mast) PADABERBAGAI SUBTIPE KARSINOMA SEL BASAL

Prasetyadi Mawardi

Bagian/KSM I.K. Kulit dan Kelamin FK UNS/RSUD Dr. Moewardi

Surakarta-Indonesia

Email : [prasetyadimawardi@yahoo.com](mailto:prasetyadimawardi@yahoo.com)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Peningkatan ekspresi VEGF dan sel mast dapat meningkatkan fungsi angiogenesis yang merupakan faktor utama dalam pertumbuhan tumor. Karsinoma Sel Basal (KSB) merupakan kanker kulit non melanoma yang berasal dari lapisan basal epidermis dan sel yang tidak mengalami keratinisasi. KSB bersifat invasif secara lokal, agresif dan destruktif, namun metastase sangat rendah. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ada hubungan antara peningkatan ekspresi *angiogenic agent* (VEGF, IL-6 dan Sel Mast) dengan kejadian pertumbuhan tumor.

**Metode:** Penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*, yaitu pengumpulan data yang dinilai secara simultan pada satu periode kemudian dilakukan uji statistik untuk menilai data yang diperoleh. Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta, dengan mengambil sampel yang diduga KSB (KSB A) dan non KSB (KSB NA) kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologik untuk menentukan variabel bebasnya dan pemeriksaan imunohistokimia untuk protein VEGF, IL-6, sel Mast untuk mengetahui variabel terikatnya yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK UNS. Data yang terkumpul dilakukan analisis statistik menggunakan T Test untuk mengetahui perbedaan ekspresinya.

**Hasil:** Rerata ekspresi VEGF-A pada KSB A ditemukan 14 kali lebih tinggi dibandingkan dengan KSB NA dan ekspresi VEGF-A didapatkan berbeda signifikan antara KSB A dan KSB NA ( $p < 0,05$ ). Ekspresi sel mast juga berbeda bermakna antara KSB A dengan KSB NA ( $p < 0,001$ ). Ekspresi IL-6 juga berbeda bermakna antara KSB A dengan KSB NA ( $p < 0,001$ ). Adanya peningkatan *angiogenic agent* dapat menjadi petanda KSB dalam sifat agresivitas sehingga menjadi pertimbangan dalam melakukan penatalaksanaan KSB sehingga mengurangi risiko rekurensi, sifat invasif dan destruktif pada jaringan sekitarnya sehingga dapat meningkatkan *quality of life* pasien. Pentingnya melakukan pemeriksaan ekspresi *angiogenic agent* seperti VEGF-A, sel mast dan IL-6 sebelum melakukan penatalaksanaan pada KSB.

**Kesimpulan:** Keberadaan *angiogenic agent* seperti VEGF-A, sel mast dan IL-6 sangat signifikan dilakukan sebelum melakukan penatalaksanaan pada KSB

**Kata kunci :** *Angiogenic Agent, VEGF, IL-6, Sel Mast, Karsinoma Sel Basal.*



## Pendahuluan

Karsinoma Sel Basal (KSB) merupakan kanker kulit non melanoma yang berasal dari lapisan basal epidermis dan sel yang tidak mengalami keratinisasi.<sup>1</sup> Merupakan kanker kulit non melanoma yang berasal dari lapisan basal epidermis dan sel yang tidak mengalami keratinisasi.<sup>1</sup> Karsinoma sel basal bersifat invasif secara lokal, agresif dan destruktif, namun metastase sangat rendah.<sup>2</sup> Penyebab KSB sampai saat ini belum diketahui secara pasti.<sup>3</sup> Di RSUD dr. Moewardi Surakarta KSB juga menduduki peringkat pertama dari seluruh kanker kulit. Ditemukan 56 kasus KSB selama 2010- 2011. Prevalensinya mencapai 74,13% dan lebih banyak dijumpai pada wanita dibanding pria, yaitu 58,13% dibanding 41,87%.<sup>4</sup> Australia menduduki insidensi paling tinggi KSB, dengan rasio 1041 per 100.000 penduduk pria dan 745 per 100.000 penduduk wanita. Di RSUD dr. Moewardi Surakarta KSB juga menduduki peringkat pertama dari seluruh kanker kulit. Ditemukan 56 kasus KSB selama 2010-2011. Prevalensinya mencapai 74.13% dan lebih banyak dijumpai pada wanita dibanding pria, yaitu 58.13% dibanding 41.87%. Penyimpangan genetik yang paling sering ditemui pada kanker kulit manusia pada gen p53. Gen p53 mengkode phosphoprotein yang terlibat dalam siklus sel dan pemeliharaan stabilitas kromosom.<sup>5</sup> Ditemukan bahwa KSB yang secara histologis agresif terbukti secara signifikan berhubungan dengan peningkatan ekspresi p53, yang mungkin merupakan tanda bentuk mutasi meskipun tidak dapat dibuktikan dengan pasti.<sup>6</sup>

Radiasi ultraviolet (UV) dianggap sebagai faktor etiologi untuk patogenesis KSB, terutama paparan pada waktu-waktu tertentu antara jam 11.00 sampai jam 15.00 yang memiliki intensitas tinggi. UV merupakan karsinogen yang diserap dan secara langsung merusak DNA.<sup>7</sup> Total radiasi UV juga dapat memicu pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti Interleukin (IL)-6 dan Tumour Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$  dalam keratinosit epidermis manusia

.<sup>7</sup> Disregulasi IL-6 telah dilaporkan memiliki hubungan dengan berbagai macam tipe tumor, dan IL-6 memiliki peran yang penting dalam meregulasi apoptosis dari berbagai macam tipe sel. Sebelumnya, myeloid cell leukemia 1 (MCL-1) menunjukkan peningkatan yang signifikan pada KSB dengan ekspresi berlebih dari IL-6 dan karena itu dihubungkan dengan aktivitas anti apoptosis.<sup>8</sup>

Peningkatan MCL-1 ditandai dengan peningkatan angiogenesis dan ekspresi yang tinggi dari basal *Fibroblast Growth Factor (bFGF)*. Di lain pihak peningkatan faktor pertumbuhan seperti basal *FGF*, termasuk *VEGF* dan sel mast meningkatkan pula fungsi angiogenesis, sedangkan angiogenesis merupakan faktor utama dalam pertumbuhan tumor.<sup>9</sup>

Data terbaru mendukung peran tambahan sel mast dalam perkembangan dan progresivitas kanker kulit. Data ini menunjukkan bahwa sel mast mungkin memainkan peran yang berlawanan dalam biologi tumor, dan kondisi lokal mungkin menentukan sel mast memiliki efek mempromosikan atau penghambatan pada tumor. Dengan demikian, penelitian tertentu membawa bukti pada kemungkinan bahwa sel mast mungkin memainkan peran ganda dalam patogenesis tumor, dan, kemudian, dari BCC. Sel mast memiliki gudang mediator yang sangat luas, dengan efek mempromosikan dan penghambatan pada keganasan.<sup>10</sup>

## Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*, yaitu pengumpulan data yang dinilai secara simultan pada satu periode kemudian dilakukan uji statistik untuk menilai data yang diperoleh

Penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta sejak Maret 2018 sampai Juli 2018, pemeriksaan histopatologik dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS untuk menentukan ganas tidaknya sediaan tersebut. Sedangkan pemeriksaan

protein IL-6, VEGF A dan sel mast dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Sampel penelitian ini adalah spesimen lesi kulit dari penderita KSB yang dilakukan biopsi baik secara eksisi maupun biopsi *Punch* dan dilakukan pemeriksaan histopatologik untuk mendiagnosis KSB. Teknik pengambilan sampel ini dengan menggunakan *consecutive sampling* yaitu semua pasien KSB yang datang di RSUD dr. Moewardi yang masuk dalam kriteria inklusi, dilakukan informed consent dan bila setuju langsung diambil sampel biopsi. Subyek berupa pasien Karsinoma Sel Basal yang datang di RSUD dr. Moewardi dengan kriteria Inklusi, yaitu Usia pasien lebih atau sama 18 tahun, penderita KSB primer, predileksi di wajah/kepala, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani informed consent. Kriteria eksklusi, yaitu usia pasien kurang dari 18 tahun, karsinoma sel basal *rekuren* (telah mendapatkan terapi sebelumnya), karsinoma sel basal dengan predileksi selain di wajah dan kepala, tidak disertai kelainan keganasan lain, dan tidak bersedia mengikuti / menolak penelitian.

## Hasil

Berdasarkan penelitian didapatkan data demografik yang dikelompokkan dalam jenis kelamin, usia, dan pekerjaan. (Tabel 1). Subyek dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin untuk mengetahui adanya risiko terjadinya KSB berdasarkan perbedaan jenis kelamin. Dalam penelitian ini dijumpai lebih banyak penderita wanita dibanding pria 13:6 (68,4% : 31,6%), pada kelompok KSB A didapatkan 11:5 (57,9% : 26,3%) sedangkan kelompok KSB NA 2:1 (10,5% : 5,3%). Berdasarkan usia rata-rata berkisar antara 40-75 tahun (Rata-rata  $57,5 \pm 17,5$ ) dan paling banyak di atas usia 50 tahun sebanyak 16 subyek (84,2%), baik pada kelompok KSB A dan KSB NA. Menurut pekerjaannya paling banyak adalah petani (26,2%). Berdasarkan karakteristik KSB berdasarkan jenis kelamin, didapatkan KSB A 1,5kali

lebih banyak daripada KSB NA pada wanita dan secara statistik tidak bermakna  $p > 0,05$ .

Tabel1. Data Demografik Pasien

Karakteristik Pasien	Jumlah	Persentase (%)	KSB A	KSB NA
<b>Jenis Kelamin</b>				
Pria	6	31,6	5 (26,3%)	1 (5,3%)
Wanita	13	68,4	11 (57,9%)	2 (10,5%)
<b>Usia</b>				
40-50 tahun	3	15,8	3 (15,8%)	0
51-60 tahun	8	42,0	6 (31,6%)	2 (10,5%)
61-70 tahun	4	21,1	4 (21,1%)	1 (5,3%)
>70 tahun	4	21,1	3 (15,8%)	0
<b>Pekerjaan</b>				
Ibu rumah tangga	3	15,8	3 (15,8%)	0
PNS/pensiunan	3	15,8	1 (5,3%)	2 (10,5%)
PNS Buruh	4	21,1	3 (15,8%)	1 (5,3%)
Wiraswasta	5	26,2	4 (21,1%)	0
Petani			5 (26,3%)	

Berdasarkan data klinikopatologik (Tabel 2) yang dikelompokkan dalam predileksi tumor, diameter tumor, dan subtype KSB. Pembagian predileksi tumor berdasarkan klasifikasi Baker (2007) yang membagi predileksi wajah menjadi 3 kelompok yaitu *upper face* (wajah bagian atas), *mid face* (wajah bagian tengah dan telinga) serta *lower face* (wajah bagian bawah). Berdasarkan kriteria *Walling* ukuran tumor dengan diameter  $>2,5-3,0$  cm berkontribusi terhadap KSB tipe agresif. Subyek juga dikelompokkan dalam subtype gambaran histopatologik KSB dan ditemukan 5 subtype KSB, yaitu: (i) nodular, (ii) mikronodular, (iii) superfisial, (iv) morfeaform, dan (v) campuran.

Tabel. 2. Data Klinikopatologik Pasien

	Jumlah	Prevalensi (%)	KSB A	KSB NA	p
Predileksi Tumor	5	26,2	4 (21,1%)	1 (5,3%)	0,880
Upper face	1	5,3	11 (57,9%)	2 (10,5%)	
Mid face			1 (5,3%)	0	
Lower face					
Diameter Tumor	9	47,4	7 (36,8%)	2 (10,5%)	0,466
<2 cm	10	52,6	9 (47,4%)	1 (5,3%)	
>2 cm					
Subtipe KSB	4	15,8	1 (5,3%)	3 (15,8%)	0,001
Nodular	2	10,5	2 (10,5%)	0	
Mikronodular	4	21,1	2 (21,1%)	0	
Superficial	7	36,8	7 (36,8%)	0	
Morfeiform					
Campuran					

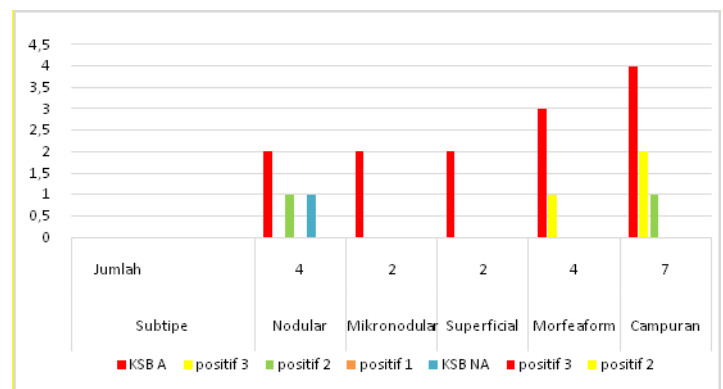
Perbandingan pembacaan ekspresi VEGF-A DAN Il-6 pada kedua penilai dianalisa dengan uji kappa. Berdasarkan Uji Kappa didapatkan koefisien *Cohen's Kappa* sebesar  $\kappa=0.683$  dengan nilai signifikan sebesar 0.003. Pada KSB A ditemukan 14 sampel pasien (73.7%) dengan nilai +3 dan +2 sampel pasien (10,5%) dengan nilai +2 sedangkan pada KSB NA didapatkan 1 sampel pasien dengan nilai +3 (5,3%) dan 2 sampel nilai +2 (10,5%). Dalam penelitian ini diketahui bahwa dijumpai 2 (10,52%) sampel KSB A dan 2 (10,52%) sampel KSB NA yang tidak menunjukkan ekspresi Il-6. Ekspresi Il-6 ditemukan positif pada 15 sampel (78.96%) KSB secara keseluruhan. Menurut analisis statistik Spearman's rho didapatkan hubungan yang signifikan antara

ekspresi Il-6 dan VEGF dengan subtype KSB. ( $p<0.05$ ) (Tabel 3).

Tabel 3. Ekspresi VEGF A dan Sel Mast pada karsinoma sel basal.

No.	Ekspresi	KSB A	KSB NA
1.	VEGF-A	16	3
2.	IL-6	15	2

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi sel mast yang meningkat pada KSB A dibanding KSB NA, sedangkan pada ekspresi sel mast pada berbagai subtype juga dijumpai adanya perbedaan yang bermakna. ( $p < 0.05$ ).



Gambar 1. Ekspresi Sel mast pada KSB

## Diskusi

Karsinoma sel basal merupakan kanker kulit yang paling banyak dijumpai dengan angka kejadian sekitar 70% dari tumor keratinosit.<sup>11</sup> Beberapa penelitian melaporkan KSB sering dijumpai pada pria dibanding wanita. Hal ini disebabkan karena pria mengalami paparan UV yang berulang oleh karena pekerjaannya. Dalam penelitian ini didapatkan kasus KSB lebih banyak ditemukan pada wanita dibandingkan pria, dengan perbandingan 68,4% : 31,6%. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Marcelina dkk., pada tahun 2016 yang melaporkan wanita lebih banyak terkena KSB dibanding pria.<sup>12</sup>

Penelitian ini berdasarkan kelompok umur didapatkan penderita KSB paling banyak

berusia di atas 50 tahun (84,2%), dengan rerata  $57,5 \pm 17,5$  tahun. Insidensi KSB meningkat pada usia di atas 50 tahun,<sup>13</sup> dimana umumnya terjadi pada usia 40-80 tahun.<sup>14</sup> namun kejadian KSB meningkat relatif tinggi pada wanita usia  $< 40$  tahun. Insidensi puncak terjadi pada usia antara 60 dan 80 tahun dengan  $> 95\%$  pasien di atas 65 tahun.<sup>15</sup> Salah satu faktor risiko terjadinya KSB bergantung pada kemampuan kulit menjadi tanning sehingga meningkatkan insidensinya pada penderita usia muda di bawah 40 tahun terutama wanita yang diakibatkan oleh penggunaan tanning beds dalam ruangan. Kulit mudah tanning cenderung berkembang menjadi KSB setelah paparan UV kronis dibandingkan kulit tidak mudah tanning memiliki risiko tinggi terkena KSB dengan paparan UV kronis dan intermiten.<sup>11</sup>

Pada kasus kanker dimana lapisan sel epidermis terdiferensiasi, maka kadar *VEGF-A* lebih tinggi dibandingkan dengan lapisan sel epidermal yang tidak terdiferensiasi. Beberapa penelitian menunjukkan kadar *VEGF-A* meningkat pada sel tumor dibandingkan dengan sel epidermis normal yaitu dengan menggunakan teknik imunohistokimia dan hibridisasi in situ.<sup>16</sup> Pada penelitian ini ekspresi *VEGF-A* ditemukan pada 100% sampel dengan variasi *scoring* sedang hingga kuat. Secara statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna ekspresi *VEGF-A* antara KSB A dan KSB NA ( $p < 0,05$ ). Sehingga dapat dijadikan prognostik dalam menilai risiko tumor menjadi invasif. Hal ini sesuai dengan penelitian yang melaporkan bahwa tingginya kadar *VEGF-A* berpengaruh pada agresivitas dan metastasis KSB.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi sel mast yang meningkat pada KSB A dibanding KSB NA, sedangkan pada ekspresi sel mast pada berbagai *subtype* juga dijumpai adanya perbedaan yang bermakna. ( $p < 0,05$ ). Data terbaru mendukung peran tambahan sel mast dalam perkembangan dan progresivitas kanker kulit. Data ini menunjukkan bahwa sel mast mungkin memainkan peran yang berlawanan dalam

biologi tumor, dan kondisi lokal mungkin menentukan sel mast memiliki efek mempromosikan atau penghambatan pada tumor. Dengan demikian, penelitian tertentu membawa bukti pada kemungkinan bahwa sel mast mungkin memainkan peran ganda dalam patogenesis tumor, dan, kemudian, dari BCC. Sel mast memiliki gudang mediator yang sangat luas, dengan efek mempromosikan dan penghambatan pada keganasan.<sup>10</sup>

Interleukin-6 merupakan sitokin proinflamasi yang memediasi inflamasi kronik dan mungkin berperan penting dalam tumorigenesis yang dipicu inflamasi. Interleukin-6 mengaktifkan faktor transkripsi dalam sel melalui proses fosforilasi baik melalui STAT-1 dan STAT-3. Tingginya kadar STAT-3 telah diamati dalam berbagai tumor, berhubungan dengan tumorigenesis yang diinduksi oleh IL-6. IL-6 juga memiliki kemampuan meregulasi sel untuk survive, pertumbuhan dan proliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel kanker.<sup>17</sup>

### Kesimpulan

Adanya peningkatan *angiogenic agent* (*VEGF*, *IL-6* dan Sel Mast) dapat menjadi petanda KSB dalam sifat agresivitas sehingga menjadi pertimbangan dalam melakukan penatalaksanaan KSB sehingga mengurangi risiko rekurensi, sifat invasif dan destruktif pada jaringan sekitarnya sehingga dapat meningkatkan *quality of life* pasien.

**Kepustakaan**

1. Carucci JA & Leffel D. 2008. *Basal Cell Carcinoma*. In: Wolff K. Goldsmith, Katz, Paller A, Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. New York: Mc Graw Hill: 1036-1041.
2. Zwann E& Haas NK. *Genetic of basal cell carcinoma*. Aus J Dermatol.2010; 51: 81-94.
3. Tilli, CML, Steensel MAM, Krekels GAM, Neumann HAM, Ramaeker. *Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma*. Br J Dermatol. 2005; 152 (6):1108-1124
4. Mayasari N, Darmawan N, Mawardi P. *Karakteristik Kanker Kulit di RSUD Dr. Moewardi Surakarta*. 2012. Pertemuan Ilmiah Tahunan XII Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PIT-Perdoski). Indah Julianto, Prasetyadi Mawardi (editor). Kumpulan Makalah Lengkap. Penerbit ITA, Surakarta.
5. Katayama H, Sasai K, Kawai H, Yuan ZM, Bondaruk J ddk. *Phosphorylation by aurora kinase A induce Mdm2-mediated destabilization and inhibition of p53*. Nature Genetic.2004;36:55-62.
6. Rossenstein P & Weinstocks MA. *P53 mutation in basal cell carcinoma arising in routine users of sunscreen*. Photochem Photobiol.1999; 70:798-806.
7. Brash DE & Heffeman T. *Carcinogenesis: Ultraviolet radiation*. In: Wolff K Goldsmith, Katzs, Paller A, Fitzpatrickcs dermatology in general medicine. 7th ed. New York : Mc Graw Hill.2008: 999-1004
8. Shimizu T. *The role of macrophage inhibitor factor (MIF) in ultraviolet radiation induced carcinogenesis*. Cancer. 2010;2:1555-1564.
9. Winter J, Kneitz, Brocker EB. *Blood vessel Density in Basal Cell Carcinoma and Benign Trichogenic Tumors as a Marker for Differential Diagnosis in Dermatopathology*. Journal of Skin Cancer.2010;10(1155):1-5
10. Theoharides T, Conti P. *Mast Cells: the JEKYLL and HYDE of tumor growth*.2004;25(5):235-241.
11. Gauci J, Muscat G, Aquilina S. *A local prespective on basal cell carcinoma: frequency of subquent skin tumours*. Malta medical school gazette. 2017;1(4):46-55.
12. Marcelina P, Mappiasse A, Anwar AI, Ganda IJ, Hatta M, Masadah R. *Expression of patched-1 protein in aggressive and nonaggressive basal cell carcinoma*. 2018;4(5):122-128.
13. Dourmishev L, Rusinova D, Botev I. *Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma*. Indian Dermatol online J.2013;4(1):12-17
14. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, et al. *Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management*. Cancer metastasis reviews. 2004;23:389-402.
15. Debski T, Lembas L, Jethon J. *Basal cell carcinoma*. Current concepts in plastic surgery.2011:13-48.
16. Hoorens I, Vossaert K, Ongenae K, Brochez L. *Is early detection of basal cell carcinoma worthwhile? Systematic review based on the WHO criteria for screening*.2016;174:1258-1265
17. Gasche J, Hoffmann J, Boland C. *Interleukin-6 promotes tumorigenesis by altering DNA methylation in oral cancers cells*. Int J cancer.2010;129:1053-1063.

## Hubungan antara Bilirubin dengan Kejadian Kardiovaskular Mayor pada Pasien Infark Miokard Akut

**Aji KB\***, **Arifianto H\***, **Nursidiq AA\***, **Indriani S\***, **Wasyanto T\*\***

\*Cardiology Resident; \*\*Cardiologist

Medical Faculty of Sebelas Maret University - Dr. Moewardi Hospital, Surakarta Indonesia

### ABSTRAK

**Latar Belakang :** Studi yang telah lalu menunjukkan bahwa nilai serum bilirubin total berhubungan terbalik dengan kejadian penyakit jantung koroner (PJK), diabetes melitus, hipertensi dan sindroma metabolik. Hubungan antara nilai bilirubin total dengan kejadian kardiovaskular mayor belum diketahui dengan jelas. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat adakah hubungan antara nilai bilirubin total dengan kejadian kardiovaskular pada pasien infark miokard akut (IMA).

**Metode :** Studi kohort prospektif dilakukan pada 75 pasien dengan SKA yang masuk ke unit rawat intensif Rumah Sakit Dr. Moewardi, Surakarta sejak Januari-Maret 2014. Bilirubin total dicek saat 24 jam pertama masuk rumah sakit dan dikelompokkan menjadi kuartil. Nilainya akan diobservasi, dihubungkan dengan **kejadian gagal jantung akut, kematian dan aritmia maligna sebagai kejadian kardiovaskular mayor.**

**Hasil :** Kelompok dengan kadar bilirubin total tinggi ( $n = 38$ ) adalah 2 kuartil teratas dengan nilai bilirubin total  $>0.57$  mg/dl dan kelompok dengan kadar bilirubin total rendah ( $n=37$ ) adalah 2 kuartil terbawah dengan nilai bilirubin total  $<0.57$  mg/dl. Kejadian gagal jantung akut secara signifikan terjadi lebih banyak pada kelompok dengan kadar bilirubin total tinggi (86.8% vs 67.6%) odds ratio (OR) 3.17; confidence interval (CI) 0.99-10.16,  $p = 0.046$ . Tetapi tidak terdapat hubungan yang bermakna antara nilai bilirubin dengan kematian ( $p=0.262$ ) dan kejadian aritmia maligna ( $p=0.728$ ).

**Kesimpulan :** Kadar bilirubin berhubungan erat dengan kejadian gagal jantung akut ( $p=0.046$ ), kematian ( $p=0.262$ ) dan kejadian aritmia maligna ( $p=0.728$ ) pada pasien IMA.

Keywords: Bilirubin, infark miokard akut, kejadian kardiovaskular

## Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab kematian utama di negara berkembang dan sepertiga penyebab kematian di seluruh dunia.<sup>1</sup> Pembentukan oksidan radikal bebas yang berlebihan dari stress oksidatif telah dikenali sebagai mediator sinyal proses yang mendasari terjadinya inflamasi pembuluh darah pada proses atherogenesis.<sup>2</sup> Antioksidan telah lama dikenali memiliki peran proteksi melawan atherosklerosis dan penyakit jantung koroner dengan mencegah oksidasi dari kolesterol LDL.<sup>3</sup>

Bilirubin adalah antioksidan yang potent dibawah kondisi fisiologis yang normal dan mampu menekan proses oksidasi dari lemak dan lipoprotein. Pada percobaan in vitro, bilirubin mampu mencegah pembentukan plak yang berujung dengan pembentukan atherosklerosis.<sup>4</sup> Penelitian prospektif dengan metode kohort memperlihatkan kadar bilirubin yang rendah berhubungan erat dengan kejadian penyakit jantung koroner lebih awal (prematuur).<sup>5</sup>

Banyak memperlihatkan ada hubungan yang terbalik antara kadar serum bilirubin total dengan kejadian penyakit arteri perifer, penebalan tunika intima arteri carotis<sup>6</sup> dan kalsifikasi arteri koroner.<sup>7</sup> Dari studi epidemiologi juga menunjukkan bahwa kadar serum bilirubin total berbanding terbalik dengan kejadian penyakit jantung koroner yang stabil, hipertensi, diabetes dan sindroma metabolik.<sup>5</sup>

Kebanyakan penelitian berfokus pada hubungan serum bilirubin total dengan penyakit jantung koroner yang stabil, masih sedikit yang meneliti tentang hubungan antara serum bilirubin total pada kondisi stress akut dan prognosis jangka pendek. Penelitian ini mencoba mengevaluasi hubungan serum bilirubin dengan kejadian kardiovaskular mayor pada kondisi infark miokard akut

## Metode

Studi kohort prospektif dilakukan pada 75 pasien dengan IMA yang masuk ke unit

rawat intensif Rumah Sakit Dr. Moewardi, Surakarta sejak Januari-Maret 2014.

Bilirubin total dicek saat 24 jam pertama masuk rumah sakit dan dikelompokkan menjadi kuartil. Nilainya akan diobservasi dan dihubungkan dengan kejadian gagal jantung akut, kematian dan aritmia maligna sebagai kejadian kardiovaskular mayor.

Kriteria inklusi sampel adalah masuk dengan diagnosis infark miokard akut ditegakkan dengan adanya nyeri dada khas angina disertai deviasi segmen ST (baik peningkatan maupun penurunan segmen ST) dan peningkatan enzim jantung, baik troponin I maupun CKMB, sampel yang diambil memenuhi seluruh ketiga kriteria tersebut. Pasien yang masuk dengan syok kardiogenik, infeksi, yang didefinisikan dengan angka leukosit >11 ribu, riwayat sakit liver, hepatitis B dan C positif lewat pemeriksaan laboratorium, gagal ginjal kronik, peningkatan serum transaminase >2x nilai normal disingkirkan. Dari follow up pasien dievaluasi kejadian kardiovaskular mayor berupa gagal jantung akut, aritmia maligna dan kematian. Aritmia maligna yang dimasukkan kedalam penelitian ini adalah ventrikel takikardi baik dengan maupun tanpa nadi dan ventrikel fibrilasi.

Hubungan antara Billirubin dengan kejadian kardiovaskuler menggunakan uji chi square, dikatakan memiliki efek signifikan jika nilai  $P < 0.05$ . Analisis ketahanan hidup selama 7 hari masa rawat inap pada kedua kelompok menggunakan kurva Kaplan Meier.

## Hasil

Data karakteristik dasar dari pasien dibagi menjadi kuartil (4 bagian), dua kuartil teratas dikelompokkan menjadi grup dengan kadar bilirubin tinggi dengan jumlah pasien 38 orang dan nilai bilirubin >0,57 mg/dl, sedangkan dua kuartil terbawah dengan jumlah pasien 37 orang dikelompokkan menjadi grup dengan kadar bilirubin rendah, yaitu <0,57 mg/dl. Dari data karakteristik dasar tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok pada

seluruh parameter, kecuali tekanan darah saat awal masuk dengan nilai  $141.59 \pm 32.21$  pada kelompok bilirubin rendah dan  $129.05 \pm 30.39$  pada kelompok bilirubin tinggi dengan nilai  $p=0.03$ , ini menandakan tingkat homogenitas yang tinggi antara kedua kelompok sampel. Pasien dengan ACS dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu dengan dan tanpa adanya suatu elevasi segmen ST pada EKG, tidak didapatkan perbedaan kadar bilirubin yang signifikan pada keduanya.

**Tabel 1. Data karakteristik dasar dan dianalisis dengan Uji T untuk variabel numerik (rasio, interval).**

Parameter	Bilirubin rendah (<0,57 mg/dl) (n= 37)	Bilirubin tinggi (>0,57 mg/dl) (n= 38)	P-value
Usia	58.19±4.90	55.05±8.07	0.13
Jenis kelamin laki-laki	27 (73%)	25 (67%)	0.50
Tipe ACS			0.84
NSTEMI	8	10	
STEMI	29	28	
Tekanan darah	141.59±32.21	129.05±30.39	0.03
Skor GRACE	135.68±37.52	133.16±31.98	0.76
Haemoglobin	12.80±2.13	13.71±1.31	0.03
Leucocyte	10.95±4.61	11.48±3.81	0.57
Trombosit	241.49±66,257	262.89±76,91	0,20
Ureum	43.11±27.32	34.29±16.01	0.28
Creatinin	1.26±0.67	1.21±0.42	0.63
SGOT	41.57±20.84	45.82±27.30	0.66
SGPT	29.54±16.94	32.97±19.42	0.63
<b>Bilirubin</b>	<b>0.41±0.11</b>	<b>0.95±0.31</b>	<b>&lt;0.001</b>
Albumin	4.00±0.41	4.03±0.45	0.69
HDL	39.81±10.55	37.11±10.67	0.27
LDL	124.66±35.77	126.92±34.38	0.78
Riwayat merokok	21 (57%)	23(61%)	0.74
Diabetes	6(16%)	7(18%)	0.80
Hipertensi	21(57%)	19(50%)	0.56

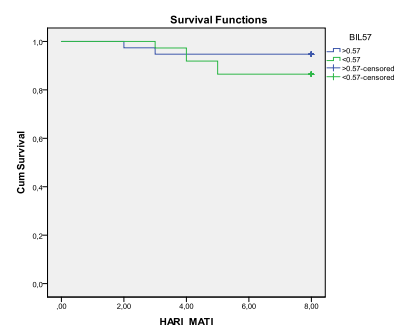
Kedua kelompok diamati presentasi saat awal masuk dan selama berada diruang intensif, dilihat kejadian kardiovaskuler berupa gagal jantung akut, aritmia maligna dan kematian. Didapatkan hasil kelompok dengan bilirubin tinggi memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian gagal jantung akut dengan persentase 86.8% vs 67.5% ( $P=0.046$ ,  $OR=3.168$ ) sedangkan kejadian aritmia maligna lebih banyak

terjadi pada kelompok bilirubin rendah dengan hubungan yang signifikan ( $P=0.728$ ,  $OR 0.804$ ) dan kematian juga lebih banyak terjadi pada kelompok bilirubin rendah dengan hubungan yang signifikan ( $P=0.262$ ,  $OR=0.356$ ).

**Tabel 2. Hubungan antara Billirubin dengan kejadian kardiovaskuler Menggunakan uji chi square**

Variabel	Atribut	Bilirubin tinggi		Bilirubin rendah		p	OR	CI 95%	
		N (38)	%	N (37)	%			Min	Max
Kematian	Yes	2	5.2	5	13.5	<b>0.2</b>	0.3	0.0	1.9
	No	36		32		<b>62</b>	56	96	61
Gagal jantung akut	Yes	33	86.8	25	67.5	<b>0.0</b>	3.1	0.9	10.
	No	5		12		<b>46</b>	68	9	16
Aritmia maligna	Yes	6	15.7	7	18.9	<b>0.7</b>	0.8	0.2	2.6
	No	32		30		<b>28</b>	04	42	65

Kurva Kaplan-Meier menunjukkan angka ketahanan hidup yang lebih tinggi pada kelompok bilirubin tinggi walaupun nilainya tidak signifikan ( $p=0.243$ ).



**Gambar 1. Kurva Kaplan-Meier menunjukkan tingkat ketahanan hidup selama diruang intensif kelompok dengan bilirubin tinggi lebih tinggi dibandingkan kelompok bilirubin rendah.**

### Diskusi

Hemoglobin ekstraseluler dapat dengan mudah teroksidasi dan melepaskan heme, dimana heme bebas ini akan bekerja sebagai



agen sitotoksik, terutama jika ada suatu stress oksidatif dan inflamasi. Ini akan berfungsi sebagai katalis untuk oksidasi LDL kolesterol. Heme juga mengekspresikan molekul adhesi seluler.<sup>8</sup> Heme juga ternyata berhubungan dengan pathogenesis atherosklerotik.<sup>9</sup> Sebagai molekul hidrofobik, heme bebas memiliki efek pada membran sel menyebabkan kerusakan. Ini akan mengkatalisis protein peroksidasi pada membran yang akan membawa kepada pemecahan protein. Enzim heme oxygenase (HO) merombak pro-oksidan heme menjadi biliverdin, besi dan karbonmonoksida. Dari biliverdin akan dirubah menjadi bilirubin dengan aktivitas biliverdin reduktase. Bilirubin ternyata berperan sebagai antioksidan dan berfungsi mencegah oksidasi dari LDL kolesterol. Bilirubin juga berperan sebagai pemakan oksigen radikal bebas dan memiliki efek antikomplement.<sup>10</sup> Akhir-akhir ini banyak studi memfokuskan pada hubungan antara bilirubin dengan PJK stabil.

Schwertner memperlihatkan hubungan berlawanan yang signifikan antara kadar bilirubin dengan prevalensi PJK.<sup>11</sup> Huang meneliti pasien dengan sindrom x kardiak dan memberikan hasil kelompok dengan kadar bilirubin terendah memiliki keluaran terburuk dengan durasi follow up selama 5 tahun.<sup>12</sup> Gullu menyatakan bahwa serum bilirubin yang lebih tinggi memiliki efek protektif melawan disfungsi mikrovaskular dan *coronary flow reserve* yang terganggu.<sup>13</sup> Erdogan mengevaluasi 179 pasien yang akan dilakukan angiografi koroner dengan kecurigaan PJK dan menemukan bahwa makin tinggi nilai bilirubin berhubungan dengan adanya kolateral arteri koroner pada oklusi total kronik.<sup>14</sup> Yoshino melaporkan bahwa makin tinggi nilai bilirubin berhubungan dengan perbaikan fungsi endotel arteri koroner.<sup>15</sup>

Semua studi diatas menyimpulkan bahwa kadar bilirubin yang tinggi berhubungan dengan efek protektif terhadap penyakit kardiovaskular. Tetapi memang semua studi diatas tidak dilakukan pada kondisi stress akut, dan belum ada yang

meneliti tentang hubungan kejadian kardiovaskular yang mengikuti kondisi sindroma koroner akut dengan nilai bilirubin. Okuhara melaporkan bahwa ada kenaikan serum bilirubin pada kondisi serangan akut infark miokard, tetapi tidak pada kondisi non akut.<sup>16</sup> Kadar heme oksigenase (HO) juga meningkat, dan memiliki hubungan yang positif dengan bilirubin. Itu adalah studi yang pertama kali yang mengemukakan bahwa kadar bilirubin dan HO meningkat pada kondisi stress akut pada manusia. Pada studi tersebut disebutkan onset puncak kadar tertinggi HO adalah 21 jam dan bilirubin 15-18 jam setelah infark akut, dan itu merupakan marker laboratorium yang sangat baik sebagai penanda kerusakan otot jantung. Pada studi in vitro memperlihatkan bahwa protein HO dan aktivitasnya diatur didalam miokard pada respon terhadap infark.<sup>17</sup>

Ada 3 jenis protein HO, yaitu HO-1, HO-2 dan HO-3, yang paling umum dikenal sebagai isoenzim dari HO adalah HO-1 dan HO-2, sedangkan HO-3 adalah pseudogene, turunan dari transkripsi HO-2. Pelepasan HO-1 diinduksi oleh kondisi stress akut, tetapi tidak dikeluarkan pada kondisi normal. Sedangkan HO-2 memiliki aktifitas rendah (<10% aktifitas HO-1). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan bilirubin menggambarkan aktifitas HO-1. Kemungkinan mekanisme aktivasi HO-1 adalah karena efek HO-1 dan produknya yaitu bilirubin, memiliki efek sitoprotektif yang mendukung kapasitasnya sebagai antiinflamasi dan antioksidan. Derajat aktivasi HO-1 berhubungan dengan intensitas respon inflamasi terhadap kerusakan miokard yang menyebabkan peningkatan kadar bilirubin.<sup>18</sup>

Nekrosis miokard akan memicu reaksi inflamasi, dimana akan mengaktivasi suatu jalur secara beruntun yang akhirnya akan membentuk jaringan parut pada miokard yang akan berujung pada terjadinya suatu remodeling ventrikel kiri.<sup>19</sup> Remodelling adalah suatu perubahan dari bentuk, ukuran dan komposisi dari miokard karena adanya respon terhadap suatu keadaan. Sitokin

inflamasi memiliki efek yang signifikan terhadap remodelling dari ventrikel kiri. Banyak data menunjukkan IL-1 dan TNF- $\alpha$  sebagai sitokin inflamasi yang terutama menyebabkan remodeling ventrikel kiri. Dilatasi ventrikel kiri dan perubahan komposisi kolagen juga telah diobservasi pada hewan dengan ekspresi TNF- $\alpha$  yang berlebihan.<sup>20</sup>

Kondisi gagal jantung sendiri dipengaruhi erat oleh adanya proses inflamasi.<sup>21</sup> Proses inflamasi sendiri dapat menyebabkan kerusakan miokard dan memperburuk gagal jantung yang mengikuti episode infark. Hubungan gagal jantung dengan proses inflamasi pertama kali diteliti pada 1955 dimana ditemukannya hubungan yang signifikan antara gagal jantung dengan kadar CRP, dan berhubungan positif dengan severitas gagal jantung.<sup>22</sup> Data terkini menunjukkan bahwa sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , TNFR1 dan IL-6 berhubungan erat dengan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri pada studi ekokardiografi.<sup>23</sup> Data secara eksperimental menunjukkan bahwa menurunkan efek dari sitokin inflamasi akan menghambat progresifitas gagal jantung, setelah menginduksi infark miokard pada hewan uji, penghambatan NF Kappa B menghasilkan perbaikan fungsi sistolik dan diastolik ventrikel kiri.<sup>24</sup>

Pada studi yang dilakukan Leung Ong dkk pada tahun 2014 yang melihat hubungan antara nilai bilirubin total dengan angka mortalitas total setelah diikuti selama 4,5 tahun dengan total sampel 4,303 pasien menyatakan pasien dengan nilai bilirubin total 0.1–0.4 mg/dl memiliki angka mortalitas terbesar (19.8%) dibanding dengan pasien yang memiliki kadar bilirubin 0.5–0.7 mg/dl, dan dengan analisis multivariate regresi nilai total bilirubin 0.1–0.4 mg/dl berhubungan signifikan dengan angka mortalitas yang lebih tinggi (hazard ratios, 1.36; 95% confidence interval, 1.07–1.72; P = 0.012).<sup>25</sup>

Hubungan antara nilai bilirubin total yang rendah dengan mortalitas total yang lebih tinggi diduga karena bilirubin memiliki efek antioksidan dan anti

inflamasi.<sup>10,26</sup> Horsfall dkk menyatakan nilai bilirubin total yang lebih rendah berhubungan dengan resiko kejadian penyakit jantung koroner dan mortalitas.<sup>27</sup> Hubungan yang berlawanan antara nilai total bilirubin dan kematian karena kardiovaskular juga telah dilaporkan distudi yang lain.<sup>18</sup> Nilai total bilirubin sering meningkat pada kondisi dengan penyakit liver dan mungkin berhubungan dengan resiko kematian yang lebih tinggi, tetapi pada penelitian ini kita sudah menyingkirkan sampel dengan peningkatan enzim transaminase dan dari anamnesa memiliki riwayat sakit liver. Pada penelitian kali ini didapatkan kematian terjadi lebih tinggi pada kelompok dengan kadar bilirubin rendah, walaupun tidak signifikan, penjelasan yang mendukung hasil ini adalah karena bilirubin memiliki efek antioksidan dan anti inflamasi yang bersifat protektif.

Pada studi yang melihat hubungan nilai bilirubin total dengan kejadian atrial fibrilasi bukan valvular dengan sampel 102 pasien AF *lone* tanpa adanya penyakit kardiovaskular yang lain dibandingkan dengan kontrol 100 pasien dengan irama sinus didapatkan kadar bilirubin pada kelompok AF lebih rendah signifikan dibanding kelompok kontrol. Ini dikarenakan adanya stress oksidatif dan inflamasi yang berperan penting pada kejadian AF yang dilihat dengan nilai CRP meningkat dua kali dibanding kelompok control.<sup>28</sup> AF disini adalah suatu bentuk aritmia dengan etiologi yang diduga kuat adanya suatu proses inflamasi. Setau peneliti belum ada penelitian yang melihat hubungan antara kejadian aritmia maligna dan kadar bilirubin secara langsung, sehingga dasar teori penelitian pada AF *lone* diatas dapat digunakan sebagai pendekatan penjelasan mengapa aritmia maligna lebih condong terjadi pada kelompok dengan kadar bilirubin rendah walaupun tidak signifikan secara statistik. Pengukuran kadar bilirubin diharapkan dapat menjadi alat prediksi kejadian aritmia yang baru.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan nilai bilirubin total

dengan kejadian kardiovaskular dan keluaran jangka pendek pada pasien infark miokard akut. Kejadian kardiovaskular yang dilihat adalah adanya suatu gagal jantung akut, aritmia maligna atau kematian dalam episode perawatan di ruang intensif jantung RS Dr. Moewardi Surakarta. Dari hasil penelitian ini didapatkan hanya gagal jantung akut yang berhubungan signifikan dengan nilai bilirubin, dimana kelompok dengan kadar bilirubin tinggi memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian gagal jantung akut selama masa rawat inap di ruang intensif pada pasien infark miokard akut, sedangkan kejadian aritmia maligna dan mortalitas tidak menunjukkan nilai yang signifikan. Seperti disebutkan diatas bahwa peningkatan kadar bilirubin pada kondisi stress akut menggambarkan adanya produksi dari mediator neurohumoral, produksi sitokin proinflamasi yang meningkat dan enzim H0-1 yang teraktivasi pada kondisi gagal jantung. Ini memperlihatkan bahwa bilirubin dapat digunakan sebagai penanda respon inflamasi akut dan deteksi kejadian gagal jantung akut pada pasien dengan infark miokard akut.

### Kesimpulan

Dari penelitian ini menunjukkan bahwa bilirubin dapat digunakan sebagai penanda inflamasi akut dan berhubungan dengan kejadian kardiovaskuler mayor (kejadian gagal jantung akut, kejadian aritmia maligna, kematian).

### Kepustakaan

- Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s*. Nature 1993;362:801-9.
- Madamanchi NR, Vendrov A and Runge MS. *Oxidative stress and vascular disease*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2005;25:29-38.
- Frankel EN, Kanner J, German JB. *Inhibition of oxidation of human low density lipoprotein by phenolic substances in red wine*. Lancet 1993;341:454-7.
- Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, et al. *Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance*. Science 1987;235:1043-6.
- Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC. *Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 1996;16: 250-5.
- Perlstein TS, Pande RL, Beckman JA, et al. *Serum total bilirubin level and prevalent lower extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2008;28:166-72.
- Zhang ZY, Bian LQ, Kim SJ. *Inverse relation of total serum bilirubin to coronary artery calcification score detected by multidetector computed tomography in males*. Clinical Cardiology 2012;35:301-6.
- Morita T. *Heme oxygenase and atherosclerosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:1786-1795.
- Jeney V, Balla J, Yachie A, et al. *Pro oxidant and cytotoxic effects of circulating heme*. Blood 2002;100:879-887.
- Shibahara S. *The heme oxygenase dilemma in cellular homeostasis: new insights for the feedback regulation of heme catabolism*. Tohoku J Exp Med 2003;200:167-186.
- Schwertner HA, Jackson WG and Tolan G. *Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease*. Clin Chem 1994;40:18-23.
- Huang SS, Huang PH, Leu HB, et al. *Serum bilirubin predicts long-term clinical outcomes in patients with cardiac syndrome X*. Heart 2010;96:1227-1232.
- Gullu H, Erdogan D, Tok D, et al. *High serum bilirubin concentrations preserve*

- coronary flow reserve and coronary microvascular functions. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2289-2294.
14. Erdogan T, Çiçek Y, Kocaman SA, et al. *Increased serum bilirubin level is related to good collateral development in patients with chronic total coronary occlusion. Intern Med* 2012;51:249-255.
  15. Yoshino S, Hamasaki S, Ishida S, et al. *Characterization of the effect of serum bilirubin concentrations on coronary endothelial function via measurement of high sensitivity C reactive protein and high density lipoprotein cholesterol. Heart Vessels* 2013;28(2):157-65.
  16. Okuhara K, Kisaka T, Ozono R, et al. *Change in bilirubin level following acute myocardial infarction is an index for heme oxygenase activation. South Med J* 2010;103:876-881.
  17. Mito S, Ozono R, Oshima T, et al. *Myocardial protection against pressure overload in mice lacking Bach1, a transcriptional repressor of heme oxygenase-1. Hypertension* 2008;51:1570-1577.
  18. Gul M, Uyarel H, Ergelen M, et al. *Prognostic Value of Total Bilirubin in Patients With ST Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Coronary Intervention. Am J Cardiol* 2013;111:166-171.
  19. Frangogiannis NG. *Regulation of the Inflammatory Response In Cardiac Repair. Circ Res* 2012;110:159-173.
  20. Diwan A, Dibbs Z, Nemoto S, et al. *Targeted overexpression of noncleavable and secreted forms of tumor necrosis factor provokes disparate cardiac phenotypes. Circulation.* 2004;109:262-268.
  21. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. *Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. N Engl J Med.* 1990; 323:236-241.
  22. Elster SK, Braunwald E, Wood HF, et al. *A study of C reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. Am Heart J.* 1956; 51:533-541.
  23. Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, et al. *Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study). Heart Vessels.* 2009; 24: 22-26.
  24. Kawano S, Kubota T, Monden Y, et al. *Blockade of NF kappaB improves cardiac function and survival after myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006; 291:1337-1344.
  25. Ong KL, Allison MA, Cheung BM, et al. *The Relationship between Total Bilirubin Level and Total Mortality in Older Adults: The United States National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. PloS ONE* 9(4):94479.
  26. Lin JP, Vitek L, Schwertner HA, et al. *Serum bilirubin and genes controlling bilirubin concentrations as biomarkers for cardiovascular disease. Clin Chem* 56: 1535–1543.
  27. Horsfall LJ, Nazareth I, Petersen I, et al. *Cardiovascular events as a function of serum bilirubin levels in a large, statin-treated cohort. Circulation* 126: 2556–2564.
  28. Demira M, Demirb C, Uyana U, et al. *The Relationship Between Serum Bilirubin Concentration and Atrial Fibrillation Cardiol Res.* 2013;4(6):186-191.

## HUBUNGAN ANTARA LOKASI KEJADIAN STEMI DENGAN KEMATIAN DI RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. MOEWARDI

Tuko Srimulyo

Bagian Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah, Universitas Sebelas Maret / RSUD Dr. Moewardi

### ABSTRAK

**Latar Belakang.** Aritmia dan gangguan konduksi pada pasien dengan ST-elevation Myocardial Infarction (STEMI) berhubungan dengan prognosis yang buruk. Perbedaan jenis aritmia berdasarkan lokasi STEMI juga berhubungan dengan prognosis yang buruk. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kejadian aritmia dan kematian dalam perawatan pasien STEMI di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

**Metode.** Desain penelitian ini menggunakan metode retrospective cross sectional. Diambil data pasien STEMI yang dirawat di RSUD Dr. Moewardi dari bulan Oktober 2015 sampai Oktober 2016. Data yang didapatkan antara lain usia, jenis kelamin, temuan laboratorium dan ekokardiografi, lokasi infark, serta kejadian aritmia dan gangguan konduksi. Semua dinilai dan dilaporkan sebagai mean  $\pm$  standar deviasi. Kematian di dalam rumah sakit ini merupakan hasil akhir dari penelitian ini.

**Hasil.** Total 169 pasien dengan diagnosis utama STEMI dari bulan Oktober 2015 sampai Oktober 2016. Pasien dengan konduksi lebih sering terjadi pada STEMI inferior dibandingkan dengan STEMI anterior (3.7%:1.0%,  $HR=3.9$ ,  $p<0.001$ ). Sedang pasien dengan kematian di rumah sakit lebih sering terjadi pada STEMI anterior dibandingkan pada STEMI inferior (7.7%:11.3%,  $HR=0.65$ ,  $p<0.001$ ).

**Kesimpulan.** Pasien *STEMI inferior* lebih sering terjadi konduksi ( $HR=3.9$ ) namun lebih jarang terjadi kematian di rumah sakit ( $HR=0.65$ ) dibandingkan dengan *STEMI anterior*.

Kata Kunci : STEMI, Aritmia, Konduksi, Kematian.

## PENDAHULUAN

Aritmia dan gangguan konduksi biasa terjadi pada jam-jam awal, yaitu <48 jam setelah IMA dan menjadi penyebab utama kematian pada fase pra-rumah sakit. Iskemia dan infark miokard menyebabkan perubahan metabolik dan elektrofisiologi yang berat serta dapat menginduksi terjadinya aritmia dari yang tidak bergejala sampai aritmia letal yang mengancam nyawa.<sup>1</sup> *Sudden cardiac death (SCD)* sering dikaitkan dengan patofisiologi ini, tetapi banyak pasien dapat bertahan hidup pada tahap awal sindroma koroner akut (SKA) dan mencapai fasilitas medis di mana manajemen iskemia dan infark harus menyertakan pemantauan *electrocardiography (ECG)* dan hemodinamik yang terus menerus serta respon terapi yang cepat untuk insiden aritmia.<sup>2</sup>

Setidaknya sekitar 75% pasien dengan IMA terjadi aritmia selama periode periinfark.<sup>3</sup> Insidensinya yaitu sekitar 28% untuk new onset atrial fibrillation, 13% untuk nonsustained ventricular tachycardia, 10% untuk high degree atrioventricular block, 7% untuk sinus bradycardia, 5% untuk sinus arrest, 3% untuk sustained ventricular tachycardia (VT), dan 3% untuk ventricular fibrillation (VF).<sup>4</sup> Pada pasien dengan IMA kejadian VT/VF awal akan meningkatkan risiko mortalitas dalam 30 hari sebesar 22% bila dibandingkan dengan pasien tanpa VT/VF yaitu sebesar 5%.<sup>5</sup> Angka kejadian sustained VT/VF yang terjadi dalam waktu 48 jam setelah onset SKA telah menurun selama beberapa decade terakhir. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh ketersediaan yang luas terapi revaskularisasi untuk membatasi ukuran luasnya infark, serta karena peningkatan dalam penggunaan  $\beta$ -bloker.

Manajemen takiaritmia ventrikel berdasarkan ada tidaknya gejala dan tanda klinis serta profil hemodinamik pasien.<sup>7</sup> Aritmia dan gangguan konduksi menjadi penyulit pada infark miokard akut (AMI) dan kondisi tersebut menjadi prognosis buruk pada beberapa laporan penelitian.<sup>1, 5</sup>

Angka kejadian takiaritmia ventrikel dan blok atrioventrikular (AV) derajat tinggi yang mengikuti AMI dilaporkan mencapai 20% dan dalam beberapa penelitian berhubungan dengan peningkatan mortalitas jangka pendek.<sup>2</sup> Menariknya, ukuran infark yang luas dikaitkan dengan terjadinya bradikardia, accelerated idioventricular rhythm (AIVR) dan sustained VT tapi tidak VF. Baik VF maupun PVC (premature ventricular contraction) terutama R on T sering terjadi selama fase awal STEMI, ketika terjadi heterogenitas yang cukup besar dalam aktivitas listrik pada miokard. R on T sendiri dapat memicu timbulnya VF.<sup>10</sup>

Beberapa penelitian skala kecil menghubungkan antara kejadian aritmia dengan berbagai distribusi lokasi infark miokard, dan telah banyak penelitian menunjukkan adanya hubungan antara infark miokard inferior dengan blok AV.<sup>1, 6</sup> Temuan ini lebih lanjut didukung dengan anatomi vaskularisasi jantung. Arteri koroner kanan memasok vaskularisasi nodal AV pada 90% individu sedangkan ventrikel kiri diberikan oleh sistem arteri koroner kiri dan kanan. Sedangkan data tentang kejadian takiaritmia ventrikel dengan lokasi infark miokard masih kontroversial.<sup>3</sup>

## METODE

Desain penelitian ini adalah studi potong lintang retrospektif. Subjek penelitian ini adalah pasien STEMI yang dirawat di rumah sakit umum daerah (RSUD) dr. Moewardi, Surakarta antara bulan Oktober 2015 hingga Oktober 2016. Data diperoleh dari rekam medis yang berisi informasi mengenai **demografi, faktor risiko, penyakit penyerta, electrocardiography, pemeriksaan laboratorium, dan laporan ekokardiografi.** Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah data yang tidak lengkap dari rekam medis.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah kematian selama perawatan. Sedangkan variabel tergantung adalah lokasi infark miokard.

STEMI didefinisikan sebagai nyeri dada khas angina disertai elevasi segmen ST baru di titik J pada minimal dua sadapan

yang berdekatan ( $\geq 0.2\text{mV}$  pada V1-V2 dan  $\geq 0.1\text{mV}$  pada lead lainnya). Aritmia berdasarkan hasil sadapan EKG. Semua pasien STEMI dirawat di ruang Intensive cardiovascular coronary unit (ICVCU) dilakukan perekaman EKG 12 lead tiap hari sampai pasien dipulangkan. Takikardi ventrikel adalah  $\geq 3$  irama ventrikular dengan kecepatan  $\geq 100$  kali permenit. Fibrilasi ventrikel adalah gangguan irama jantung yang berasal dari ventrikel, terjadi ketidakteraturan irama jantung yang akan menyebabkan henti jantung. Komplit AV blok suatu kondisi dimana tidak terdapatnya konduksi AV yang akan menyebabkan laju jantung yang rendah tergantung dari *escape beat* nya. Kematian selama perawatan didefinisikan kematian pasien oleh sebab apapun saat masih dalam perawatan, terhitung dari pasien terdaftar di ruang gawat darurat. Lokasi infark miokard sesuai dengan gambaran EKG-12 lead.

Dalam rancangan penelitian ini lokasi miokard dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama adalah STEMI anterior yaitu adanya elevasi segmen ST pada lead V1-V4 atau V1-V6. Kelompok kedua adalah STEMI inferior yaitu adanya elevasi segmen ST pada lead II, III, aVF.

Pasien dengan kecurigaan STEMI segera dilakukan perekaman EKG setelah pasien tiba di ruang gawat darurat dengan menggunakan mesin BTL-08 MD3 ECG. Kemudian dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan laboratorium termasuk CK-MB dan Troponin I diukur dengan Mini-VIDAS (BioMerieux, Marcy, Perancis). Kemudian jika diagnosis STEMI telah ditegakkan pasien dirawat di ruang ICVCU dan dilakukan perekaman EKG secara terus menerus dengan monitor dan EKG 12 lead setiap hari sampai pasien dipulangkan. Setiap ada kejadian aritmia direkam dan dicatat di rekam medis pasien.

Analisis data statistik dilakukan dengan menggunakan Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 (IBM, Chicago, USA) dan Microsoft Excel 2007 (Microsoft, Washington, USA). Variabel kategori ditampilkan sebagai persentase.

Variabel kontinyu dengan distribusi data normal ditampilkan sebagai mean + SD. Analisis univariat digunakan untuk menilai hubungan variabel klinis terhadap hasil akhir. Nilai  $p < 0,05$  dianggap untuk menunjukkan perbedaan yang signifikan.

## HASIL

Dari 169 subyek penelitian yang diambil dari data rekam medis dari bulan Oktober 2015 – Oktober 2016, yang terdiri dari 131 (77.5%) laki-laki dan 38 (22.5%) perempuan. Usia rata-rata dari populasi penelitian ini adalah  $63.66 \pm 14.01$  tahun. Kemudian dari 169 pasien STEMI tersebut itu dibagi menjadi 2 kelompok yaitu pasien dengan STEMI anterior (45.4%) dan STEMI inferior (54.5%).

Jumlah pasien laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Dari penelitian ini juga diketahui prevalensi dari faktor resiko penyakit jantung koroner seperti hipertensi (22.3%), diabetes mellitus (20.2%), hiperkolesterolemia (8.3%) dan merokok (46,7%). Sedangkan untuk status *Killip* pada saat presentasi pasien pada saat datang di instalasi gawat darurat, *Killip-1* adalah yang terbanyak yaitu sebanyak 59.2%, *Killip 2* (21.9%), *Killip 3* (8.9%), *Killip-4* (10.1%). *Killip-1* adalah pasien sindrom koroner akut tanpa tanda dan gejala gagal jantung, *Killip-2* dengan tanda dan gejala gagal jantung, *Killip-3* dengan udem paru akut sedangkan *Killip-4* pasien SKA dengan tanda dan gejala syok kardiogenik. Insiden gangguan konduksi lebih banyak terjadi pada STEMI Inferior jika dibandingkan dengan STEMI Anterior. Sebanyak 3.7% pasien dengan STEMI Inferior terjadi Total AV blok (TAVB), sedangkan hanya 1.0% pasien STEMI Anterior yang terjadi TAVB (HR = 3.9,  $p < 0.001$ ). Tidak ada perbedaan yang bermakna insiden ventrikular takikardi (VT) berdasarkan lokasi STEMI pada penelitian ini (7.3% pada STEMI Inferior vs 7.9% STEMI Anterior, HR = 0.89,  $p = 0.064$ ). Ventrikular fibrilasi sedikit lebih sering terjadi pada STEMI Anterior (9.0% vs 8.1%, HR = 0.65,  $p = 0.023$ ).<sup>2</sup> akan ditunjukkan hasil dari analisis univariate.

Pasien dengan STEMI Anterior lebih banyak yang meninggal sebelum keluar dari rumah sakit (dalam perawatan) jika dibandingkan dengan pasien STEMI Inferior adalah 11.3% berbanding 7.7%,  $HR = 0.65$ ,  $p < 0.001$ ). Sedang pasien dengan kematian dirumah sakit lebih sering terjadi pada STEMI anterior dibandingkan pada STEMI inferior (7.7%:11.3%,  $HR=0.65$ ,  $p < 0.001$ ).

## PEMBAHASAN

Pasien dengan STEMI Inferior lebih cenderung terjadi gangguan konduksi nodus AV, sedangkan pasien dengan STEMI Anterior lebih cenderung terjadi ventrikular fibrilasi. Pasien dengan STEMI Anterior dengan adanya blok AV total lebih banyak yang meninggal didalam rumah sakit dibandingkan dengan pasien STEMI Anterior yang tidak terjadi gangguan konduksi. Temuan ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang mengevaluasi adanya hubungan antara lokasi AMI dengan kejadian aritmia. Beberapa laporan menunjukkan bahwa adanya hubungan antara STEMI Inferior dengan kejadian berbagai derajat AV blok.<sup>8-14</sup>

Bahwa distribusi pembuluh darah koroner. AV node dan sistem konduksi proksimal infranodal mendapatkan aliran darah dari arteri AV nodal yang berasal dari RCA. Oklusi akut dari RCA akan menyebabkan infark inferior dan atau posterior yang disebabkan oleh AV nodal iskemia dan berbagai derajat AV blok. Hasil penelitian kami sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa TAVB setelah AMI merupakan prediktor mortalitas jangka pendek yang signifikan. Pasien dengan AV blok komplit 1.4 kali akan lebih mudah terjadi hasil akhir yang fatal selama perawatan AMI.<sup>15</sup>

Sebagai tambahan penelitian ini juga memberikan informasi tentang kematian jangka pendek, dan membantu mengidentifikasi beberapa prediktor kematian dalam rumah sakit pada pasien STEMI. Sedangkan intervensi dini setelah AMI dengan pacing atau penggunaan obat antaritmia akan mempengaruhi hasil akhir

dari penelitian ini dan diperlukan penelitian lebih lanjut.<sup>14</sup>

## KESIMPULAN

Pasien dengan STEMI inferior lebih sering terjadi konduksi ( $HR=3.9$ ) namun lebih jarang terjadi kematian di rumah sakit ( $HR=0.65$ ) dibandingkan STEMI anterior.



## KEPUSTAKAAN

1. Alpmann A, Guldal M, Erol C. *The role of arrhythmia and left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction and bundle branch block.* Jpn. Heart J. 1993;34(2):145–157.
2. Archbold RA, Sayer JW, Ray S. *Frequency and prognostic implications of conduction defects in acute myocardial infarction since the introduction of thrombolytic therapy.* Eur Heart J. 1998;19(6):893–898.
3. Behar S, Zissman E, Zion M. *Complete atrioventricular block complication inferior acute wall myocardial infarction: Short- and long-term prognosis.* Am Heart J. 1993;125:1622–1627.
4. Clemmensen P, Bates ER, Califf RM. *Complete atrioventricular block complicating inferior wall acute myocardial infarction treated with reperfusion therapy.* Am J Cardiol. 1991;67:225–230.
5. Dubois C, Pierard LA, Smeets JP. *Short- and longterm prognostic: Importance of complete bundle-branch block complicating acute myocardial infarction.* Clin Cardiol. 1988; 11(5): 292–296.
6. Fluck DC, Olsen E, Pentecost BL. *Natural history and clinical significance of arrhythmias after acute cardiac infarction.* Br Heart J. 1967;29(2):170–189.
7. Gacioch GM, Topol EJ. *Sudden paradoxical clinical deterioration during angioplasty of the occluded right coronary artery in acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol. 1989;14:1202–1209.
8. Goldberg RJ, Zevallos JC, Yarzebski J. *Prognosis of acute myocardial infarction complicated by complete heart block: The Worcester Heart Attack Study.* Am J Cardiol. 1992;69:1135–114.
9. Haim M, Hod H, Kaplinsky E. *Frequency and prognostic significance of high-degree atrioventricular block in patients with a first non-Q-wave acute myocardial infarction.* Am J Cardiol. 1997;79:674–676.
10. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, et al. *The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction.* Circulation. 1978;58(4):689–699.
11. Lie KI, Wellens HJ, Schuilenburg RM, Becker AE, Durrer D. *Factors influencing prognosis of bundle branch block complicating acute antero-septal infarction. The value of His bundle recordings.* Circulation. 1974;50(5):935–94.
12. McDonald K, O’Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K, Mulcahy R. *Heart block as a predictor of in-hospital death in both acute inferior and acute anterior myocardial infarction.* Q J Med. 1990;74: 277–282.
13. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H. *Long-term outcome in patients with inferior myocardial infarction and complete atrioventricular block.* J Am Coll Cardiol. 1988;12:589–594.
14. Rathore SS, Gersh BJ, Berger PB. *Acute myocardial infarction complicated by heart block in the elderly: Prevalence and outcomes.* Am Heart J 2001;141(1):47–54.
15. Simons GR, Sgarbossa E, Wagner G. *Atrioventricular and intraventricular conduction disorders in acute myocardial infarction: A reappraisal in the thrombolytic era.* Pacing Clin Electrophysiol. 1998;21(12):2651–2663.