



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00201974992, 9 Oktober 2019

Pencipta

Nama : **Dr. dr. Eka Ginanjar, Sp.PD-KKV, Prof. Dr. dr. Idrus Alwi, Sp.PD-KKV., , dkk**
Alamat : **Jl. H. Taiman RT 004 RW 010 Gedong, Pasar Rebo, Jakarta Timur, Dki Jakarta, 13760**
Kewarganegaraan : **Indonesia**

Pemegang Hak Cipta

Nama : **Universitas Indonesia**
Alamat : **Gedung Pusat Administrasi, Lantai II, Kampus UI, Depok, Depok, Jawa Barat, 16424**
Kewarganegaraan : **Indonesia**
Jenis Ciptaan : **Karya Ilmiah**
Judul Ciptaan : **Mekanisme Inflamasi Pada Pasien SKA Dengan PGK**
Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia : **4 September 2019, di Depok**
Jangka waktu perlindungan : **Berlaku selama 50 (lima puluh) tahun sejak Ciptaan tersebut pertama kali dilakukan Pengumuman.**
Nomor pencatatan : **000157861**

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.

Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.

a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL



Dr. Freddy Harris, S.H., LL.M., ACCS.
NIP. 196611181994031001

LAMPIRAN PENCIPTA

No	Nama	Alamat
1	Dr. dr. Eka Ginanjar, Sp.PD-KKV	Jl. H. Taiman RT 004 RW 010 Gedong, Pasar Rebo
2	Prof. Dr. dr. Idrus Alwi, Sp.PD-KKV.	Jl. Wolter Monginsidi No.62 RT 002 RW 004 Petogogan, Kebayoran Baru
3	Dr. dr. Muhammad Yamin, Sp.JP(K)	Green Cove Blok A3/19 RT 001 RW 011 Cilenggang, Serpong
4	dr. Aida Lydia, Sp.PD-KGH., PhD.	Cluster Kebayoran Essence L Dharmangsa Vi RT 005 RW 013 Pondok Aren
5	Dr. dr. Kuntjoro Harimurti, Sp.PD-KGer.	Jl. Kebon Bawang VIII No.31 RT 002 RW 002 Kebon Bawang Tanjung Priok
6	Prof. dr. Suzanna Immanuel, Sp.PK(K).	Jl. Pasir Putih VII No.7 RT 009 RW 010 Ancol, PAdemangan
7	Dr. dr. Taufik Indrajaya, Sp.PD-KKV	Jl. Bank Raya X No.6 RT 056 RW 015 Lorok Pakjo, Ilir Barat I





UNIVERSITAS INDONESIA

**PENGARUH BETA2-MIKROGLOBULIN DAN *FIBROBLAST
GROWTH FACTOR 23* TERHADAP KEPARAHAN KORONER
DAN *MAJOR ADVERSE CARDIAC EVENT* PADA PASIEN
SINDROM KORONER AKUT DENGAN PENYAKIT GINJAL
KRONIK**

DISERTASI

**EKA GINANJAR
1406665022**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
JAKARTA
MEI 2019**

HALAMAN PENGESAHAN

Disertasi ini diajukan oleh :

Nama : Eka Ginanjar

NPM : 1406665022

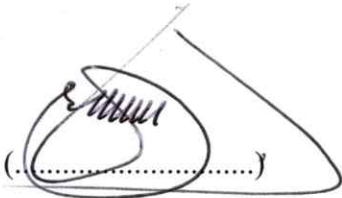
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran

Judul Disertasi : Pengaruh Beta2-Mikroglobulin dan *Fibroblast Growth Factor* 23 terhadap Keparahan Koroner dan *Major Adverse Cardiac Event* pada Pasien Sindrom Koroner Akut dengan Penyakit Ginjal Kronik

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Doktor pada Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Dewan Penguji

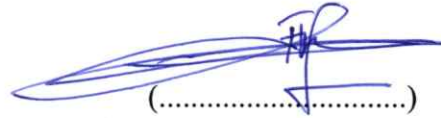
Promotor : Prof. Dr. dr. Idrus Alwi, Sp.PD-KKV



(.....)

Kopromotor :

Dr. dr. Muhammad Yamin, Sp.JP(K)



(.....)

dr. Aida Lydia, PhD, Sp.PD-KGH



(.....)

Tim Penguji:

Prof. Dr. dr. Suhendro, Sp.PD-KPTI



(.....)

Dr. dr. Kuntjoro Harimurti, Sp.PD-KGer, MSc



(.....)

Prof. Dr. dr. Suzanna Immanuel, Sp.PK(K)



(.....)

Dr. dr. Taufik Indrajaya, Sp.PD-KKV



(.....)

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 23 Mei 2019

**Pengaruh Beta2-Mikroglobulin dan Fibroblast Growth Factor 23 terhadap
Keparahan Koroner dan Major Adverse Cardiac Event pada Pasien
Sindrom Koroner Akut dengan Penyakit Ginjal Kronik**

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia. WHO melaporkan 17,5 juta orang meninggal akibat penyakit kardiovaskular pada tahun 2012.¹ Di Indonesia, prevalensi Penyakit jantung koroner (PJK) pada tahun 2018 mencapai 1,5% penduduk.² Penyakit jantung koroner bermanifestasi mulai dari asimtomatik hingga sindrom koroner akut (SKA) yang meliputi *ST Elevation Myocardial Infarction* (STEMI), *Non ST Elevation Myocardial Infarction* (NSTEMI) dan angina pektoris tidak stabil (*unstable angina pectoris* / UAP). Data di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo menunjukkan bahwa angka mortalitas pasien SKA dari tahun 1990 sampai dengan 2007 mencapai 12%.³ Pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK) diketahui meningkatkan risiko keparahan SKA dan risiko mortalitas akibat penyakit kardiovaskular.

Beta2-mikroglobulin (β 2-M) merupakan sebuah polipeptida yang berpotensi untuk menjadi penanda inflamasi lokal atau sistemik.¹⁰ Peningkatan molekul β 2-M yang dimodifikasi oleh *Advance glycation end products* (AGEs) berdampak pada peningkatan TNF- α , IL-1 β , serta IL-6 di dalam arteri sehingga terjadi proses inflamasi kronik yang merusak endotel pembuluh darah. Hal ini dibuktikan oleh beberapa penelitian yang menemukan bahwa β 2-M berhubungan dengan mortalitas dan morbiditas penyakit kardiovaskular.¹¹

Abnormalitas metabolisme mineral, hiperparatiroidisme, dan defisiensi vitamin D pada pasien PGK merupakan kumpulan gejala yang dikenal sebagai *Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders* (CKD-MBD) dan diketahui juga berperan terhadap buruknya luaran SKA pada pasien PGK. Abnormalitas mineral dan metabolisme tulang, contohnya hiperfosfatemia, memiliki hubungan dengan kalsifikasi arteri.⁸ *Fibroblast growth factor 23* (FGF23) memiliki peran untuk mengatur fosfor dan metabolisme vitamin D serta memiliki pengaruh penting dalam homeostasis fosfat.¹⁵ Kadar FGF23 meningkat secara bermakna dan menjadi

suatu gambaran patologis sejalan dengan perkembangan penyakit ginjal. Peningkatan kadar FGF23 akan meningkatkan risiko keparahan koroner dan kematian pada pasien PGK melalui mekanisme hipertrofi ventrikel kiri, kalsifikasi pembuluh darah, dan defisiensi status *Klotho* yang merupakan protein penanda gangguan pembuluh darah dan Vitamin D aktif dalam pembuluh aorta.⁸

Beratnya luaran sindrom koroner akut salah satunya dipengaruhi oleh beratnya derajat keparahan koroner yang terkait dengan proses aterosklerosis.¹⁷ Terdapat beberapa penilaian yang dapat digunakan untuk menilai keparahan koroner, di antaranya adalah skor Gensini.¹⁷⁻¹⁹ Skor Gensini merupakan sistem penilaian keparahan koroner yang paling umum digunakan. Perhitungan skor Gensini mempertimbangkan lokasi terjadinya stenosis dan derajat penyempitan luminal pembuluh darah, serta efek kumulatif dari obstruksi multipel.¹⁸

Luaran SKA yang penting dan masih tinggi kejadiannya hingga saat ini dikenal dengan *Major Adverse Cardiac Event* (MACE). MACE merupakan kejadian komplikasi kardiovaskular yang terdiri dari infark miokard berulang, strok, perikarditis, renjatan kardiogenik, gagal jantung, aritmia, *sudden cardiac death*, penyakit serebrovaskular, tindakan segera *coronary artery bypass graft* (CABG), *percutaneous coronary intervention* (PCI) / intervensi koroner perkutan (IKP) ulang dalam perawatan yang sama.

Beberapa penelitian yang melaporkan β 2-M dan FGF23 memiliki hubungan dengan keparahan koroner dan MACE pada pasien PGK melalui proses inflamasi kronik dan CKD-MBD. Adanya peningkatan β 2-M dan FGF23 pada pasien SKA dengan PGK yang sejalan dengan penurunan LFG, diperkirakan memengaruhi luaran derajat keparahan koroner dan MACE adalah hal yang mendasari penelitian ini. Penelitian ini diharapkan dapat menjelaskan lebih dalam tentang faktor yang berpengaruh terhadap angka mortalitas yang lebih tinggi pada pasien SKA dengan PGK. Mekanisme yang dilalui masih menjadi pertanyaan, apakah melalui proses inflamasi atau melalui jalur CKD-MBD yang juga menyebabkan keparahan dan proses *remodelling* dan menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri serta berujung pada gagal jantung, atau ada mekanisme akut yang terjadi lebih hebat pada pasien dengan PGK yang mengalami SKA.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dan kohort prospektif. Data untuk penelitian ini diambil dari pasien SKA dengan PGK yang dirawat di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta yang menjalani angiografi dengan menggunakan metode *consecutive sampling* dari Januari hingga Oktober 2018. Penelitian ini telah dikaji dan disetujui oleh komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Pasien yang terdaftar di ICCU dan rawat inap Ilmu Penyakit Dalam yang didiagnosis SKA dengan PGK berdasarkan pemeriksaan klinis pada rekam medis diikutsertakan ke dalam penelitian ini. Definisi kasus dilakukan berdasarkan diagnosis klinis, SKA termasuk STEMI, NSTEMI, dan UAP didiagnosis berdasarkan gejala klinis, elektrokardiografi, *echocardiography*, dan peningkatan enzim jantung. Penyakit Ginjal Kronik didiagnosis berdasarkan gejala klinis, peningkatan ureum dan kreatinin, dan perhitungan *estimated GFR (eGFR)*. Kadar β 2-M dan FGF23 didapatkan dari sampel darah dan diukur menggunakan teknik ELISA di Laboratorium Patologi Klinik RSCM. *Cut-off point* untuk β 2-M dan FGF23 ditentukan dengan analisis *Receiving Operating Curve (ROC)*. Keparahan koroner, didefinisikan dengan skor Gensini diperoleh saat angiografi koroner. *Cut-off point* untuk skor Gensini yang digunakan dalam penelitian ini adalah 20.¹⁹ MACE di *follow up* hingga 30 hari setelah masuk rumah sakit. Pasien dengan rekam medis tidak lengkap, dan pasien dengan komorbiditas berat seperti stroke akut, sirosis hepatitis, penyakit inflamasi kronik, sepsis, penyakit autoimun, dan keganasan dieksklusi. Pasien yang *loss to follow up* juga dieksklusi dari penelitian ini.

Tes normalitas data dilakukan dengan tes Kolmogorov-smirnov. Untuk korelasi dengan keparahan koroner, data dianalisis dengan tes korelasi Spearman. Untuk hubungan dengan MACE, hubungan antar variabel dianalisis menggunakan tes χ^2 . Variabel bermakna kemudian dianalisis lebih lanjut dengan menggunakan analisis multivariat *Cox Proportional Hazard Regression* untuk MACE dan dilakukan *adjustment* dengan diabetes melitus. Analisis subgroup lebih lanjut juga dilakukan untuk mendapatkan beberapa data yang diperlukan.

HASIL

Dari seluruh pasien yang didiagnosis SKA dengan PGK dan menjalani angiografi koroner di RSUPN Cipto Mangunkusumo sejak Januari-Oktober 2018, terdapat 117 pasien yang terdiri atas 91 pasien laki-laki dan 26 pasien perempuan yang memenuhi kriteria untuk diikutsertakan ke dalam penelitian ini. Rerata usia dari seluruh subjek pada penelitian ini adalah 57,79 tahun. Faktor risiko dari riwayat penyakit pasien yang memiliki persentase terbanyak adalah hipertensi dengan proporsi 65%, riwayat merokok dengan proporsi 62,4%, dan diabetes melitus dengan proporsi 39,3%. Berdasarkan diagnosis klinis SKA, sebanyak 62,3% dari seluruh subjek penelitian merupakan pasien dengan STEMI, sedangkan 18% merupakan pasien dengan NSTEMI dan 19,7% dengan UAP. Dilihat dari hasil pemeriksaan *echocardiography* subjek penelitian ini, dari 113 subjek yang dilakukan *echocardiography*, terdapat 63 subjek (55,8%) yang mengalami gangguan fungsi sistolik. Terdapat 60 subjek yang mengalami *Left Ventricular Hypertrophy* (LVH) dengan dominasi tipe eksentrik (73,3%). Rerata LFG pada subjek penelitian adalah 62.52 dan sebanyak 39,4% dari seluruh subjek penelitian memiliki penyakit ginjal kronik derajat 2. Terdapat 14,5% kasus kematian dan kematian terbanyak terdapat pada pasien SKA dengan PGK derajat 4–5 yaitu 7,2% dari seluruh subjek penelitian atau proposinya sebesar 33,3% dari subjek penelitian yang mengalami SKA dengan PGK derajat 4–5. Skor Gensini memiliki nilai median 50 dan terdapat 98 (83,76%) subjek penelitian yang masuk ke dalam kelompok berat dan 19 (16,23%) subjek yang tergolong ringan–sedang.

Korelasi β 2-M dan FGF23 dengan Skor Gensini

Dari hasil analisis korelasi β 2-M dengan skor Gensini, didapatkan bahwa kadar β 2-M tidak memiliki korelasi bermakna dengan skor Gensini (Koefisien korelasi = 0,067, nilai $p = 0,476$). Analisis dilanjutkan dengan analisis subgrup dengan kelompok yang dibagi berdasarkan jenis SKA dan jumlah *vessel disease*. Hasil analisis subgrup juga menunjukkan bahwa β 2-M tidak memiliki korelasi bermakna dengan skor Gensini. Kadar FGF23 tidak memiliki korelasi bermakna dengan skor Gensini (Koefisien korelasi = 0,017, nilai $p = 0,852$). Analisis kemudian dilanjutkan dengan analisis subgrup dengan kelompok yang dibagi berdasarkan jenis SKA dan jumlah *vessel disease*. Hasil analisis subgrup menunjukkan bahwa FGF23 tidak

memiliki korelasi bermakna dengan skor Gensini baik berdasarkan kelompok jenis SKA maupun jumlah *vessel disease*.

Analisis Bivariat Variabel Klinis dengan Skor Gensini

Analisis data pada masing-masing variabel bebas dengan keparahan koroner yang digambarkan dengan skor Gensini akan dilakukan menggunakan uji *chi-square*. Pada penelitian ini, skor GRACE (Nilai $p < 0,001$), jenis SKA (Nilai $p = 0,002$) dan fungsi sistolik ventrikel kiri (Nilai $p = 0,010$) memiliki hubungan bermakna dengan skor Gensini.

Penentuan Nilai *Cut-off* β 2-M dan FGF23 Berdasarkan MACE

Pada penelitian ini diputuskan untuk mencari nilai *cut-off* β 2-M dan FGF23 dengan analisis *Receiving Operating Curve* (ROC) terhadap MACE. Nilai *Area Under the Curve* (AUC) pada kurva ROC β 2-M terhadap kejadian MACE adalah 0,6653 (0,5635–1,4894). Setelah dilakukan analisis lebih lanjut, nilai *cut-off* β 2-M yang diambil pada penelitian ini adalah 2,66 mg/L dengan dengan nilai sensitivitas 63,83% dan nilai spesifisitas 57,14%. *Cut-off* untuk klasifikasi peningkatan FGF23 melalui analisis *Receiving Operating Curve* (ROC) terhadap kejadian MACE didapatkan pada nilai 210,125 pg/mL dengan nilai sensitivitas 70,21% dan nilai spesifisitas 52,86%. Walaupun nilai AUC pada kurva ROC FGF23 terhadap kejadian MACE adalah 0,5644, nilai *cut-off* tersebut tetap digunakan pada penelitian ini karena merupakan hasil yang terbaik. Setelah ditentukan nilai *cut-off*, dilakukan pengelompokan pasien berdasarkan kadar β 2-M dan FGF23. Kadar β 2-M tinggi pada 56,4% pasien dengan nilai median 2,78 mg/L dengan nilai terendah 1,21 mg/L dan nilai tertinggi 14,78 mg/L. Kadar FGF23 memiliki nilai median 214,95 pg/mL dengan nilai terendah 0 pg/mL dan nilai tertinggi > 1000 pg/mL. Pada penelitian ini tidak dilakukan dilusi lebih lanjut untuk angka > 1000 pg/mL.

Analisis Bivariat β 2-M dan FGF23 dengan MACE

Dari analisis bivariat χ^2 antara variabel bebas dengan kejadian MACE, dalam penelitian ini ditemukan bahwa β 2-M (Nilai $p = 0,014$), FGF23 (Nilai $p = 0,026$), dan derajat PGK (Nilai $p = 0,014$) memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian

MACE dengan nilai $p < 0,05$. Variabel $\beta 2$ -M, FGF23 dan diabetes melitus akan diikutsertakan dalam analisis multivariat sesuai dengan desain penelitian.

Analisis Multivariat $\beta 2$ -M dan FGF23 dengan MACE

Berdasarkan hasil analisis multivariat dengan model regresi *cox proportional hazard*, didapatkan bahwa $\beta 2$ -M memiliki pengaruh terhadap kejadian MACE 30 hari pasca perawatan (*Crude Hazard Ratio* 2,082, IK95% 1,113–3,895, nilai $p = 0,022$). Hal ini menunjukkan bahwa $\beta 2$ -M memiliki pengaruh yang bermakna terhadap kejadian MACE. Selanjutnya dilakukan *adjustment* dengan penambahan variabel diabetes melitus. Setelah dilakukan *adjustment* terhadap diabetes melitus, tidak terjadi perubahan *Hazard Ratio* yang bermakna (*Adjusted Hazard Ratio* 2,159, IK95% 1,151–4,052, nilai $p = 0,017$, perubahan HR 3,56%). Nilai tersebut menunjukkan bahwa $\beta 2$ -M memiliki pengaruh bermakna terhadap kejadian MACE. Analisis multivariat untuk pengaruh FGF23 terhadap kejadian MACE dilakukan dengan uji *cox proportional hazard*. Pada hubungan pengaruh FGF23 terhadap kejadian MACE, tidak didapatkan pengaruh bermakna (*Crude Hazard Ratio* 1,749, IK95% 0,964–3,173, Nilai $p = 0,066$). Hal ini menunjukkan bahwa FGF23 secara umum tidak memiliki pengaruh yang bermakna terhadap kejadian MACE dan tidak perlu dilakukan *adjustment* lebih lanjut.

Analisis Fungsi *Hazard* $\beta 2$ -M dan FGF23 terhadap MACE

Analisis fungsi *hazard* dengan kurva Kaplan-Meier menunjukkan adanya perbedaan fungsi *hazard* yang bermakna antara kelompok dengan kadar $\beta 2$ -M normal dan tinggi terhadap kejadian MACE 30 hari pasca perawatan (Nilai $p \log rank = 0,019$). Analisis fungsi *hazard* dengan kurva Kaplan-Meier pada kelompok dengan kadar FGF23 normal dan tinggi terhadap kejadian MACE 30 hari pasca perawatan menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna (Nilai $p \log rank = 0,069$).

Analisis Subgrup $\beta 2$ -M dan FGF23

Uji Mann-Whitney menunjukkan adanya perbedaan median yang bermakna pada kadar $\beta 2$ -M berdasarkan kelompok Derajat PGK (Nilai $p < 0,001$). Analisis *post hoc* dilakukan untuk mengetahui adanya perbedaan median antar kelompok derajat PGK dan didapatkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada setiap kelompok (Nilai $p < 0,001$). Didapatkan kecenderungan peningkatan kadar $\beta 2$ -M seiring

dengan peningkatan derajat PGK pada pasien SKA. Hal ini sesuai dengan hasil analisis yang menunjukkan bahwa derajat PGK memengaruhi kadar β 2-M. Terlihat kadar β 2-M meningkat pesat setelah derajat 3b. Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada median FGF23 berdasarkan derajat PGK. Untuk mengetahui perbedaan rerata β 2-M pada kelompok subjek penelitian dengan MACE dan kelompok tanpa MACE serta kelompok skor Gensini tinggi dan skor Gensini rendah, dilakukan juga uji perbedaan rerata β 2-M. Didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan bermakna pada kadar β 2-M di antara kelompok dengan MACE dan kelompok tanpa MACE (Perbedaan rerata 1,597 mg/L, nilai $p = 0,006$). Pada uji perbedaan rerata kadar β 2-M di antara kelompok skor Gensini tinggi dan skor Gensini rendah, tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Pada uji perbedaan rerata FGF23, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna baik diantara kelompok skor Gensini maupun MACE.

Analisis Korelasi β 2-M dan FGF23 dengan Variabel *Echocardiography*

β 2-M memiliki korelasi negatif lemah yang bermakna dengan *Ejection Fraction* ($R = -0,269$, Nilai $p = 0,004$) dan TAPSE (*Tricuspid annular plane systolic excursion*) ($R = -0,306$), Nilai $p = 0,001$) serta korelasi positif lemah yang bermakna dengan LVD-ED (*Left Ventricular Diameter – End Diastolic*) ($R = -0,227$, Nilai $p = 0,016$). Dari hasil tersebut, dapat diperkirakan kadar β 2-M yang tinggi berkorelasi dengan *Ejection Fraction* dan TAPSE yang rendah dan LVD-ED yang tinggi. Kadar FGF23 tidak memiliki korelasi yang bermakna dengan variabel hasil *echocardiography* yang ada. Untuk membuktikan hubungan FGF23 dengan hipertrofi ventrikel kiri (HVK), dilakukan uji perbedaan rerata FGF23 berdasarkan kejadian HVK, fungsi sistolik ventrikel kiri (VK) dan dilatasi VK. Walaupun tidak ditemukan perbedaan bermakna pada semua kelompok tersebut, terdapat kecenderungan bahwa FGF23 memiliki nilai yg lebih tinggi pada kelompok fungsi sistolik VK yang rendah dan VK yang dilatasi.

PEMBAHASAN

Seluruh subjek penelitian berjumlah 117 pasien yang terdiri atas 91 pasien laki-laki dan 26 pasien perempuan. Rerata usia seluruh subjek pada penelitian ini adalah 57,79 tahun. Sebagian besar subjek penelitian merupakan pasien berusia sekitar 50–60 tahun. Pada penelitian ini berdasarkan diagnosis klinis SKA, sebanyak 62,3%

dari seluruh subjek penelitian merupakan pasien STEMI, sedangkan 18% merupakan pasien dengan NSTEMI dan 19,7% dengan UAP. Hal ini berbeda dengan hasil di Eropa dengan proporsi STEMI dan NSTEMI adalah 47% : 48%. Hasil ini disebabkan RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo sebagai pusat rujukan nasional dan memiliki sistem “CODE STEMI” yang menyebabkan kasus-kasus yang berat seperti STEMI yang dirujuk, sehingga proporsi pasiennya berbeda dengan rata-rata proporsi penyakit rumah sakit secara umum.

Kejadian MACE terjadi pada 46 subjek (39,3%) dengan kejadian yang paling banyak terjadi adalah gagal jantung, mortalitas, dan infark miokard berulang. Dari 117 subjek penelitian yang *follow-up*, terdapat 17 pasien (14,5%) yang meninggal dunia. Kejadian MACE yang menjadi penyebab utama kematian pada penelitian ini adalah stroke, infark miokard berulang, renjatan kardiogenik, dan aritmia. Hal ini sesuai dengan angka mortalitas dari penelitian lain yang mencapai 6–14%. Deskripsi klinis pasien menggambarkan pasien yang masuk ke RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo merupakan pasien dengan karakteristik sedang–berat. Hasil ini disebabkan oleh berlakunya Jaminan Kesehatan Nasional (JKN) dengan sistem rujukan berjenjang sehingga RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo sebagai pusat rujukan nasional. Rerata LFG pada subjek penelitian adalah 62,52 dan sebanyak 39,4% dari seluruh subjek penelitian memiliki penyakit ginjal kronik pada derajat 2. Jika dilihat karakteristik umum dan urin lengkap pada penelitian ini, penyebab PGK terbanyak bila dikaitkan dengan penyakit dasarnya (faktor risiko PGK dan SKA) kemungkinan disebabkan oleh hipertensi yang lama (*long standing hypertension*) (65% dari subjek penelitian) dan diabetes mellitus (39,3% dari subjek penelitian). Angka mortalitas pada penelitian ini mencapai 14,5% (17 dari seluruh subjek penelitian). Jika dikelompokkan berdasarkan derajat PGK, pasien dengan PGK derajat 1–2 memiliki angka mortalitas 7,35% (5 dari 68 pasien), pasien dengan PGK derajat 3a–3b memiliki angka mortalitas 17,85% (5 dari 28 pasien) dan pasien dengan PGK derajat 4–5 angka memiliki mortalitas 33,3% (7 dari 21 pasien). Hal ini sejalan dengan penelitian Bae *et al.* yang melaporkan peningkatan angka mortalitas sesuai dengan penurunan LFG pada pasien SKA. Pasien SKA dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) < 15 mL/min/1,73 m² (PGK derajat 5) memiliki

mortalitas 18,3%, sementara angka mortalitas pada pasien dengan LFG > 90 mL/min/1,73 m² (PGK derajat 1) hanya sebesar 1,2%.

Pada penelitian ini, baik β 2-M maupun FGF23 tidak berkorelasi dengan keparahan koroner (skor Gensini). Hal ini tidak terduga karena β 2-M merupakan salah satu mediator inflamasi lokal maupun sistemik di dalam tubuh. Hasil yang berbeda ini kemungkinan disebabkan karena subjek penelitian ini adalah pasien SKA dengan karakteristik pasien subjek penelitian yang sebagian besar adalah pasien STEMI yang sering kali mekanismenya tidak pada kerusakan dan kekakuan endotel tetapi banyak kepada terbentuknya trombus dari plak yang pecah, sehingga kejadiannya banyak terjadi pada *single vessel* saja yang tentu membuat Skor Gensini menjadi lebih rendah. *ST Elevation Myocardial Infarction* (STEMI) secara umum disebabkan oleh adanya sumbatan di arteri koroner utama.

Temuan ini juga tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa FGF23 memengaruhi keparahan koroner melalui mekanisme kekakuan pembuluh darah, kalsifikasi vaskular, dan perubahan ekspresi koreseptor Klotho. Pada kondisi fisiologis, FGF23 berperan sebagai hormon fosfatik dan menurunkan konsentrasi fosfat serum, yang diduga mencegah kalsifikasi vaskular. Analisis hasil penelitian ini berbeda dari kepustakaan mungkin karena FGF23 menggambarkan kondisi kronik yang kadarnya terus meningkat seiring peningkatan derajat PGK. Pasien pada penelitian ini sebagian besar mengalami PGK derajat 2 dan 3 sehingga distribusi peningkatan kadar FGF23 juga tidak normal. Peningkatan kadar FGF23 terjadi secara kronik sesuai progresi PGK, terutama pada kondisi CKD-MBD⁸, sedangkan subjek penelitian ini berada dalam kondisi akut yang mungkin akan memperparah kondisi pasien selama jangka waktu tertentu. Penjelasan alternatif lain mungkin FGF23 lebih berperan pada proses *remodelling* hipertensi ventrikel kiri dan berujung pada gagal jantung. FGF23 diduga mengaktifasi FGF *receptor-4*, dan memicu proses *remodeling*.

Baik β 2-M dan FGF23 belum memiliki nilai *cut-off* yang diterima secara umum. Oleh karena itu pada penelitian ini *cut-off* yang digunakan adalah nilai dari analisis ROC data β 2-M terhadap kejadian MACE.

Pada analisis χ^2 terhadap MACE, dalam penelitian ini ditemukan bahwa β 2-M, FGF23, dan derajat PGK memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian MACE. Pada analisis multivariat, β 2-M ditemukan berhubungan dengan MACE. Analisis fungsi *hazard* dengan kurva Kaplan-Meier juga menunjukkan perbedaan bermakna pada kelompok β 2-M normal dan tinggi. Selain itu, analisis subgrup *post hoc* juga menemukan bahwa β 2-M memiliki perbedaan bermakna berdasarkan derajat PGK. Penelitian oleh Jin *et al.* menunjukkan bahwa sel monosit yang diinkubasi dengan β 2-M mengalami penurunan kapasitas untuk presentasi antigen dan penurunan respons sel T tipe 1, namun meningkatkan pertumbuhan dan aktivitas sel monosit melalui sitokin IL-6 dan IL-10. Temuan tersebut menunjukkan bahwa β 2-M memengaruhi aktivitas humoral sistem imun. Pada penelitian yang dilakukan oleh Liabeuf *et al.* pada pasien PGK, dilaporkan bahwa β 2-M juga memiliki perbedaan yang bermakna dan kecenderungan untuk meningkat pada setiap derajat PGK. Namun, peningkatan kadar β 2-M seiring dengan peningkatan derajat PGK pada penelitian ini menghasilkan kurva yang lebih curam peningkatannya dibanding dengan hasil pada penelitian tersebut. Kurva peningkatan kadar β 2-M seiring dengan peningkatan derajat PGK pada pasien SKA dengan PGK menunjukkan peningkatan yang tajam setelah derajat 3b. Hal ini lebih mendukung adanya peran β 2-M pada proses inflamasi akut yang terjadi pada SKA dan proses inflamasi tersebut menjadi lebih hebat pada SKA dengan PGK sesuai dengan progresi derajat PGK.

Sementara itu, FGF23 ditemukan tidak berhubungan dengan MACE. Kurva fungsi *hazard* dan analisis subgrup juga mendapatkan hasil serupa. Hal ini mungkin terjadi karena desain penelitian yang mengobservasi pasien pada kondisi akut saat SKA terjadi, sehingga peningkatan FGF23 sebelum SKA terjadi tidak dapat diobservasi. Selain itu, durasi *follow up* pada penelitian lain juga lebih panjang. FGF23 mungkin hanya merefleksikan kondisi kronik, yang akan meningkat seiring dengan progresi PGK., sementara pada penelitian ini pasien berada dalam kondisi akut. Hal ini dapat memengaruhi pengukuran dan menghasilkan hasil yang berbeda dengan penelitian lain. Beberapa penelitian lain menemukan efek bermakna FGF23 terhadap risiko kardiovaskular pada pasien tanpa kondisi akut dan dengan waktu observasi yang lebih panjang.

Dari hasil analisis korelasi β 2-M dan FGF23 dengan variabel *echocardiography* tersebut, dapat diperkirakan kadar β 2-M yang tinggi berkorelasi dengan *Ejection Fraction* dan TAPSE yang rendah dan LVD-ED yang tinggi. Sedangkan, FGF23 tidak memiliki korelasi yang bermakna dengan variabel hasil *echocardiography* yang ada. Terdapat kecenderungan bahwa FGF23 memiliki nilai yg lebih tinggi pada kelompok fungsi sistolik ventrikel kiri yang rendah dan ventrikel kiri yang dilatasi.

SIMPULAN

Pada penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa β 2-M memiliki hubungan bermakna dengan MACE 30 hari setelah masuk rumah sakit, sedangkan FGF23 tidak. β 2-M juga ditemukan meningkat seiring dengan progresi PGK. Temuan ini mendukung peran inflamasi yang memengaruhi luaran pasien SKA dengan PGK melalui efek *acute on chronic*. Disarankan untuk memberikan pengawasan dan observasi lebih terkait inflamasi pada tatalaksana pasien SKA dengan PGK untuk mencegah komplikasi dan MACE. Akan tetapi, baik β 2-M maupun FGF23 tidak berkorelasi dengan keparahan koroner (Skor Gensini). Dibandingkan dengan keparahan koroner, β 2-M dan FGF23 mungkin lebih berhubungan dengan proses *remodeling* kardiomyosit, yang kemudian dapat menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri dan gagal jantung.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Non Communicable Disease Country Profiles 2011. Geneva, Switzerland: WHO; 2011.
2. Indonesia KKR. Riset Kesehatan Dasar 2018. Jakarta: Balitbang Kemenkes RI; 2018.
3. Muhadi M, Antono D, Alwi I. Karakteristik sindrom koroner akut dengan edema paru kardiogenik di ICCU RS Cipto Mangunkusumo dan faktor-faktor yang berhubungan. Jakarta: Universitas Indonesia; 2009.
4. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, *et al.* The Second Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes: Characteristics, Treatment, and Outcome of Patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J.* 2006;27:2285–93.
5. Setyawan M, Antono D, Dewiasty A. Validasi skor Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) dalam memprediksi mortalitas pasien sindrom koroner akut di Indonesia. Jakarta: Universitas Indonesia; 2011.
6. Martalena D. Pengaruh hiperglikemia admisi terhadap kesintasan terjadinya Major Adverse Cardiac Events pada pasien sindrom koroner akut selama perawatan di ICCU RSCM. Jakarta: Universitas Indonesia; 2013.
7. Bae EH, Lim SY, Cho KH, Choi JS, Kim CS, Park JW, *et al.* GFR and Cardiovascular Outcomes after Acute Myocardial Infarction: Results from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry. *Am J Kidney.* 2012;59(6):795–802.
8. Jimbo R, Shimosawa T. Cardiovascular Risk Factors and Chronic Kidney Disease-FGF23: A Key Molecule in the Cardiovascular Disease. *Int J Hypertens.* 2014;2:1–9.
9. Rashid G, Korzets Z, Bernheim J. Advanced Glycation End Products Stimulate Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-1 Beta Secretion by Peritoneal Macrophages in Patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *IMAJ.* 2006;8:36–9.
10. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Ganservoort RT, Bakker SJJ, Cooke JP, *et al.* β 2-Microglobulin, Cystatin C, and Creatinin and Risk of Symptomatic Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4). e000803.
11. Astor BC, Shafi T, Hoogeveen RC, Matsushita K, Ballantyne CM, Inker LA, *et al.* Novel Markers of Kidney Function as Predictors of ESRD, Cardiovascular Disease, and Mortality in the General Population. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(5):653–62.
12. Kawai K, Kawashima S, Miyazaki T, Tajiri E, Mori M, Kitazaki K, *et al.* Serum Beta2-Microglobulin Concentration as a Novel Marker to Distinguish Levels of Risk in Acute Heart Failure Patients. *J Cardiol.* 2010;55(1):99–107.

13. Amighi J, Hoke M, Mlekusch W, Schlager O, Exner M, Haumer M, *et al.* Beta 2 Microglobulin and the Risk for Cardiovascular Events in Patients with Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. *Stroke*. 2011;42(7):1826–33.
14. Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, Neiryneck N, Glorieux G, Lemke HD, *et al.* Plasma Beta-2 Microglobulin is Associated with Cardiovascular Disease in Uremic Patients. *Kidney Int*. 2012;82(12):1297–303.
15. Lima F, El-Husseini A, Marie-Claude, Monier-Faugere, David V, Mawad H, *et al.* FGF-23 Serum Levels and Bone Histomorphometric Results in Adult Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis. *Clin Nephrol*. 2014;82(5):287–95.
16. Arnlov J, C A, Carlsson, Sundstro¨ J, Ingelsson E, Larsson A, *et al.* Serum FGF23 and Risk of Cardiovascular Events in Relation to Mineral Metabolism and Cardiovascular Pathology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(5):781–6.
17. Head SJ, Farooq V, Serruys PW, Kappetein AP. The SYNTAX score and its clinical implications. *Heart*. 2014;100:169–77.
18. Chen J, Chen M-h, li S, Go Y-l. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: a gensini score assessment. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(12):1271–82.
19. Shinkai S, Chaves PHM, Fujiwara Y, Watanabe S, Shibata H, Yoshida H, *et al.* Beta2-microglobulin for risk stratification of total mortality in the elderly population: comparison with cystatin C and C-reactive protein. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):200–6.
20. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *J Am J Cardiol*. 1983;51:606–10.
21. Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S, Ojeda F, Zeller T, Schnabel R, *et al.* Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application. *Clin Res Cardiol*. 2013;(2013) 102:495–503.
22. Widera C, Pencina MJ, Meisner A, Kempf T, Bethman K, Marquardt I, *et al.* Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J*. 2012;33:1095–104.
23. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):505–21.
24. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;343(16):1139–47.