

PERBEDAAN ANTARA KADAR TROPONIN T PLASMA DAN SKOR GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN EKO KARDIOGRAFI SEBELUM DAN SETELAH HEMODIALISIS PADA PASIEN HEMODIALISIS REGULER

Ni Made Dharma Laksmi¹, Bagus Ari Pradnyana DS¹, I Gede Raka Widiana²

¹Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Program Studi Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Rumah Sakit Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah, Bali, Indonesia

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Program Studi Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Rumah Sakit Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah, Bali, Indonesia

Corresponding author:

Ni Made Dharma Laksmi, Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Program Studi Spesialis Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Rumah Sakit Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah, Bali, Indonesia, E-mail: dharmalaksmi@unud.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Sebagaimana diketahui bahwa proses hemodialisis sangat erat kaitannya dengan peningkatan angka kematian yang disebabkan oleh kondisi kardiovaskuler. Kematian pada pasien hemodialisis (HD) tidak hanya disebabkan oleh proses aterosklerosis klasik. Proses HD diduga terkait dengan perubahan hemodinamik dan juga gangguan perfusi koroner yang mengakibatkan *stunning* miokard. Walaupun mayoritas kematian pada pasien HD disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler, namun sebagian besar pasien tersebut (>50%) masih memiliki fraksi ejeksi atau *ejection fraction* (EF) yang baik. *Ekokardiografi global longitudinal strain* (GLS) dan pemeriksaan *high sensitivity* troponin T jantung (hs Troponin T) diharapkan dapat mendeteksi dini disfungsi ventrikel kiri subklinis dan cedera miokard yang dipicu oleh proses HD. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *before-after* dengan random number sampling. Sebanyak 60 pasien menjalani HD reguler 2 kali per minggu dengan EF $\geq 50\%$ di RS Prof. dr. I.G.N.G. RSUD Ngorah. Skor GLS dengan transtorakal ekokardiografi (TTE) dua dimensi *speckle-tracking echocardiography* (STE) dan hs Troponin T plasma yang diukur segera sebelum dan sesudah HD. **Hasil:** Pada penelitian ini didapatkan perbedaan nilai rerata skor GLS yang bermakna sebelum dan sesudah hemodialisis ($-21,04 \pm 3,65$ hingga $-17,60 \pm 3,17$) dengan selisih $-3,43$ (IK 95% $-3,978 - (-2,894)$, $p < 0,001$). Namun tidak terdapat perbedaan bermakna rerata hs Troponin T sebelum dan sesudah HD ($0,105 \pm 0,142$ ng/ml menjadi $0,104 \pm 0,158$ ng/ml) dengan selisih $0,001$ (IK 95% $-0,008 - 0,103$, $p 0,800$). Selain itu, tidak ditemukan hubungan signifikan antara perubahan hs Troponin T dan perubahan GLS ($r = 0,071$, $r^2 0,005$, $p 0,588$). Pada analisis multivariat ditemukan adanya korelasi yang bermakna yang menunjukkan adanya korelasi positif dan kuat ($r = 0,730$) antara volume ultrafiltrasi, riwayat gagal jantung kronis Kelas Fungsional (Fc) I-II, dan penggunaan penyekat beta terhadap perubahan GLS. Kejadian HD dikaitkan dengan perubahan GLS melalui volume *preload* (ultrafiltrasi) dan didukung oleh gagal jantung kronis dan penggunaan penyekat beta.

Kata Kunci : Hemodialisis., *Global Longitudinal Strain.*, hs Troponin T., *Preload.*, Gagal Jantung Kronis, Penyekat Beta.

ABSTRACT

Background: It is well known that the process of hemodialysis is very closely related to increased mortality caused by cardiovascular conditions. Death in hemodialysis (HD) patients is not merely caused by the classic atherosclerosis process. The HD process is suspected of being associated with a hemodynamic change and also impaired coronary perfusion resulting in a stunning myocardial. Although the majority of mortality in HD patients is caused by cardiovascular disease, the majority of these patients (> 50%) still have a good ejection fraction (EF). Global longitudinal strain (GLS) echocardiography and high sensitivity (hs) cardiac troponin T examination are expected to be able to early detection of subclinical left ventricular dysfunction and myocardial injury triggered by the HD process. **Methods:** This study was an observational study with a before-after design with random number

sampling. A total of 60 patients underwent regular HD 2 times per week with EF \geq 50% in Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah Hospital. GLS scores with two-dimensional speckle-tracking echocardiography (STE) trans-thoracic echocardiographic (TTE) and hs Troponin T plasma is measured immediately before and after HD. **Results:** In this study, there was a significant difference in mean values between GLS scores before and after hemodialysis (-21.04 ± 3.65 to -17.60 ± 3.17) with a difference of -3.43 (IK 95% -3.978 - $(- 2.894)$, $p < 0.001$). However, there was no significant difference in the mean of hs Troponin T before and after HD (0.105 ± 0.142 ng/ml to 0.104 ± 0.158 ng/ml) with a difference of 0.001 (IK 95% -0.008 - 0.103 , $p 0.800$). Furthermore, no significant relationship was found between change in hs Troponin T and changes in GLS ($r = 0.071$, $r^2 0.005$, $p 0.588$). In multivariate analysis, it was found that there was a significant correlation that showed a positive and strong correlation ($r = 0.730$) between ultrafiltration volume, history of chronic heart failure Functional class (Fc) I-II, and the use of beta-blockers to GLS changes. HD events are associated with changes in GLS through preload (ultrafiltration) volume and are supported by chronic heart failure and the use of beta-blockers.

Keywords: Hemodialysis., Global Longitudinal Strain., hs Troponin T., Preload., Chronic Heart Failure., Beta Blocker.

PENDAHULUAN

Proses hemodialisis (HD) sangat erat hubungannya dengan peningkatan angka kematian yang disebabkan oleh kondisi kardiovaskuler. Kematian pada pasien HD tidak semata-mata disebabkan oleh proses aterosklerosis klasik. Data yang disajikan oleh *Renal Data System* di Amerika menunjukkan bahwa HD sendiri merupakan faktor risiko independen untuk gagal jantung dan kematian dalam 2 tahun dengan insiden sebesar 51%. Selain itu, persentase kematian kardiovaskular yang signifikan disebabkan oleh kematian jantung mendadak, dimana hal tersebut yang terkait dengan prosedur HD.^{1,2} Proses hemodialisis dikaitkan dengan perubahan hemodinamik yang cepat dan juga gangguan perfusi koroner yang mengakibatkan *stunning* miokard yang mengindikasikan cedera sel miosit. Berbagai penelitian menunjukkan adanya peningkatan nilai dasar troponin T pada pasien yang rutin menjalani HD. Terdapat sekitar 20-36% pasien hemodialisis ditemukan peningkatan troponin T dengan ambang batas $\geq 0,1$ $\mu\text{g/L}$.³ Sudah terdapat bukti peningkatan troponin T asimtomatik pada pasien HD mengindikasikan cedera miokard subklinis. Selain pentingnya mengetahui tanda-tanda cedera miokard menggunakan biomarker, sangat penting untuk mengetahui adaptasi fungsi ventrikel kiri terkait dengan proses tersebut. Walaupun mayoritas kematian pada pasien HD disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler, namun mayoritas pasien CKD (>50%) masih memiliki fraksi ejeksi (EF) yang baik.^{4,5} Pemeriksaan TTE dengan metode GLS telah banyak diketahui sebagai prediktor yang sensitif dalam memberikan gambaran mortalitas bila dibandingkan dengan EF, sehingga hal tersebut menunjukkan bahwa GLS lebih menjanjikan dalam deteksi dini serta stratifikasi risiko pada disfungsi LV subklinis.⁶ Dalam deteksi dini penyakit kardiovaskuler subklinis, pemeriksaan *speckle-tracking echocardiography* (STE) dua dimensi dan hs troponin T diharapkan dapat berguna dalam mendeteksi fungsi LV. Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, peneliti melakukan studi perbedaan pada kadar GLS dan hs troponin T sebelum dan sesudah HD pada pasien hemodialisis reguler.

BAHAN DAN METODE

Populasi Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional *before-after* yang dilaksanakan pada November 2019 hingga Januari 2020, melibatkan 60 pasien HD reguler stabil di RS Prof. dr. I.G.N.G. RSUD Ngorah. Pasien yang terlibat dalam penelitian ini berusia 18-80 tahun, menjalani hemodialisis dua kali seminggu dengan minimal 3 bulan dan memiliki fraksi ejeksi kiri yang baik (EF \geq 50%). Pasien dengan riwayat gagal jantung kronis berat (NYHA Fc \geq III), fibrilasi atrium, lebih dari penyakit katup jantung sedang, telah menjalani kemoterapi dan menderita infeksi aktif tidak dimasukkan dalam penelitian ini. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Prof. dr. I.G.N.G. Rumah Sakit Ngoerah Bali.

Global Longitudinal Strain Echocardiography

Pasien menjalani TTE lengkap dan pemeriksaan STE *Global Longitudinal Strain* dua dimensi menggunakan mesin ultrasound PHILIPS EPIQ 5 yang tersedia secara komersial. Gambar dan parameter diperoleh segera sebelum dan sesudah HD dan semua pengukuran TTE dilakukan oleh 2 ahli sonografi berpengalaman. Tampilan apikal 4,3,2 ruang jantung membutuhkan kecepatan bingkai tinggi (> 60 fps) untuk analisis regangan pelacakan bintik 2D. Perangkat lunak kemudian menghasilkan region of interest (ROI), termasuk seluruh ketebalan miokard. ROI disesuaikan secara manual untuk mendapatkan gambar yang memuaskan. Bintik-bintik miokard dilacak bingkai demi bingkai dan gambar bergerak yang menampilkan pelacakan dihasilkan. Inspeksi visual yang cermat terhadap gambar bergerak dilakukan untuk menentukan kecukupan pelacakan. Jika pelacakan tidak akurat, dilakukan penyesuaian kembali ROI atau pemilihan ROI baru. Gambar sumbu panjang apikal (yaitu tampilan tiga ruang) adalah gambar pertama yang dianalisis. Dalam pandangan ini, pergerakan katup aorta membantu dalam mengatur waktu penutupan katup aorta dimana hal ini penting bagi perangkat lunak untuk dapat melakukan analisis deformasi. Proses yang sama kemudian diulangi dengan tampilan apikal empat ruang dan dua ruang. Nilai regangan

untuk semua segmen dicatat dan dirata-rata untuk mendapatkan regangan longitudinal global. Sistem ultrasound juga menyediakan tampilan mata banteng/*bull's eye* dari regangan longitudinal regional dan global. Semua parameter pengukuran ekokardiografi dilakukan sesuai dengan guideline ASE/EACVI 2016.⁵

High Sensitivity (hs) Troponin T

Pengambilan sampel darah dilakukan sesaat sebelum dan sesudah HD untuk mengetahui kadar hs Troponin T. Kadar hs Troponin T diukur menggunakan metode Roche *Diagnostics* Elecsys Troponin T hs (STAT) dengan batas deteksi terendah dan tertinggi (persentil ke-99) 0,003 ng/ml dan 10 ng/ml.

Analisis Statistik

Variabel kontinyu disajikan sebagai rata-rata \pm standar deviasi jika data berdistribusi normal dan median \pm (min-max) dan data kategori disajikan sebagai persentase atau frekuensi. Kolmogorov-Smirnov digunakan untuk memeriksa normalitas distribusi variabel kontinyu. Tes Bland-Altman digunakan untuk memeriksa skor variabilitas GLS antara 2 sonographer. Uji-t berpasangan dan uji Wilcoxon digunakan untuk membandingkan variabel kontinyu parametrik dan nonparametrik, masing-masing, sebelum dan sesudah HD. Uji korelasi Pearson digunakan untuk mengevaluasi hubungan antara perubahan kadar hs-cTnT dan GLS. Analisis regresi linier univariat dengan variabel klinis konvensional (usia, jenis kelamin, dll.) dan kontributor dengan korelasi yang signifikan dimasukkan dalam model regresi linier berganda. Nilai p dua sisi $<0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Semua data dianalisis dengan SPSS v.23.0.

HASIL

Tabel 1 merangkum karakteristik klinis awal dari semua pasien. Ditemukan adanya penurunan nilai rata-rata BB ($62,23 \pm 11,38$ kg menjadi HD $59,93 \pm 11,03$ kg), rata-rata volume ultrafiltrasi adalah $2316,87 \pm 988,9$ ml. Sebanyak 63,3% dengan LVH konsentris, 28,3% dengan peningkatan kadar Troponin T baseline hs $> 0,1$ ng/ml, dan 20% dengan GLS $\geq -18\%$. Tabel 2 menunjukkan penurunan fungsi diastolik, status volume, tekanan pengisian diastolik akhir, sedangkan EF tidak ditemukan perbedaan bermakna sebelum dan sesudah prosedur HD. Pada analisis skor GLS didapatkan perbedaan bermakna rerata skor GLS sebelum HD ($-21,04 \pm 3,65\%$ menjadi $-17,60 \pm 3,17\%$) dengan selisih mutlak sebesar $-3,43$ (95% IK $-3,978 - (-2,894)$), perbedaan relatif $+16,3\%$, $p < 0,001$ ditunjukkan pada gambar boxplot 1 A dan 2B. Melalui uji t-berpasangan, tidak terdapat perbedaan bermakna nilai rata-rata hs Troponin T ($0,105 \pm 0,142$ ng/ml dengan $0,104 \pm 0,158$ ng/ml) dengan selisih mutlak 0,001 (IK 95% $-0,008 - 0,103$), selisih relatif $-0,95\%$. $p = 0,800$. Uji korelasi Pearson menunjukkan kekuatan korelasi yang positif dan lemah serta secara statistik tidak signifikan antara perubahan skor GLS dan hs Troponin T ($r = 0,071$, $r^2 = 0,005$, $p = 0,588$). Tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang kuat ($r = 0,730$) dan berpola positif antara volume ultrafiltrasi, riwayat gagal jantung kronis Fc I-II dan penggunaan penyekat beta dengan perubahan skor GLS. Tiga variabel independen dapat menjelaskan 50,8% variasi perubahan GLS dengan faktor yang paling dominan adalah volume ultrafiltrasi ($B = 0,424$).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Parameter	N (%)	Rerata (\pm SB)	Median (minimum-maksimum)
Jenis Kelamin			
• Pria	35 (58,3)		
• Wanita	25 (41,7)		
Umur (tahun)		$49,88 \pm 12,68$	
Index Masa Tubuh (kg/m ²)		$22,52 \pm 3,42$	
Berat Badan Kering (kg)		$59,90 \pm 11,06$	
• BB sebelum HD		$62,23 \pm 11,38$	
• BB setelah HD		$59,93 \pm 11,03$	
Diabetes Mellitus	9 (15,0)		
Gagal Jantung Kronik Fc I-II	20 (33,3)		
Hipertensi	46 (76,7)		
• TDS sebelum HD			130 (100-170)
• TDS setelah HD			120 (80-160)
• TDD sebelum HD			80 (57-100)
• TDD setelah HD			80 (50-90)
Penyakit jantung koroner	3 (5,0)		
Konsumsi Obat			
• ACEi/ARB	33 (55,0%)		
• Penyekat Beta	17 (28,3%)		

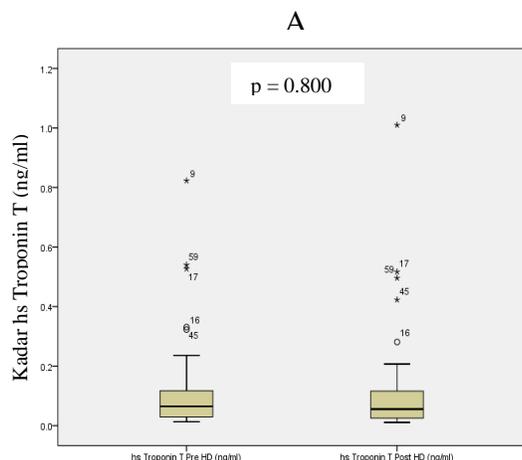
Riwayat HD (bulan)		60,0 (4-224)
Jam HD		
• Pagi	30 (50,0)	
• Siang	25 (41,7)	
• Malam	5 (8,3)	
Membran Dialisis		
• High flux	60 (100)	
Durasi HD (menit)		280,0 (207-308)
Volume Ultrafiltrasi (ml)	2316,87 ± 988,9	
Hipertrofi ventrikel		
• Concentric	38 (63,3)	
• Eccentric	3 (5,0)	
• Tidak hipertrofi	19 (31,7)	
RWMA Pre HD	4 (6,7)	
GLS Abnormal ($\geq -18\%$)	12 (20,0)	
Troponin Pre HD ($> 0,1$ ng/ml)	17 (28,3)	

Keterangan: HD, hemodialisis; ACE-I, *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*; ARB, *Angiotensin Receptor Blocker*; RWMA, *Regional Wall Motion Abnormality*; GLS, *Global Longitudinal Strain*.

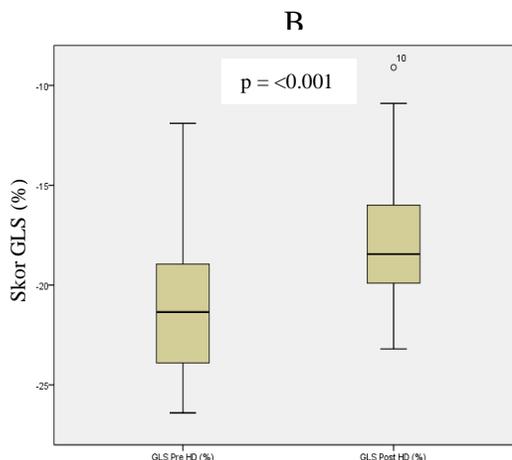
Table 2. Karakteristik Parameter Ekokardiografi Sebelum dan Setelah HD

	Rerata± SB	
	Sebelum HD (n=60)	Setelah HD (n=60)
EF Biplane (%)	69,27 ± 5,41	68,61 ± 6,16
LVVI (ml/m ²)	73,93 ± 21,26	65,19 ± 22,60
LAVI (ml/m ²)	33,41 ± 12,96	25,70 ± 12,85
E/A	0,96 ± 0,21	0,80 ± 0,25
E/e medial	7,31 ± 2,25	5,93 ± 2,0
E/e lateral	10,38 ± 3,46	8,84 ± 3,10
Average E/e	11,66 ± 3,5	10,47 ± 3,78
Erap (mmHg)	7,82 ± 1,93	5,92 ± 2,48
PCWP (mmHg)	16,35 ± 4,35	14,51 ± 4,60

Keterangan: EF, *Ejection Fractions*; LVVI, *Left Ventricle Volume Index*; LAVI, *Left Atrial Volume Index*; Erap, *Estimated right atrial pressure*; PCWP, *Pre Capillary Wedge Pressure*.



Gambar 1 A Perubahan hs Troponin T sebelum dan setelah HD ($0,105 \pm 0,142$ menjadi $0,104 \pm 0,158$) ng/ml, selisih $0,001$, $p = 0,800$)



Gambar 1 B Perubahan skor GLS sebelum dan setelah HD ($-21,04 \pm 3,65$ menjadi $-17,60 \pm 3,17$) %, selisih $-3,43$, $p < 0,001$)

Tabel 3. Regresi Linear Perubahan skor GLS

Variabel	Coef B	SE	B	T	P	IK95%	
						Min	Mak
Step 1							
Umur (tahun)	-0,019	0,076	-0,027	-0,253	0,801	-0,173	0,134
Jenis Kelamin laki-laki	-1,448	1,846	-0,079	-0,785	0,436	-5,159	2,263
Indeks massa tubuh (kg/m ²)	-0,414	0,272	-0,156	-1,518	0,135	-0,961	0,134
Volume ultrafiltrasi (ml)	0,004	0,001	0,469	3,248	0,002	0,002	0,007
Delta TDS (mmHg)	-0,093	0,063	-0,167	-1,476	0,146	-0,219	0,033
Delta TDD (mmHg)	0,157	0,115	0,156	1,361	0,180	-0,075	0,388
DM tipe 2	3,027	2,343	0,126	1,292	0,203	-1,684	7,738
PJK	-3,944	4,460	-0,096	-0,884	0,381	-12,913	5,024
Gagal jantung kronis Fc I-II	7,278	2,472	0,382	2,944	0,005	2,308	12,248
Pemakaian ACEi/ARB	-1,630	2,048	-0,090	-0,796	0,430	-5,747	2,487
Penggunaan <i>Beta Blocker</i>	4,751	2,139	0,238	2,222	0,031	0,451	9,051
Step 9							
Konstanta	1,084						
Volume ultrafiltrasi (ml)	0,004	0,001	0,424	3,857	<0,001	0,002	0,006
Riwayat Gagal jantung kronis Fc I-II	7,315	2,105	0,384	3,476	0,001	3,099	11,532
Penggunaan <i>Beta Blocker</i>	4,199	1,834	0,211	2,289	0,026	0,525	7,873

$r = 0,730$, $r^2 = 0,533$, *adjusted* $r^2 = 0,508$

DISKUSI

Penelitian ini menunjukkan bahwa faktor risiko terbanyak adalah hipertensi 46 (76,7%), dan obat yang paling banyak adalah ACEi/ARB 33 (55%), 63,3% didominasi oleh hipertrofi ventrikel kiri konsentris. Dalam studi kohort prospektif, 74% pasien dialisis mengalami hipertrofi ventrikel kiri. Hipertensi merupakan faktor risiko terjadinya hipertrofi ventrikel kiri pada pasien HD dan gagal jantung dengan EF yang masih baik.⁷ Meskipun semua pasien dalam penelitian ini memiliki EF $\geq 50\%$, 20% pasien memiliki nilai GLS abnormal ($\geq -18\%$), dimana hasil tersebut menunjukkan bahwa GLS lebih sensitif untuk mendeteksi disfungsi LV dibandingkan EF. Terdapat sekitar 20-36% pasien hemodialisis ditemukan peningkatan troponin T dengan ambang batas $\geq 0,1 \mu\text{g/L}$.³ Sejalan dengan Lamb at al, kami juga menemukan bahwa 28,3% memiliki baseline hs Troponin T yang abnormal. Sebuah studi dari Ooi dkk menjelaskan bahwa peningkatan nilai dasar troponin T pada pasien HD reguler telah dikaitkan dengan tanda patologis nekrosis miokard lama atau mikroinfark. Teori ketidakseimbangan miosit kapiler jantung yang berhubungan dengan hipertrofi jantung juga menyebabkan iskemia subklinis dan menjelaskan proses kebocoran troponin melalui membran plasma sel ke sirkulasi.⁸

Hasil penelitian ini didapatkan karakteristik berat badan dan tekanan darah sistolik turun setelah proses HD. Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya bahwa penurunan tekanan darah dan berat badan setelah HD karena respon fisiologis dari kehilangan cairan dan penurunan sedang *afterload* selama proses HD.^{9,10,11} Berat badan setelah HD dipertahankan sedekat mungkin dengan target berat badan kering pasien, sehingga mencerminkan volume ultrafiltrasi. Selain itu, tekanan darah yang lebih tinggi sebelum HD juga dapat disebabkan oleh penundaan konsumsi antihipertensi sesaat sebelum HD, efek hipertensi jas putih, atau rasa tidak nyaman saat prosedur awal memulai proses hemodialisis.¹²

Meskipun fungsi diastolik, status volume, dan tekanan diastolik akhir dalam penelitian ini menurun setelah HD, tidak ada perubahan EF ventrikel kiri signifikan yang diamati. Sebuah studi oleh Galletta F menemukan bahwa ada korelasi yang kuat dan negatif antara rasio E/A dan volume ultrafiltrasi ($r = -0,69$, $p < 0,01$).¹⁰ Disfungsi diastolik mencerminkan disfungsi miokard kronis pada pasien uremik, di mana hal ini terkait dengan perubahan beberapa komponen seperti kandungan kolagen miokard, kandungan air dalam jaringan, ukuran, dan orientasi sel miokard. Perubahan parameter diastolik yang akut setelah menjalani proses HD dapat dijelaskan dengan beberapa mekanisme seperti perubahan struktur ventrikel kiri, sehingga memicu gangguan relaksasi ventrikel, dan kemungkinan lain adalah perubahan konsentrasi ion kalsium selama HD. Kadar kalsium serum yang lebih tinggi dibandingkan dengan kadar dalam miokardium dapat mengganggu kontraksi dan relaksasi miokard. Selain itu, proses HD menurunkan volume cairan

intravaskuler sehingga dapat dijelaskan dengan menurunnya ERAP dan PCWP.

Penelitian ini menunjukkan perbedaan yang signifikan pada rerata skor GLS sebelum dan setelah HD ($-21,04 \pm 3,65$ menjadi HD $-17,60 \pm 3,17$ dengan selisih absolut $-3,43$ (95% IK $-3,978 - (-2,894)$, selisih relatif $+16,3\%$, $p < 0,001$). Penelitian yang dilakukan oleh Choi JO dkk menemukan perbedaan skor PLS global dan segmental, dengan rata-rata nilai GLS sebelum HD $-18,4 \pm 2,9\%$ dan setelah HD menurun menjadi $-16,9 \pm 3,2\%$ dengan $p < 0,001$ Skor PLS segmental hanya berbeda bermakna pada segmen mid ventrikel kiri dengan $p < 0,001$.⁹ Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Ibrahim SS dkk dimana penelitian ini menemukan penurunan skor GLS yang signifikan setelah HD (adalah $-18,59 \pm 3,96$ menjadi $-16,45 \pm 3,31$), p -value 0,003 tanpa disertai penurunan EF yang signifikan. Dalam kesimpulan penelitian ini, penurunan preload akibat proses HD berhubungan dengan penurunan fungsi sistolik LV yang dinilai dengan GLS.¹¹ Namun, hal yang berbeda disampaikan oleh penelitian Ligia dkk yang melakukan penelitian terhadap 20 pasien HD reguler stabil, yang menyimpulkan bahwa perbedaan preload tidak mempengaruhi kinerja sistolik dan juga tidak ada perbedaan signifikan skor GLS setelah HD karena efek sekunder peningkatan inotropisme yang disebabkan oleh penurunan volume diastolik akhir.¹¹ Beberapa penelitian menduga bahwa perubahan skor GLS selama HD berhubungan dengan iskemia miokard yang dipicu oleh proses HD, sedangkan pada beberapa studi pendahulunya menjelaskan bahwa faktor *preload* berhubungan dengan penurunan GLS setelah HD.

Pada penelitian ini ditemukan adanya korelasi yang signifikan dan kuat dengan pola positif ($r = 0,730$) antara volume ultrafiltrasi, riwayat gagal jantung kronis Fc I-II, dan penggunaan beta-blocker dengan perubahan skor GLS setelah HD. Volume ultrafiltrasi merupakan faktor yang paling dominan terkait dengan delta GLS ($B = 0,424$). Skor GLS dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor klinis seperti ras, umur, jenis kelamin, faktor hemodinamik, obat-obatan, status volume. Studi ini menemukan bahwa status volume, faktor hemodinamik, dan penggunaan obat berperan dalam mengubah skor GLS selama satu sesi hemodialisis. Sejalan dengan penelitian Choi JO dkk dan Ibrahim SS dkk bahwa faktor *preload* berperan dalam penurunan GLS setelah proses hemodialisis. Selain itu, telah diketahui bahwa pada pasien gagal jantung tipe ini terjadi penurunan fungsi diastolik, kronotropik inkompeten, disfungsi vaskular, dan disfungsi otonom selama proses HD. Oleh karena itu, berdasarkan patofisiologinya, adanya gagal jantung kronis dapat mengubah mekanisme adaptasi jantung terhadap kondisi hemodialisis, terutama pada proses kehilangan volume cairan (volume ultrafiltrasi).

Masih belum ada bukti yang jelas tentang manfaat penyekat beta pada populasi HD biasa. Penyekat beta telah banyak terbukti mengurangi mortalitas dan morbiditas pada populasi

umum yang ditujukan pada pasien dengan gagal jantung dengan penurunan EF dan pasien paska infark miokard. Kondisi simpatis yang tinggi, aritmia, aterosklerosis, dan hipertrofi ventrikel pada pasien dialisis membentuk alasan untuk manfaat penyekat beta pada populasi ini, selain risiko gagal jantung dan kematian jantung mendadak. Namun, bukti manfaat penggunaan penyekat beta pada pasien dialisis masih terbatas pada *single centre* RCT dan studi observasional. Beberapa penelitian menunjukkan manfaat penggunaan penyekat beta pada populasi dialisis, tetapi penelitian lain menunjukkan sebaliknya.¹⁴ Oleh karena itu, masih belum ada kesimpulan yang jelas tentang manfaat penggunaan penyekat beta pada pasien HD selain indikasi yang jelas seperti gagal jantung dengan penurunan EF, paska infark miokard, adanya aritmia yang membutuhkan terapi tersebut. Kronotropik yang tidak kompeten juga sering ditemukan pada pasien gagal jantung dengan EF yang masih baik dan berhubungan dengan penurunan kapasitas fungsional. Pada pasien gagal jantung dengan EF yang masih baik, komorbiditas tinggi dan hipertensi merupakan penyebab terpenting pada populasi ini. Kurangnya efek antihipertensi yang diberikan oleh penyekat beta dengan kurangnya bukti manfaat terapi ini pada pasien hipertensi mungkin menjadi alasan kurangnya manfaat penyekat beta pada pasien gagal jantung dengan EF yang masih baik.¹⁵ Pada penelitian ini didapatkan korelasi positif dengan penggunaan penyekat beta pada perubahan skor GLS selama proses HD. Penurunan skor GLS dalam penelitian ini dapat dijelaskan oleh efek kronotropik dan inotropik negatif yang disebabkan oleh penyekat beta.

Kadar troponin T hs pada penelitian ini tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna sebelum dan sesudah HD. Beberapa literatur dan penelitian lain telah membahas tentang perubahan Troponin T yang dipengaruhi oleh proses hemodialisis, dimana hasil yang disampaikan masih sangat bervariasi. Data yang dipublikasikan mengenai stabilitas hs Troponin T selama hemodialisis masih terbatas. Wayand dkk melaporkan bahwa Troponin I meningkat dan Troponin T menurun ditemukan setelah HD.¹⁶ Tidak ada perbedaan kadar Troponin T hs sebelum dan sesudah HD pada penelitian ini, menunjukkan bahwa proses HD memicu iskemia miokard atau *stunning* masih belum jelas terbukti. Meski masih belum bisa dijelaskan dengan baik, proses HD sendiri merupakan sumber variasi proses biologis yang terjadi. Mekanisme yang potensial termasuk pembuangan troponin selama proses HD melalui difusi, konveksi, atau penyerapan dan perubahan troponin dalam sirkulasi karena perubahan lingkungan uremik atau perubahan faktor fisiologis (mengurangi ketegangan miokard) yang membuat pelepasan troponin lebih sedikit. Selain itu, faktor lain yang dapat menjelaskan seperti yang ditunjukkan pada penelitian Giuseppe Lippi dkk tahun 2008 terhadap 34 pasien HD dalam membandingkan kadar Troponin T dan I dengan jenis membran yang digunakan. Hasil penelitian ini menunjukkan penurunan kadar troponin I dan T yang bermakna didapatkan pada

membran fluks tinggi, namun hal ini tidak ditemukan pada membran fluks rendah (13 dari 16 pasien Troponin T dengan penurunan nilai rerata -37 %, p 0,006).¹⁷ Pada penelitian kali ini yang dilakukan di RS Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah semua pasien menjalani proses HD menggunakan membran fluks tinggi, yang konsisten dengan penelitian yang dilakukan oleh Giuseppe Lippi dkk bahwa membran fluks tinggi dapat membersihkan Troponin I dan Troponin T lebih efektif dari sirkulasi jika dibandingkan dengan fluks membran rendah.

SIMPULAN

Studi ini membuktikan bahwa perubahan skor GLS berhubungan dengan efek HD melalui penurunan *preload* (volume ultrafiltrasi), selain kondisi gagal jantung. Penggunaan penyekat beta juga berperan dalam perubahan GLS setelah proses HD seperti landasan teori dan penjelasan penelitian sebelumnya. Penelitian ini menggambarkan pentingnya pengendalian volume ultrafiltrasi dengan mengedukasi pasien untuk menjaga berat badan mendekati target berat badan, mengendalikan faktor risiko untuk menghindari komplikasi gagal jantung kronis, dan pemberian penyekat beta pada pasien HD reguler masih memerlukan penelitian RCT lebih lanjut di populasi HD dengan fraksi ejeksi yang masih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mcintyre CW. Effects of hemodialysis on cardiac function. *International Society of Nephrology* 2009;76:371-375.
2. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney International* 2006; 69:2268–2273.
3. Lamb E, Webb MC, Abbas NA. The significance of serum troponin T in patients with kidney disease: a Review of the Literature. *Association of Clinical Biochemists* 2004;41: 1-9.
4. Liu YW, Su CT, Song EJ, Tsai WC, Li YH, Tsai LM, Chen JH, Sung JM. The role of echocardiographic study in patients with chronic kidney disease: *Journal of the Formosan Medical Association* 2015;114(9):797-805.
5. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging; *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2016;29:277-314.
6. Sung JM, Su CT, Chang YT, Su YR, Tsai WC, Wang SP, et al. Independent value of cardiac troponin T and left ventricular global longitudinal strain in predicting all-cause mortality among stable hemodialysis patients

- with preserved left ventricular ejection fraction: Biomed Research International 2014;1-12.
7. Wouw JV, Broekhuizen M, Sorop O et al. Chronic kidney disease as a risk factor for heart failure with preserved ejection fraction a focus on microcirculatory factors and therapeutic targets. *Frontiers in Physiology* 2019;1108 (10):1-16.
 8. Seidman JG, Pyeritz RE, and Seidman CE. 2014. *Braunwald's heart disease*. 2nd ed. Mann DL, Zipes DP, Libby P and Bonow RO. Inherited Cardiovascular Disease a textbook of cardiovascular medicine. Elsevier Health Sciences. Philadelphia.
 9. Choi JO, Shin DH, Cho SW et al. Effect of preload on left ventricular longitudinal strain by 2D speckle tracking: A Journal of CV Ultrasound & Allied Tech 2008;25(8):873-879.
 10. Galetta F, Cupisti A, Franzoni F, Carpi A, Barsotti G, Santoro G. Acute effects of hemodialysis on left ventricular function evaluated by tissue doppler imaging: *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2006;60:66-70.
 11. Ibrahim SS, Koura MA, Emara AA, Kamel M, Wl-Wahed WA. The Effect of hemodialysis-induced preload changes on the left ventricular function a speckle-tracking echocardiography study. *Menoufia Medical Journal* 2014;29:406-411.
 12. Agarwal R, Peixoto AJ, Santos SF, Zoccali C. Pre and postdialysis blood pressure are imprecise estimates of interdialytic ambulatory blood pressure. *The American Society of Nephrology* 2006;1:389-398.
 13. Borlaug BA. Mechanism of Exercise Intolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation Journal* 2013. doi: 10.1253/circj.CJ-13-1103
 14. Kitchlu A, Clemens K, Gomens T et al. Beta-blockers and cardiovascular outcome in dialysis patients: a cohort study in ontario Canada. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1591-1598.
 15. Baishi C, Chatterjee S, Ather S, Patel D, Messerli FH. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a Meta-Analysis. *Heart Failure Review* 2015; 20:193-201.
 16. Pianta TJ, Horvath AR, Ellis VM, Leonetti R, Moffat C, Elizabeth AJ, Brown MA. Cardiac high-sensitivity Troponin T measurement: a layer of complexity in managing hemodialysis patient. *Nephrology* 2012;17:636-641.
 17. Lippi G, Tessitore N, Montagnana M, Salvagno GL, Lupo A, Guidi GC. Influence of sampling time and ultrafiltration coefficient of the dialysis membrane on cardiac troponin I and T. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:72-76.