

E-ISSN 2809-0039

P-ISSN 2809-2678

VOLUME 3 | ISSUE 1

JURNAL KLINIK DAN RISET KESEHATAN (JK-RISK)



Editorial

Nur Samsu

*JOURNAL OF CLINICAL AND HEALTH RESEARCH
(JOUCHER)*

DAFTAR ISI

1. Tantangan Terhadap Tatalaksana Sindroma Nefrotik

(Nur Samsu)

2. Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan Status Merokok Pada Kanker Paru

(Fitri Indah Sari, Ungky Agus Setyawan, Dita Destyana)

3. Profil Klinikopatologi Tumor Kelenjar Liur di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur Periode Tahun 2017-2021

(Muhammad Lukman Firmansyah, Muhammad Luqman Fadli, Diah Prabawati Retnani)

4. Retinopati Diabetik: Patogenesis, Diagnosis, Tatalaksana Kini dan Masa Depan

(Nabila Ulfayani, Muhamad Haitsam)

5. Peran B Cell Activating Factor (BAFF) pada Penatalaksanaan Sindrom Nefrotik : Sebuah Paradigma Baru

(Astrid Kristina Kardani, Krisni Subandiyah)

6. Diagnosis dan Tatalaksana Hipertensi Krisis

(Nur Samsu)

7. Pasien COVID-19 dengan Kerusakan Hati Sedang dan Sindrom Gangguan Pernapasan Akut (ARDS)

(Dwi Pratika Anjarwati, Rifka Wangiana Yulia Putri, Damar Mashkhun Rizqi)

8. Emfisema Subkutis Derajat 5 pada Pasien Rekuren Pneumotoraks Spontan Sekunder : Sebuah Laporan Kasus

(Intan Dwikarlina, Rendy Wijaya, Genta Antariksa, Fitri Indah Sari, Christian Surya Eka Putra)

Tantangan Terhadap Tatalaksana Sindroma Nefrotik *Challenges in the Management of Nephrotic Syndrome*

Nur Samsu

Divisi Ginjal dan Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Penulis Koresponding:

Nur Samsu, Divisi Ginjal dan Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia, Jl. Jaks Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia.

Email: samsu_nrs@yahoo.com

Sindrom nefrotik (SN) lesi minimal primer merupakan bentuk SN yang paling sering pada anak-anak, dan prevalensinya berbanding terbalik dengan usia saat timbulnya penyakit. SN lesi minimal primer ini mempunyai derajat respons tertinggi terhadap terapi standar dan mempunyai prognosis jangka panjang yang terbaik dibandingkan dengan bentuk SN primer yang lain. Hal ini berbeda dengan SN primer pada pasien dewasa, bentuk SN tersering umumnya adalah *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS) atau *membranous glomerulonephritis* atau *membranous nephropathy* (MN), dan umumnya tidak memberikan respon yang baik terhadap terapi kortikosteroid.^[1,2] Hal ini yang menjadi dasar perbedaan terhadap kebutuhan untuk dilakukannya biopsi pada pasien SN antara pasien anak-anak dan dewasa.

Sampai saat ini, tidak ada rekomendasi yang ditetapkan untuk terapi SN. Sebagian besar saran terapi hanya berdasarkan pada studi observasional, kasus individual dan berdasar pendapat para ahli atau pengalaman. Terapi konvensional pada SN meliputi penghambat *angiotensin converting enzyme* (ACE), penghambat reseptor angiotensin (ARB), antibodi monoklonal, dan kortikosteroid.^[3] Kortikosteroid masih tetap menjadi pendekatan

terapi awal dan andalan untuk sebagian besar pasien SN, khususnya pada pasien anak. Jadi pada dasarnya pasien SN mendapatkan immunosupresi tanpa pengetahuan yang baik tentang mekanisme yang terlibat, sehingga kondisinya dikategorikan berdasarkan responnya. Selanjutnya, berdasarkan respon terhadap terapi kortikosteroid ini, pasien dikategorikan sebagai resisten steroid atau sensitif terhadap steroid. Setelah itu, dengan bantuan biopsi, terapi selanjutnya diarahkan dengan obat immunosupresif lain (non-steroid) dan tatalaksana dengan penghambat ACE atau ARB.^[4] Pada SN yang dependen steroid atau sering kambuh, terapi alternatif yang sering digunakan adalah siklofosfamid, mikofenolat mofetil (MMF), penghambat kalsineurin, levamisol. Penghambat kalsineurin menjadi pilihan utama untuk SN yang resisten terhadap steroid. Jika gagal memberikan respons dapat dicoba dengan obat-obatan seperti MMF atau kortikosteroid intravena dosis tinggi *pulse* dan/atau jangka Panjang.^[5]

Akhir-akhir ini telah banyak dikembangkan terapi SN berbasis antibodi dan menunjukkan harapan besar terhadap luaran tatalaksana pasien SN dependen atau resisten steroid yang lebih baik. Rituximab, suatu antibodi terhadap sel B, telah terbukti

sebagai obat *steroid-sparing* yang efektif pada pasien SN idiopatik anak yang dependen steroid maupun yang resisten terhadap steroid. Namun, pada anak-anak yang dependen terhadap steroid sekaligus terhadap penghambat kalsineurin, terapi rituximab ini cenderung tidak mencapai remisi bebas obat.^[5]

Mengingat terapi saat ini yang bersifat non-spesifik, yaitu tidak bertarget pada kelainan patobiologi yang mendasarinya, hanya berdasarkan pada *trial and error*, yang tentunya hal ini memberikan dampak pada tingginya paparan terhadap toksisitas obat. Maka, hal ini masih menjadi suatu tantangan untuk memahami penyebab yang mendasari penyakit pada tingkat molekuler dan merancang terapi yang sesuai.^[3] Berkaitan dengan ini pada volume 3 No 1 ini, JK-RISK menerbitkan artikel yang ditulis oleh

Astrid dan Krisni tentang Peran *B Cell Activating Factor* (BAFF) pada Penatalaksanaan Sindrom Nefrotik, sebagai suatu paradigma baru pada pathogenesis dan tatalaksana SN.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thomé GG, Bianchini T, Bringhenti RN, Schaefer PG, Barros EJG, Veronese FV. The spectrum of biopsy-proven glomerular diseases in a tertiary Hospital in Southern Brazil. *BMC Nephrol* [Internet]. 2021;22(1):414.
2. Coates PT, Devuyst O, Wong G, Okusa M, Oliver J, York N, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. 2021;100(4).
3. Saleem MA. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Dec;15(12):750–65.
4. Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* (London, England). 2018 Jul;392(10141):61–74.
5. Sinnakirouchenan R. *Medscape*. 2023. Nephrotic Syndrome Treatment & Management.

Artikel Penelitian

Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dengan Status Merokok Pada Kanker Paru

The Relationship of Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) and The Smoking Status to Lung Cancer

Fitri Indah Sari¹, Ungky Agus Setyawan¹, Dita Destyana²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur.

²Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya.

Diterima 15 Agustus 2023; direvisi 7 Agustus 2023; publikasi 25 Oktober 2023

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Fitri Indah Sari, Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur
Email: fitrindahs1705@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Angka kematian yang tinggi dipengaruhi beberapa faktor risiko salah satunya rokok yang saat ini menjadi faktor risiko utama penyebab kanker paru. RNL dari darah lengkap perifer dapat menjadi bukti inflamasi sistemik dan indeks prognostik kanker. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa RNL memiliki peran penting dalam respon imun terhadap kanker paru.

Tujuan: untuk mengetahui hubungan antara RNL dengan status merokok pasien kanker paru di RSUD dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur.

Metode: Studi menggunakan desain penelitian cross-sectional pada data sekunder rekam medis sebanyak 40 pasien kanker paru yang dirawat di RSUD dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur pada bulan Januari 2021 hingga Maret 2022. Data diambil berdasarkan kriteria inklusi yaitu pasien terdiagnosis kanker paru dari hasil sitologi dan histopatologi serta memiliki data rekam medis lengkap berupa nilai pemeriksaan darah lengkap, hitung jenis, usia, jenis kelamin dan status merokok.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan nilai RNL >3.53 lebih banyak ditemukan pada pasien kanker paru. Sedangkan rerata nilai RNL yang lebih tinggi pada perokok yaitu 4.821 ± 3.88 dan 4.253 ± 3.73 pada bukan perokok.

Ringkasan: Pada perokok terjadi peningkatan nilai RNL namun tidak terdapat hubungan yang signifikan antara perokok maupun bukan perokok.

Kata Kunci: Kanker Paru; Rokok; RNL.

ABSTRACT

Background: The high mortality rate is influenced by several risk factors, including smoking, which is currently the leading risk factor for lung cancer. NLR of peripheral whole blood can be evidence of systemic inflammation and a prognostic cancer index. Recent studies have shown that NLR is important in the immune response against lung cancer.

Aim: To determine the relationship between NLR and the smoking status of lung cancer patients at RSUD dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur.

Method: The study used a cross-sectional design using secondary medical record data for 40 lung cancer patients treated at Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur General Hospital from January 2021 to March 2022. The data was taken based on inclusion criteria, namely patients diagnosed with lung cancer from cytology and histopathology results and have complete medical record data in the form of complete blood count, type count, age, sex, and smoking status.

Results: The results showed that NLR values >3.53 were more commonly found in lung cancer patients. Meanwhile, the average NLR value was higher for smokers 4.821 ± 3.88 and 4.253 ± 3.73 for non-smokers.

Conclusion: In smokers, there is an increase in NLR values, but no significant relationship exists between smokers and non-smokers.

Keywords: lung cancer; smoking; NLR

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan semua penyakit keganasan yang berasal dari paru sendiri (primer) maupun yang berasal dari luar paru (sekunder).⁽¹⁾ WHO mengkategorikan kanker paru menjadi 2 kategori yaitu *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dan *Small Cell Lung Cancer* (SCLC). *Non-Small Cell Lung Cancer* lebih banyak dibandingkan dengan *Small Cell Lung Cancer*.⁽²⁾

Menurut data dari WHO pada tahun 2020 tercatat sebanyak 2,21 juta kasus baru dan 1,8 juta kematian yang disebabkan oleh kanker paru. Sedangkan berdasarkan data dari *Global Cancer Statistics* (Globocan) pada tahun 2020 di Indonesia terdapat 34.783 kasus baru atau setara 8,8% dari keseluruhan kasus kanker dan terbanyak pada pria. Sedangkan angka kematian yang disebabkan oleh kanker paru di Indonesia sebesar 30.843 kasus.⁽³⁾ Data kanker paru di Jawa Timur sekitar 34.706 kasus dengan data kematian berkisar 733 kasus di RS Dr. Soetomo pada tahun 2018.⁽⁴⁾ Angka kematian yang tinggi dipengaruhi beberapa faktor risiko salah satunya merokok yang saat ini menjadi faktor risiko utama penyebab kanker paru. Sekitar 90% kasus kematian karena kanker paru yang disebabkan oleh merokok dan lebih tinggi untuk kanker paru adalah jenis *Small Cell Lung Cancer*.⁽⁵⁾ Perokok pasif juga memiliki risiko tinggi terhadap timbulnya kanker paru. Tahun 2016 terdapat lebih dari 5.000 kasus kematian kanker paru sebagai perokok pasif di Indonesia.⁽⁶⁾

Kandungan zat toksik pada rokok yang berupa zat kimia antara lain nitrosamine, formaldehid maupun dalam bentuk gas, seperti oksida nitrogen, karbon monoksida (CO), hidrogen sianida (HCN) dan radikal bebas. Radikal bebas yang terkandung dalam asap rokok dapat memicu kerusakan sel akibat proses stress oksidatif yang semakin cepat.⁽⁷⁾ Asap rokok yang mengandung 8.000 komponen senyawa kimia dengan >60 karsinogen secara lang-

sung dapat mengenai organ pernapasan manusia.⁽⁸⁾

Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan inflamasi sistemik memiliki peran dalam penghambatan apoptosis dalam perkembangan kanker dan metastasis tumor.⁽²⁾ Faktor prognosis pada pasien karsinoma paru dapat menggunakan Indeks hematologi untuk mengetahui kondisi inflamasi sistemik, seperti jumlah trombosit, hitung monosit, Rasio Monosit Limfosit, leukosit, Rasio Platelet Limfosit, dan Rasio Neutrofil Limfosit (RNL).⁽⁹⁾ Faktor lain seperti usia, *performance status*, jenis kelamin, penurunan berat badan, kadar *Carcinoembryonic Antigen* (CEA), stadium dan jenis histopatologi kanker dapat mempengaruhi prognosis pasien dan memiliki peran penting dalam menentukan prognosis independent pada pasien.⁽¹⁰⁾

RNL dari darah lengkap perifer dapat menjadi bukti inflamasi sistemik dan indeks prognostik kanker. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa RNL memiliki peran penting dalam respon imun terhadap kanker paru. Nilai RNL yang tinggi dianggap sebagai indikator prognostik dan *overall survival* yang buruk.⁽¹¹⁾ Rokok sebagai faktor risiko utama terjadinya kanker paru dan RNL dapat digunakan sebagai indikator prognostik, maka pada penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan RNL dengan status merokok pada pasien kanker paru di RSUD dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur yang belum pernah diteliti.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional* yang dilaksanakan pada Bulan Januari 2021 hingga Maret 2022. Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien kanker paru yang dirawat di RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur pada kurun waktu tersebut dengan menggunakan data sekunder dari 40 rekam medis pasien kanker paru. Variabel independen adalah rasio neutrofil limfosit yang

dihitung dengan cara membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit, sedangkan variabel dependen adalah status merokok pada pasien kanker paru.

Penilaian dari RNL dilakukan dengan membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut. Data yang diperoleh diinput ke *excel*. Setelah itu, di analisis menggunakan SPSS dilanjutkan dengan uji normalitas data (*Saphiro Wilk*), kemudian uji Independent T-Test untuk mengetahui signifikansi nilai RNL pada pasien dan uji Test Korelasi untuk mengetahui hubungan RNL dengan status pasien.

HASIL

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dengan metode pengambilan *consecutive sampling* didapatkan subjek yang memenuhi kriteria inklusif sebanyak 40 pasien dan didapatkan hasil seperti pada tabel 1 berikut:

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

| Variabel | Frekuensi (n) |
|-----------------------|---------------|
| Usia | |
| <60 tahun | 27 |
| >60 tahun | 13 |
| Jenis Kelamin | |
| Laki-laki | 24 |
| Perempuan | 16 |
| Status Merokok | |
| Perokok | 22 |
| Bukan Perokok | 18 |
| RNL | |
| ≤0.78 | 4 |
| 0.78 – 3.53 | 16 |
| >3.53 | 20 |

*RNL, Rasio Neutrofil Limfosit

Penelitian ini didominasi subjek dengan usia <60 tahun sebanyak 27 subjek dan usia ≥60 tahun sebanyak 13 subjek. Dominasi jenis kelamin pada penelitian ini laki-laki sebanyak 24 subjek dan perempuan sebanyak 16 subjek.

Berdasarkan status merokok didapatkan subjek didominasi oleh status perokok dengan usia <60 tahun. Berdasarkan nilai Neutrofil, Limfosit, RNL pada perokok dan bukan perokok ditampilkan pada tabel 2 berikut:

Tabel 2. Neutrofil, Limfosit, RNL pada Perokok dan Bukan Perokok

| | Perokok (n=22) Mean ± SD | Bukan Perokok (n=18) Mean ± SD |
|------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| Neutrofil | 65.923±17.594 | 63.906±16.547 |
| Limfosit | 20.400±12.171 | 24.300±13.549 |
| RNL | 4.821±3.88 | 4.253±3.73 |

*RNL, Rasio Neutrofil Limfosit

Berdasarkan hasil penelitian yang terdapat 22 subjek sebagai perokok dan 18 subjek bukan perokok serta didapatkan rerata nilai RNL pada subjek perokok lebih tinggi daripada bukan perokok yaitu 4.821±3.88 pada perokok dan 4.253±3.73 pada subjek bukan perokok.

Penentuan uji normalitas dengan uji Shapiro Wilk didapatkan nilai dari Neutrofil, Limfosit dan RNL tidak normal (Neutrofil p = 0.05, Limfosit p = 0.02 dan RNL p < 0.001, p > 0.05). Uji normalitas didapatkan nilai tidak normal maka selanjutnya dilakukan upaya untuk menormalkan data melalui transformasi data dengan hasil seperti pada tabel 3 berikut:

Tabel 3. Hasil Uji Normalitas

| Parameter | Shapiro Wilk | |
|------------------|--------------|-------|
| | df | Sig. |
| Neutrofil | 40 | 0,762 |
| Limfosit | 40 | 0,236 |
| RNL | 40 | 0,281 |

*RNL, Rasio Neutrofil Limfosit

Uji Shapiro Wilk ulang didapatkan (Neutrofil p = 0.762, Limfosit p = 0.236 dan RNL p = 0.281, p > 0.005) distribusi data menjadi normal. Selanjutnya dilakukan adalah uji Independent T-Test dan uji Pearson.

Hasil Uji Independent T-Test menunjukkan hasil seperti pada tabel 4 berikut:

Tabel 4. Hasil Uji Independent T-Test

| Parameter | Sig. (2-tailed) | Mean Difference |
|------------------|-----------------|-----------------|
| RNL | 0,565 | 0,152 |
| Neutrofil | 0,693 | -0,221 |
| Limfosit | 0,357 | -0,386 |

*RNL, Rasio Neutrofil Limfosit

Kesimpulan dari uji tersebut adalah tidak terdapat perbedaan yang signifikan

pada nilai RNL antara pasien kanker paru perokok dan bukan perokok.

Hasil uji korelasi pearson menunjukkan hasil seperti pada tabel 5 berikut:

Tabel 5. Hasil Uji Pearson

| | | RNL | Status Merokok |
|-----------------------|---------------------|-------|----------------|
| RNL | Pearson Correlation | 1 | -.094 |
| | Sig. (2-tailed) | | .565 |
| | N | 40 | 40 |
| Status Merokok | Pearson Correlation | -.094 | 1 |
| | Sig. (2-tailed) | .565 | |
| | N | 40 | 40 |

*RNL, Rasio Neutrofil Limfosit

Berdasarkan hasil uji tersebut nilai RNL dengan status merokok pasien kanker paru (RNL $p = 0.565$, $p < 0.05$) hal ini menunjukkan hasil yang tidak signifikan.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini terdapat 27 subjek berusia <60 tahun dan 13 subjek berusia ≥ 60 tahun. Usia subjek yang paling muda pada penelitian ini adalah 40 tahun dan yang paling tua adalah 72 tahun. Usia pada penelitian ini didominasi oleh subjek berusia <60 tahun, karakteristik data ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Universitas Istanbul dari 100 subjek terdapat 52 subjek berusia <60 tahun dan 48 subjek berusia ≥ 60 tahun.⁽¹²⁾ Pada penelitian lain yang dilaporkan Chairudin di RS Dr. Soetomo Surabaya mengatakan bahwa pasien terdiagnosis kanker paru terbanyak pada rentang usia 51-60 tahun (66 kasus atau 35,5%) dan diikuti 61-70 tahun (53 kasus atau 28,5%). Pada penelitian lain yang dilakukan di Universitas Indonesia melaporkan bahwa pasien kanker paru terbanyak berusia 40-60 tahun (57 kasus).⁽¹³⁾ Komite Penanggulangan Kanker Nasional RI juga menyatakan bahwa insidensi kanker paru pada usia <40 tahun termasuk dalam risiko rendah dan usia >40 tahun dengan riwayat merokok ≥ 30 tahun atau pasien ≥ 50 tahun dengan riwayat merokok ≥ 20 tahun memiliki risiko tinggi.⁽¹⁾

Pada penelitian ini diberikan batasan usia di atas 60 tahun. Pasien lanjut usia memiliki lebih banyak penyakit penyerta daripada pasien dengan usia lebih muda. Selain itu, kanker paru merupakan bagian dari *ageing disease* karena ditemukan korelasi antara usia dan faktor risiko kanker. Para pasien yang bertambah usia dengan latar belakang ≥ 40 tahun merokok memiliki salah satu faktor risiko kanker paru.⁽¹⁴⁾ Hal tersebut sesuai dengan teori patogenesis kanker paru, bahwa mayoritas dimulai pada usia dewasa tua dan dapat terjadi karena proses mutasi genetik akibat paparan zat karsinogenik di usia muda serta menurunnya sel imun sehingga mempermudah proses karsinogenesis.⁽¹⁵⁾

Pada hasil penelitian penderita kanker paru menunjukkan bahwa mayoritas penderita adalah laki-laki (24 subjek) dibandingkan perempuan (16 subjek). Penelitian yang dilakukan di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2019 juga menemukan bahwa kasus tersering terjadi pada laki-laki (33 kasus atau 62,3%) dan perempuan (20 kasus atau 27,7%).⁽⁶⁾ Data epidemiologi dari GLOBOCAN, 2020 juga menyatakan bahwa insiden kanker paru pada laki-laki tercatat 25.943 dan wanita 8.840. Dominasi kanker paru di dunia termasuk Indonesia terbanyak pada laki-laki dengan beberapa faktor eksternal seperti riwayat merokok dan paparan di lingkungan kerja, radiasi dan polusi udara.⁽¹⁶⁾

Selain itu, pada penelitian ini juga menunjukkan bahwa 22 subyek menderita kanker paru dengan status perokok. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilaporkan oleh RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2019 dari 53 kasus terdapat 32 kasus sebagai perokok dan 21 kasus bukan perokok.⁽¹⁷⁾ Penelitian lain yang dilakukan di Jepang pada tahun 2004 hingga 2005 kasus kanker paru pada perokok sebanyak 1072 (61,9%) kasus dan pada bukan perokok sebanyak 659 (38,1%) kasus.⁽¹⁸⁾ Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa jumlah pasien

kanker paru dengan status merokok perokok lebih dominan dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok. Hal ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa merokok sebagai faktor risiko utama terjadinya kanker paru.⁽¹⁵⁾ Rokok mengandung berbagai zat kimia (hidrogen sianida, karbon monoksida) dan radikal bebas yang bersifat toksik yang dapat menyebabkan kerusakan DNA dan kerusakan seluler sehingga terjadi ketidakstabilan genetik yang menyebabkan kanker.⁽¹⁶⁾

Pada penelitian ini terdapat nilai RNL yang menurun, normal dan meningkat pada pasien kanker paru. Terdapat 4 subjek yang terdata mengalami penurunan, 16 subjek dengan nilai normal dan 20 subjek mengalami peningkatan RNL. Berdasarkan data yang ditemukan bahwa sebagian besar mengalami peningkatan RNL, data tertinggi pada subjek dengan nilai RNL 18.14 dan terendah dengan nilai 0.17. Sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa sebagian besar pasien kanker paru mengalami peningkatan RNL yang akan mempengaruhi prognosis dan *overall survival* dari pasien.⁽²⁾

Berdasarkan hasil dari analisis uji korelasi Spearman didapatkan nilai signifikansi = 0.565 ($p < 0.05$) sehingga dapat disimpulkan bahwa RNL tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan status merokok pasien kanker paru. Hal ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Pujani *et al* bahwa tidak ada hubungan nilai RNL antara perokok dan bukan perokok.⁽¹⁹⁾ Pada penelitian ini terdapat perbedaan nilai rata-rata RNL antara perokok dan bukan perokok. RNL rata-rata pada perokok memiliki nilai 4.821 ± 3.88 sedangkan pada bukan perokok memiliki nilai 4.253 ± 3.73 , namun berdasarkan uji statistik yang dilakukan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna di antara perokok maupun bukan perokok. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Nusa dan Widyastiti bahwa rata-rata nilai RNL pada subjek perokok lebih tinggi dibandingkan subjek bukan perokok.

Namun, berdasarkan uji statistik yang dilakukan menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara keduanya.⁽²⁰⁾ Penelitian lain sebelumnya menyatakan bahwa terdapat perbedaan nilai mean RNL antara bukan perokok (2.27 ± 1.69) dan perokok (2.64 ± 2.421) meskipun hubungan dan perbedaan keduanya tidak signifikan secara statistik.⁽²¹⁾

KESIMPULAN

Penelitian yang telah dilakukan di RSUD dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur pada periode Januari 2021 hingga Maret 2022 menunjukkan bahwa nilai RNL > 3.53 lebih banyak ditemukan pada pasien kanker paru. Rerata pada perokok memiliki nilai RNL yang lebih tinggi yaitu 4.821 ± 3.88 . Pada penelitian ini juga didapatkan hubungan yang tidak signifikan antara perokok dan bukan perokok. Diharapkan pada penelitian berikutnya dapat menggunakan sampel yang lebih besar dan adanya evaluasi lebih lanjut tentang nilai RNL terutama pada pasien kanker paru dengan komorbid.

DAFTAR PUSTAKA

1. RI KPKNKK. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru. 2017. 1-3 p.
2. Zhang N, Jiang J, Tang S, Sun G. Predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020;85:106677.
3. Observatory TGC. Cancer Incident in Indonesia. International Agency for Research on Cancer, editor. 2020. 1-2 p.
4. Martini S, Artanti KD, Widati S, Arumsari D. Overview of Smoking History in Lung Cancer Patients at RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 2020;11(3).
5. Soeroso NN, Tanjung MF, Afiani D, Pradana A, Tarigan SP, Wahyuni AS. Procalcitonin level in non-small cell lung cancer patients among Indonesian population. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(11):2123.
6. Permitasari AL, Satibi S, Kristina SA. National burden of cancers attributable to secondhand smoking in Indonesia. *Asian Pacific J Cancer Prev APJCP*. 2018;19(7):1951.
7. Khasanah NA, Oktaviyanti IK, Yuliana I. Hubungan riwayat merokok dan tempat tinggal dengan gambaran sitopatologi kanker

- paru. *Homeostasis*. 2019;2(1):93–8.
8. Farver CF, Zander DS. Molecular Basis of Pulmonary Disease. In: *Molecular Pathology*. Elsevier; 2009. p. 305–64.
 9. Mandaliya H, Jones M, Oldmeadow C, Nordman IIC. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI). *Transl lung cancer Res*. 2019;8(6):886.
 10. Ozyurek BA, Ozdemirel TS, Ozden SB, Erdogan Y, Kaplan B, Kaplan T. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in lung cancer cases. *Asian Pacific J cancer Prev APJCP*. 2017;18(5):1417.
 11. Diem S, Schmid S, Krapf M, Flatz L, Born D, Jochum W, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung cancer*. 2017;111:176–81.
 12. Tas F, Ciftci R, Kilic L, Karabulut S. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients. *Oncol Lett*. 2013;6(5):1507–13.
 13. Tatun R, Icksan AG, Syahrudin E, Kekalih A. Gambaran CT Scan Toraks Sesuai dengan Jenis Sitologi/Histologi pada Pasien Kanker Paru yang Merokok. *eJournal Kedokt Indones*. 2016;
 14. Putra AC, Nurwidya F, Andarini S, Zaini J, Syahrudin E, Hudoyo A, et al. Masalah Kanker Paru pada Usia Lanjut. *Cermin Dunia Kedokt*. 2015;42(11):833–7.
 15. Purnamawati P, Tandrian C, Sumbayak EM, Kertadja W. Tinjauan Pustaka: Analisis Kejadian Kanker Paru Primer di Indonesia pada Tahun 2014-2019. *J Kedokt Meditek*. 2021;27(2):164–72.
 16. Wulandari F, Utami W, Rohana E, Prabhata WR. Efikasi Terapi Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKIs) pada Kanker Paru. 2021;
 17. Ahyati SN, Oktaviyanti IK, Yuliana I. Hubungan Jenis Kelamin dan Riwayat Merokok dengan Mutasi Gen EGFR pada Penderita Kanker Paru Tipe Adenokarsinoma. *Homeostasis*. 2019;2(1):1–8.
 18. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J*. 2016;48(3):889–902.
 19. Pujani M, Chauhan V, Singh K, Rastogi S, Agarwal C, Gera K. The effect and correlation of smoking with platelet indices, neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43:424–9.
 20. Nusa GB, Widyastiti NS. Perbedaan neutrophil-lymphocyte ratio pada subjek bukan perokok, perokok ringan dan perokok sedang-berat. *DIPONEGORO Med J (JURNAL Kedokt DIPONEGORO)*. 2016;5(4):903–10.
 21. Shimizu K, Okita R, Saisho S, Maeda A, Nojima Y, Nakata M. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict survival in patients with non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol*. 2015;13:1–8.

Artikel Penelitian

Profil Klinikopatologi Tumor Kelenjar Liur di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur Periode Tahun 2017-2021
Clinicopathology Profile of Salivary Glands Tumor at the Anatomical Pathology Installation of General Hospital Dr. Saiful Anwar East Java Province in 2017-2021 Period

Muhammad Lukman Firmansyah¹, Muhammad Luqman Fadli¹, Diah Prabawati Retnani¹

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur

Diterima 24 Juli 2023; direvisi 21 Juli 2023; publikasi 25 Oktober 2023

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Muhammad Lukman Firmansyah,
Departemen Patologi Anatomi,
Fakultas Kedokteran Universitas
Brawijaya – Rumah Sakit Dr. Saiful
Anwar Provinsi Jawa Timur
Email: lukmanf0028@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang: Kasus tumor kelenjar liur relatif jarang terjadi. Belum banyak data yang menerangkan tentang prevalensi insiden kasus tumor kelenjar liur di Indonesia.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil klinikopatologi tumor kelenjar liur berdasarkan insiden kasus, usia, jenis kelamin, lokasi dan subtipe histopatologi di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur tahun 2017-2021.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif. Data dikumpulkan dari rekam medis tahun 2017 sampai dengan tahun 2021 di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur. Seluruh subjek penelitian ini adalah semua data pasien dengan klinis tumor yang berlokasi pada kelenjar liur (parotis, submandibula, sublingual/cavum oral).

Hasil: Didapatkan 162 kasus tumor kelenjar liur dari tahun 2017-2021 yaitu neoplasma ganas 57 (35%), neoplasma jinak 60 (37%) dan non neoplasma 45 (28%). Distribusi insiden kasus per tahun tidak sama dan tidak selalu mengalami peningkatan kasus. Lokasi terbanyak tumor kelenjar liur yaitu kelenjar parotis. Neoplasma ganas terbanyak adalah *mucoepidermoid carcinoma* 11 (19,2%), neoplasma jinak terbanyak yaitu *pleomorphic adenoma* 38 (63,3%), kasus non neoplasma terbanyak yaitu keradangan dan abses 34 (75,5%). Kasus keganasan terjadi pada 31 (54,3%) pria dan 26 (45,7%) Wanita.

Ringkasan: Tumor kelenjar liur merupakan kasus yang jarang ditemukan. Kasus keganasan meningkat pada usia dewasa dan lansia. Lokasi terbanyak di kelenjar parotis dengan kasus neoplasma ganas terbanyak *mucoepidermoid carcinoma* dan neoplasma jinak terbanyak *pleomorphic adenoma*.

Kata Kunci: Tumor kelenjar liur, histopatologi.

ABSTRACT

Background: Cases of salivary gland tumors are relatively rare. Not much data explains the prevalence of salivary gland tumor incidence in Indonesia.

Aim: This study aims to determine the clinicopathological profile of salivary gland tumors based on case incidence, age, gender, location, and histopathological subtype at the Anatomical Pathology Installation of Dr. Saiful Anwar Hospital East Java Province in 2017-2021.

Methods: This research is a retrospective descriptive study. Data was collected from medical records from 2017 to 2021 at the Anatomical Pathology Installation of General Hospital Dr. Saiful Anwar East Java Province. All subjects in this study were clinical data of patients with tumors located in the salivary gland (parotid, submandibular, sublingual/cavum oris).

Results: There were 162 cases of salivary gland tumors from 2017-2021, malignant neoplasm 57 (35%), benign neoplasm 60 (37%), and nonneoplasm 45 (28%). The distribution of the incidence of cases per year is different and sometimes increases. Cases of malignancy in salivary gland tumors increase with age. The most common location for salivary gland tumors is the parotid gland. The most malignant neoplasm



is mucoepidermoid carcinoma 11 (19.2%), and the most benign neoplasm is pleomorphic adenoma 38 (63.3%), the most non-neoplastic cases are inflammation and abscess 34 (75.5%).

Conclusion: Salivary gland tumors are rare cases. Cases of malignancy increase in adults and the elderly. The most common location in the parotid gland with the most malignant neoplasm cases is mucoepidermoid carcinoma; the most benign neoplasm is pleomorphic adenoma.

Keywords: Salivary gland tumor, histopathology.

PENDAHULUAN

Kelenjar liur (*salivary gland*) merupakan kelenjar eksokrin yang menghasilkan sekret berfungsi untuk pelumasan, pencernaan, dan perlindungan saluran aerodigestif bagian atas. Kelenjar liur terbagi menjadi *major salivary gland* (kelenjar parotis, submandibular, sublingual) dan *minor salivary gland*. Karena pola histologinya yang kompleks, berbagai tumor primer dapat muncul dari kelenjar ini.⁽¹⁾

Kasus tumor kelenjar liur relatif jarang terjadi. Sekitar 3-6% kasus tumor kepala pada orang dewasa adalah tumor kelenjar liur. Pria maupun wanita memiliki kemungkinan yang sama untuk mengalami tumor ini. tumor kelenjar liur yang paling umum adalah *pleomorphic adenoma* yang merupakan tumor jinak dan menempati sekitar 75-80% dari tumor kelenjar parotis. Tumor ganas tersering adalah *mucoepidermoid carcinoma* yang menempati 35% dari seluruh keganasan kelenjar liur.⁽²⁾

Insiden tumor atau kanker kelenjar liur meningkat terus sesuai dengan peningkatan usia dimana kasus keganasan sering ditemukan pada dekade ke 5 dan ke 6. Rata-rata usia pasien dengan keganasan adalah 55 tahun, dan untuk tumor jinak sekitar 40 tahun. Insiden keganasan pada penderita <16 tahun kurang dari 2%.⁽³⁾

Badan Registrasi Tumor Ganas Indonesia (*Indonesian Malignant Tumor Registration Agency*) melaporkan 120 kasus kejadian tumor kelenjar liur (2005) di Sumatera, Jawa, Bali, dan Kalimantan. Mereka juga melaporkan bahwa selama 2003-2007 terdapat 82 kasus tumor ganas kelenjar liur (*salivary gland*) di rumah sakit Dharmais

dan didominasi oleh *mucoepidermoid carcinoma* (16 kasus).⁽⁴⁾

Sampai saat ini, Indonesia masih memiliki data kasus tumor kelenjar liur (*salivary gland*) yang tidak lengkap, baik tumor jinak dan ganas, lokasi dan proporsi kasus menurut jenis kelamin, usia dan sub-tipe histopatologi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui distribusi kasus tumor kelenjar liur per tahun berdasarkan umur, jenis kelamin, lokasi dan diagnosis histopatologi di Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. Saiful Anwar periode tahun 2017-2021.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif. Data dikumpulkan dari rekam medis tahun 2017 sampai dengan tahun 2021 di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur. Seluruh subjek penelitian ini adalah semua data pasien dengan klinis tumor (benjoan) yang berlokasi pada kelenjar liur (*parotis, submandibula, sublingual/cavum oral*) yang melakukan pemeriksaan histopatologi di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur dari tahun 2017 hingga 2021. Metode pengambilan sampel adalah total sampling.

Kriteria inklusi adalah pasien dengan pemeriksaan histopatologi tumor-tumor yang berlokasi di area kelenjar liur (*parotis, submandibula dan sublingual/cavum oral*). Data dikelompokkan berdasarkan tipe histopatologi neoplasma ataupun non neoplasma, lokasi, usia, jenis kelamin, dan jumlah kasus per tahun. Data dieksklusi jika rekam medis tidak lengkap.

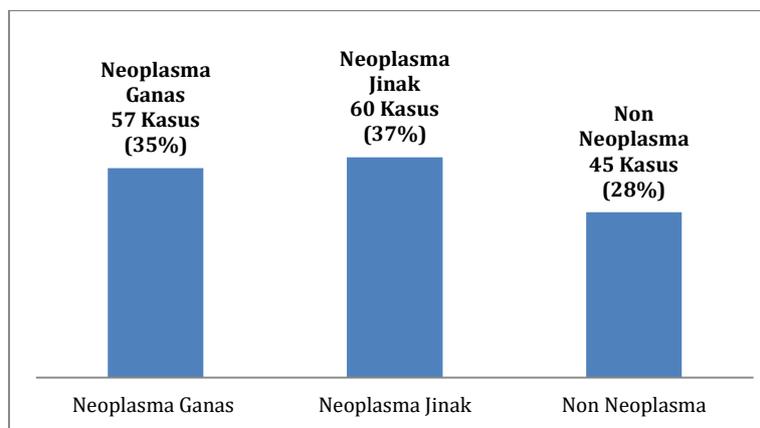
Setelah data terkumpul, disajikan dalam tabel.

HASIL

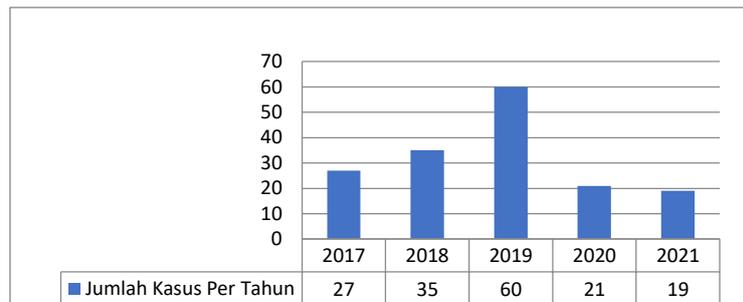
Dari hasil penelitian yang dilakukan di Instalasi Patologi Anatomi di Rumah Sakit Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur periode tahun 2017-2021 didapatkan sebanyak 162 kasus tumor kelenjar liur, diantaranya kasus neoplasma ganas sebanyak 57 (35%), kasus neoplasma jinak 60 (37%) dan kasus non neoplasma sebanyak 45 (28%). Berdasarkan distribusi kasus

menurut kriteria keganasan didapatkan kasus ganas 57(35,2%) dan kasus jinak 105 (64,8%).

Berdasarkan frekuensi kasus tumor kelenjar liur per tahun didapatkan pada tahun 2017 27 kasus (16,6%), tahun 2018 35 kasus (21,6%), tahun 2019 60 kasus (37,1%), tahun 2020 21 kasus (13%) dan tahun 2021 19 kasus (11,7%). Insiden kasus ini fluktuatif tiap tahunnya dan tidak bisa dipastikan kasus akan meningkat setiap tahunnya.



Gambar 1. Distribusi Kasus Tumor Kelenjar Liur Berdasarkan Morfologi Tahun 2017-2021 Sebanyak 162 kasus



Gambar 2. Jumlah Kasus Per Tahun Tumor Kelenjar Liur Tahun 2017-2021

Distribusi kasus berdasarkan jenis kelamin, didapatkan 71 (46%) kasus terjadi pada pria dan 91 (56%) kasus terjadi pada wanita. Kasus keganasan terjadi pada 31

(54,3%) pria dan 26 (45,7%) wanita. Sedangkan kasus jinak terjadi pada 51 (48,5%) pria dan 54 (51,5%) wanita.

Tabel 1. Distribusi Kasus Tumor Kelenjar Liur Berdasarkan Jenis Kelamin

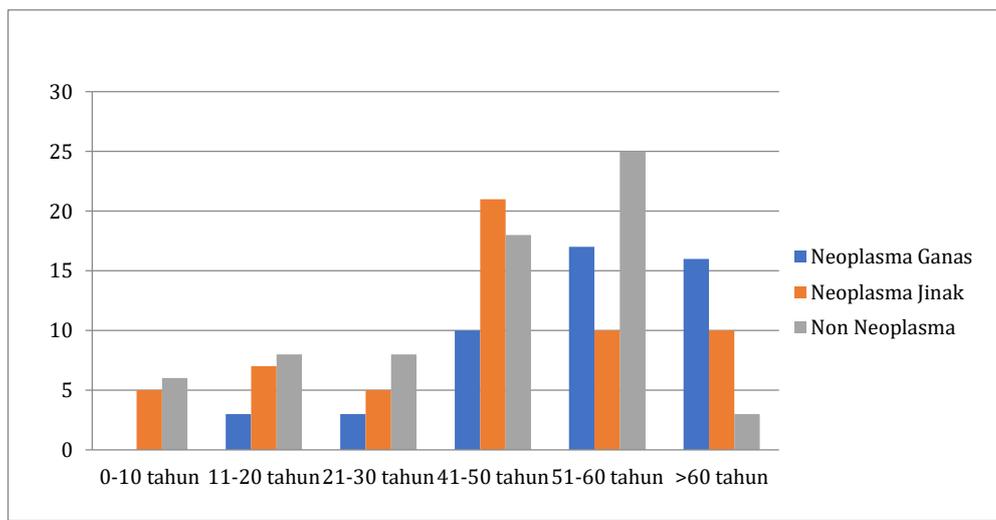
| No | Jenis Kelamin | Ganas, n(%) | Jinak, n(%) |
|----|---------------|-------------|-------------|
| 1. | Pria (n=71) | 31 (54,4) | 40 (38,1) |
| 2. | Wanita (n=91) | 26 (45,6) | 65 (61,9) |

Hasil penelitian menunjukkan keganasan pada usia 31-40 tahun sebanyak 8 (14%), 41-50 tahun 10 (17,5%), 51-60 tahun 17 (29,8%) dan >60 tahun 16 (28%). Kasus neoplasma jinak meningkat pada usia dekade ke 4 dan 5 dengan hasil usia 31-40

tahun 15 (25%) dan usia 41-50 tahun 21 (35%). Distribusi usia pada kasus non neoplasma tidak spesifik atau dapat terjadi pada semua usia namun meningkat pada usia dekade ke 5 dengan total kasus 18 (40%).

Tabel 2. Distribusi Kasus Tumor Kelenjar Liur Berdasarkan Usia

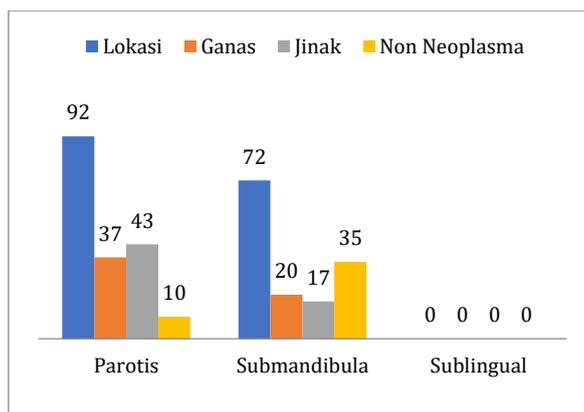
| Usia | Neoplasma Ganas, n(%) | Neoplasma Jinak, n(%) | Non Neoplasma, n(%) |
|-------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| 0-10 tahun | 0 (0) | 5 (8,3) | 4 (8,8) |
| 11-20 tahun | 3 (5,5) | 7 (11,6) | 6 (13,3) |
| 21-30 tahun | 3 (5,5) | 5 (8,3) | 6 (13,3) |
| 31-40 tahun | 8 (14) | 15 (25) | 2 (4,4) |
| 41-50 tahun | 10 (17,5) | 21 (35) | 18 (40) |
| 51-60 tahun | 17 (29,8) | 4 (6,6) | 5 (11,1) |
| > 60 tahun | 16 (28) | 3 (5) | 3 (6,6) |



Gambar 3. Distribusi Kasus Tumor Kelenjar Liur Berdasarkan Usia

Distribusi kasus tumor kelenjar liur berdasarkan lokasi terbanyak terjadi di parotis 92 (56,6%), 72 (44,4%) kasus di submandibula dan tidak ditemukan kasus pada sublingual. Kasus neoplasma ganas lebih banyak terjadi di parotis 37 (65%) kasus dan 20 (35%) kasus terjadi di sub-

mandibula. Kasus neoplasma jinak juga dominan terjadi di parotis sebanyak 43 (71,6%) dan 17 (28,4%) terjadi di submandibula. Kasus non neoplasma terjadi lebih banyak di submandibula yaitu 35 (77,8%) dan 10 (22,2%) kasus terjadi di parotis.



Gambar 4. Distribusi Kasus Tumor Kelenjar Liur Berdasarkan Lokasi

Distribusi kasus tumor kelenjar liur berdasarkan subtype histopatologi terbagi menjadi neoplasma ganas, neoplasma jinak dan non neoplasma. Kasus neoplasma ganas terbanyak adalah *mucoepidermoid carcinoma* sebanyak 11 (19,2%) dari seluruh total keganasan pada kelenjar liur. Selanjutnya diikuti oleh *non hodgkin lymphoma* 9 (15,7%), *adenoid cystic carcinoma* 5 (8,7%), *polymorphus adenocarcinoma* 5 (8,7%), *acinic cell carcinoma* 4 (7%), *myoepithelial carcinoma* 3 (5,2%), *carcinoma ex Pleomorphic adenoma* 1 (1,75%), *lymphoepithelial carcinoma* 1 (1,75%). Selain itu didapatkan kasus *squamous cell carcinoma* 6 (10,5%), *undifferentiated carcinoma* 4 (8,7%), *adenosquamous cell carcinoma* 1 (1,75%), *melanoma maligna* 1 (1,75%), *sebaceous carcinoma* 1 (1,75%). Didapatkan 3 kasus s tumor jaringan lunak (*soft tissue tumor*) pada kasus tumor kelenjar liur yaitu *malignant peripheral nerve sheath tumor* 1

(1,75%), *low grade fibromyxoid sarcoma* 1 (1,75%) dan *well differentiated liposarcoma* 1 (1,75%).

Kasus neoplasma ganas terbanyak terjadi di parotis kecuali kasus *non hodgkin lymphoma* yang lebih banyak terjadi di submandibula sebanyak 8 (14%) dari 9 kasus yang ditemukan.

Kasus neoplasma jinak terbanyak adalah *pleomorphic adenoma* yaitu 38 (63,3%) dari total kasus neoplasma jinak yang ditemukan. Sebanyak 30 (50%) diantaranya terjadi pada parotis dan 8 (13,3%) kasus terjadi di submandibula. Kasus kedua terbanyak yaitu *tumor warthin* 6 (10%), diikuti *basal cell adenoma* 2 (3,3%), *myoepithelioma* 1 (1,67%) dan *oncocytoma* 1 (1,67%).

Kasus non neoplasma terbanyak ditemukan pada submandibula yaitu kasus abses dan peradangan 34 (75,5%), *sialadenitis* 7 (15,5%) dan *sialadenosis* 4 (8,88%).

Tabel 3. Distribusi Kasus Tumor Kelenjar Liur Berdasarkan Subtype Histopatologi

| No | Diagnosis | Parotis, n(%) | Submandibula, n(%) | Sublingual | Total(%) |
|------------------------|----------------------------------|---------------|--------------------|------------|-----------|
| Neoplasma Ganas | | | | | |
| 1. | Mucoepidermoid Carcinoma | 10 (17,5) | 1 (1,75) | - | 11 (19,2) |
| 2. | Adenoid Cystic Carcinoma | 4 (7) | 1 (1,75) | - | 5 (8,7) |
| 3. | Acinic Cell Carcinoma | 3 (5,2) | 1 (1,75) | - | 4 (7) |
| 4. | Polymorphus Adenocarcinoma | 5 (8,7) | - | - | 5 (8,7) |
| 5. | Lymphoepithelial Carcinoma | - | 1 (1,75) | - | 1 (1,75) |
| 6. | Myoepithelial Carcinoma | 3 (5,2) | - | - | 3 (5,2) |
| 7. | Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma | 1 (1,75) | - | - | 1 (1,75) |
| 8. | Non Hodgkin Lymphoma | 1 (1,75) | 8 (14) | - | 9 (15,7) |
| 9. | Squamous Cell Carcinoma | 4 (7) | 2 (3,5) | - | 6 (10,5) |

| | | | | | |
|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|------------------------|---|-----------|
| 10. | Undifferentiated Carcinoma | 2 (3,5) | 2 (3,5) | - | 4 (7) |
| 11. | Adenosquamous Cell Carcinoma | - | 1 (1,75) | - | 1 (1,75) |
| 12. | Basal Cell Carcinoma | - | 1 (1,75) | - | 1 (1,75) |
| 13. | Sebaceous Carcinoma | 1 (1,75) | 1 (1,75) | - | 2 (3,5) |
| 14. | Melanoma Maligna | 1 (1,75) | - | - | 1 (1,75) |
| 15. | Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor | - | 1 (1,75) | - | 1 (1,75) |
| 16. | Low Grade Fibromyxoid Tumor | 1 (1,75) | - | - | 1 (1,75) |
| 17. | Well Differentiated Liposarcoma | 1 (1,75) | - | - | 1 (1,75) |
| Total | | 37 Kasus (64,9) | 20 Kasus (35,1) | | |
| Neoplasma Jinak | | | | | |
| 1. | Pleomorphihic Adenoma | 30 (50) | 8 (13,3) | - | 38 (63,3) |
| 2. | Warthin Tumor | 6 (10) | - | - | 6 (10) |
| 3. | Basal Cell Adenoma | 2 (3,33) | - | - | 2 (3,33) |
| 4. | Myoepithelioma | 1 (1,67) | - | - | 1 (1,67) |
| 5. | Oncocytoma | 1 (1,67) | - | - | 1 (1,67) |
| 6. | Schwannoma | 1 (1,67) | - | - | 1 (1,67) |
| 7. | Inflammatory Myofibroblastic Tumor | 1 (1,67) | - | - | 1 (1,67) |
| 8. | Lipoma | 1 (1,67) | 1 (1,67) | - | 2 (3,33) |
| 9. | Neurofibroma | - | 1 (1,67) | - | 1 (1,67) |
| 10. | Hemangioma | - | 1 (1,67) | - | 1 (1,67) |
| 11. | Lymphangioma | - | 1 (1,67) | - | 1 (1,67) |
| 12. | Epidermal Cyst | - | 3 (5) | - | 3 (5) |
| 13. | Branchial Cleft Cyst | - | 1 (1,67) | - | 1 (1,67) |
| 14. | Kista Ductus Thyroglossus | - | 1 (1,67) | - | 1 (1,67) |
| Total | | 43 (71,6) | 17 (28,3) | | |
| Non Neoplasma | | | | | |
| 1 | Abses dan Keradangan | 4 (8,9) | 30 (66,6) | - | 34 (75,5) |
| 2. | Sialadenitis | 3 (6,67) | 4 (8,9) | - | 7 (15,5) |
| 3. | Sialadenosis | 3 (6,67) | 1 (2,22) | - | 4 (8,88) |
| Total | | 10 (22,2) | 35 (77,7) | | |

PEMBAHASAN

Menurut *World Health Organization* (WHO), prevalensi kejadian tumor kelenjar liur sekitar 6% dari total neoplasma pada kepala leher dan sekitar 0,5% dari total kasus keganasan pada umumnya. Asosiasi Patologi Anatomi tahun 2005 melaporkan 120 kasus (0,90%) neoplasma kelenjar liur dalam laporan berbasis patologi dari 13 rumah sakit pusat di Sumatera, Jawa, Bali, dan Kalimantan.^(4,5)

Hasil penelitian profil kliniko-patologi tumor kelenjar liur di Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur Periode Tahun 2017-2021. didapatkan sebanyak 162 kasus tumor kelenjar liur. Didapatkan kasus neoplasma ganas sebanyak 57 (35%), kasus

neoplasma jinak 60 (37%) dan kasus non neoplasma sebanyak 45 (28%). Distribusi kasus menurut kriteria keganasan didapatkan kasus tumor ganas 57 (35,2%) dan kasus tumor jinak 105 (64,8%). Hal ini sejalan dengan penelitian retrospektif *salivary gland tumor Bobati et al* didapatkan 59 kasus dengan 43 (69.16%) tumor jinak dan 16 (22,39%) tumor ganas.⁽⁶⁾

Berdasarkan perbandingan kasus neoplasma ganas dan jinak yang terjadi pada kelenjar liur memiliki presentase yang hampir sama yaitu 57 (35%) dan 60 (37%). Hal ini tidak sejalan dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Jeferson *et al* tentang epidemiologi tumor kelenjar liur di Indonesia Timur dengan hasil dari 47 kasus tumor kelenjar liur didapatkan 35 (63.8%)

kasus tumor ganas, dan 17 (36,2%) kasus tumor jinak. Hal ini dapat disebabkan kurangnya data insiden tumor kelenjar liur di Indonesia.⁽⁷⁾

Berdasarkan frekuensi kasus tumor kelenjar liur per tahun didapatkan jumlah kasus yang berbeda tiap tahunnya. Kasus tertinggi terjadipada tahun 2019 dan kembali turun kasusnya saat tahun 2020 dan 2021. Hal ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan Merung, et al tentang gambaran histopatologi tumor kelenjar liur di Manado tahun 2010-2013 dimana kasus per tahun tidak sama dan fluktuatif.³

Distribusi kasus berdasarkan jenis kelamin memiliki distribusi yang hampir sama yaitu 71 (46%) pria dan 91 (56%) wanita. Hal ini sesuai dengan penelitian Jefferson, et al dan Swarnkar, et al yang mengatakan insiden tumor kelenjar liur lebih sering terjadi pada wanita. Pada penelitian ini kasus tumor ganas lebih banyak terjadi pada pria 31 (54,3%) dibandingkan wanita 26 (45,7%).⁽⁷⁻⁸⁾

Berdasarkan distribusi usia kasus tumor ganas pada kelenjar liur didapatkan data, dimana kasus paling banyak terjadi pada usia 41-50 tahun 10 (17,5%), 51-60 tahun 17 (29,8%) dan >60 tahun 16 (28%). Kasus neoplasma jinak meningkat pada usia dekade ke 4 dan 5 dengan hasil usia 31-40 tahun 15 (25%) dan usia 41-50 tahun 21 (35%). Hal ini sejalan dengan penelitian retrospektif Jefferson et al dimana kasus tumor ganas terjadi paling banyak pada usia 41-60 tahun. Hasil ini juga sejalan dengan hasil penelitian Ito FA et al bahwa insiden tumor kelenjar liur tertinggi pada rentang usia 40 – 50 tahun.^(7,9)

Lokasi terbanyak Kasus tumor kelenjar liur yaitu parotis 92 (56,6%). Kasus tumor ganas dan juga tumor jinak juga lebih banyak terjadi di parotis yaitu masing-masing 37 (65%) sebanyak 43 (71,6%). Kasus non neoplasma terjadi lebih banyak di submandibula yaitu 35 (77,8%). Hal ini

sesuai dengan beberapa penelitian terdahulu seperti Jefferson et al yang menemukan 85,1% lokasi tumor kelenjar liur terjadi diparotis. Collazo et al juga melakukan penelitian tumor kelenjar liur di rumah sakit Spanyol dan mengatakan jika 72,5% kasus tumor kelenjar liur berasal dari parotis.^(7,10)

Dalam penelitian ini, berdasarkan subtype histopatologi tumor ganas terbanyak yaitu *mucoepidermoid carcinoma* sebanyak 11 (19,2%) diikuti oleh *non hodgkin lymphoma* 9 (15,7%), *adenoid cystic carcinoma* 5 (8,7%), *polymorphus adenocarcinoma* 5 (8,7%), *acinic cell carcinoma* 4 (7%). Hal ini sesuai dengan penelitian Jefferson et al di Indonesia Timur dengan kasus terbanyak *mucoepidermoid carcinoma* 29,8%. Penelitian lain di dunia oleh Collazo et al, Wang et al, Melja et al juga menunjukkan kasus *mucoepidermoid carcinoma* sebagai kasus tersering tumor kelenjar liur.^(7,10,11,12)

Mucoepidermoid carcinoma (MEC) merupakan tumor ganas tersering pada kelenjar liur. MEC berasal dari sel cadangan *excretory duct* yang bersifat pluripoten. MEC memiliki rentang usia yang luas (15 - 86 tahun, angka median 49 tahun). MEC umumnya terjadi di kelenjar parotis, submandibular dan jarang terjadi di kelenjar sublingual. MEC memiliki prognosis yang baik, dengan *5 year survival rate* sekitar 98,8% pada kasus *low grade*, 97,4% pada kasus *intermediate grade*, dan sekitar 67% pada kasus *high grade*.⁽¹³⁾

Penatalaksanaan tumor ganas kelenjar liur menggunakan prosedur pembedahan, yaitu reseksi seluruh area tumor dengan margin operasi negatif. Pada kasus tumor *high grade*, dilakukan reseksi lengkap dengan margin bedah negatif dan diseksi kelenjar getah bening. Perlu dipertimbangan untuk dilakukan radioterapi pasca operasi pada kasus kanker dengan karakteristik resiko tinggi, seperti margin bedah yang dekat atau positif, metastasis nodal, penyebaran ekstrakapsular, invasi

perineural, invasi limfovaskular, stadium lanjut tumor, dan tumor dengan histopatologi *high grade*.⁽¹³⁾

Kasus neoplasma jinak terbanyak adalah *pleomorphic adenoma* yaitu 38 (63,3%), diikuti *tumor warthin* 6 (10%), *basal cell adenoma* 2 (3,3%), *myoepithelioma* 1 (1,67%) dan *oncocyoma* 1 (1,67%). Data ini sesuai dengan 2 penelitian sebelumnya di Indonesia yang dilakukan oleh *Jeferson et al* dan *Merung et al* dimana kasus tumor terbanyak yaitu *pleomorphic adenoma* diikuti *warthin tumor*. Penelitian lain dilakukan *Dasilva et al* di Brazil dengan kasus tumor jinak terbanyak *pleomorphic adenoma* 80%.^(3,7,14)

Pada kasus tumor jinak kelenjar liur penatalaksanaannya menggunakan prosedur pembedahan, yaitu reseksi seluruh area tumor dengan margin operasi negative dan tidak diperlukan radioterapi pasca operasi.⁽¹³⁾

Selain kasus neoplasma, didapatkan juga sebanyak 45 (28%) kasus non neoplasma yang ditemukan pada tumor kelenjar liur. Diantaranya paling banyak berlokasi di submandibula 35 (77,8%) yaitu abses, sialadenitis dan sialadenosis. Data ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan *Noel et al* menunjukkan 29% dari kasus tumor kelenjar liur adalah non neoplasma dengan kasus dominan *sialadenitis*.⁽⁵⁾

Manfaat dari penelitian ini untuk mengetahui profil data klinikopatologi dari tumor kelenjar liur khususnya di rumah sakit Dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur dan terlebih juga untuk menambah data tumor kelenjar liur yang ada di Indonesia dikarenakan penelitian sebelumnya tentang tumor ini belum banyak dilakukan. Diharapkan penelitian ini juga dapat dipakai sebagai data acuan untuk melakukan penelitian selanjutnya tentang tumor kelenjar liur.

KESIMPULAN

Pada penelitian Profil klinikopatologi tumor kelenjar liur yang dilakukan di In-

stalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Dr Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur Periode tahun 2017-2021 didapatkan selain kasus neoplasma ganas dan jinak, juga didapatkan kasus non neoplasma. Distribusi kasus tumor kelenjar liur hamper sama antara pria dan wanita. Lokasi tumor terbanyak pada kelenjar parotis. Kasus neoplasma ganas terbanyak yaitu *mucoepidermoid carcinoma* dan kasus neoplasma jinak terbanyak *pleomorphic adenoma*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunha, J. L. S., Hernandez-Guerrero, J. C., de Almeida, O. P., Soares, C. D. & Mosqueda-Taylor, A. Salivary Gland Tumors: A Retrospective Study of 164 Cases from a Single Private Practice Service in Mexico and Literature Review. *Head Neck Pathol.* **15**, 523–531 (2021).
2. Sentani, K. *et al.* Characteristics of 5015 salivary gland neoplasms registered in the Hiroshima tumor tissue registry over a period of 39 years. *J. Clin. Med.* **8**, 1–13 (2019).
3. Merung, M. P. J. Gambaran Histopatologi Tumor Kelenjar Liur Di Manado Periode Juli 2010 – Juli 2013. *e-Clinic* **2**, (2014).
4. Lisnawati, L., Stephanie, M. & Hamdani, C. Diagnostic accuracy and cytomorphology analysis of fine-needle aspiration of salivary glands. *Med. J. Indones.* **21**, 92–96 (2012).
5. Noel, L. *et al.* Epidemiology of salivary gland tumours in an Eastern Caribbean nation: A retrospective study. *Ann. Med. Surg.* **36**, 148–151 (2018).
6. Bobati, S. S., Patil, B. V. & Dombale, V. D. Histopathological study of salivary gland tumors. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* **21**, 46–50 (2017).
7. Jeferson, E., Septiman, S. & Faruk, M. Epidemiology Major Salivary Gland Tumour in Eastern Indonesia. *Int. J. Med. Rev. Case Reports* **5**, 1 (2020).
8. Swarnkar, N., Venkataraman, S. & Saravanam, P. K. Salivary gland tumours: a retrospective study at a tertiary care centre in South India. *Int. J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.* **7**, 825 (2021).
9. Ito, F. A., Ito, K., Vargas, P. A., de Almeida, O. P. & Lopes, M. A. Salivary gland tumors in a Brazilian population: A retrospective study of 496 cases. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **34**, 533–536 (2005).
10. Collazo-Fernández, L., Campo-Traperó, J., Cano-Sánchez, J., García-Martín, R. & Ballestín-Carcavilla, C. Retrospective study of 149 cases of salivary gland carcinoma in a Spanish hospital population. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* **22**, e207–e213 (2017).
11. Wang, X. D., Meng, L. J., Hou, T. T. & Huang, S. H. Tumours of the salivary glands in

- northeastern China: A retrospective study of 2508 patients. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* **53**, 132-137 (2015).
12. Mejía-Velázquez, C. P., Durán-Padilla, M. A., Gómez-Apo, E., Quezada-Rivera, D. & Gaitán-Cepeda, L. A. Tumors of the salivary gland in Mexicans. A retrospective study of 360 cases. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* **17**, 183-189 (2012).
 13. Sama, S., Komiya, T. & Guddati, A. K. Advances in the Treatment of Mucoepidermoid Carcinoma. *World J. Oncol.* **13**, 1-7 (2022).
 14. da Silva, L. P. *et al.* Salivary gland tumors in a Brazilian population: A 20-year retrospective and multicentric study of 2292 cases. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* **46**, 2227-2233 (2018).

Tinjauan Pustaka

Retinopati Diabetik: Patogenesis, Diagnosis, Tatalaksana Kini dan Masa Depan

Diabetic Retinopathy: Pathogenesis, Diagnosis, Present and Future Management

Nabila Ulfayani¹, Muhamad Haitsam¹

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur.

Diterima 24 Juli 2023; direvisi 10 Juli 2023; publikasi 25 Oktober 2023

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Nabila Ulfayani, Fakultas
Kedokteran Universitas Brawijaya,
RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa
Timur

Email:

nabilaulfayani@gmail.com

ABSTRAK

Retinopati Diabetik (RD) merupakan penyebab utama kebutaan pada usia produktif di seluruh dunia. Kontrol hiperglikemi dan tekanan darah yang buruk merupakan faktor risiko yang esensial dalam perkembangan RD. Kondisi ini akan memicu terjadinya mekanisme biomolekular yang menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah dan sel di retina serta berkembang menjadi RD. Tahap awal RD umumnya tidak bergejala, sehingga direkomendasikan untuk melakukan penapisan RD segera setelah pasien terdiagnosis Diabetes Mellitus (DM) tipe 2, dan setiap 5 tahun bagi pasien DM tipe 1. Diagnosis RD didasarkan oleh temuan lesi retina yang diklasifikasikan menjadi RD non-proliferasif dan proliferasif, dan edema makula diabetik. Terapi RD dapat dilakukan dengan pendekatan non-farmakologi dan farmakologi yang diterapkan berdasarkan derajat keparahan untuk meminimalisir progresivitas RD. Selain terapi konvensional, terdapat terapi potensial di masa depan, yaitu mencakup terapi farmakologi secara oral, terapi genetik, terapi sel punca, dan terapi CRISPR-Cas-Based.

Kata kunci: Retinopati Diabetik

ABSTRACT

Diabetic Retinopathy (RD) is the leading cause of blindness in people of productive age worldwide. Poor control of hyperglycemia and blood pressure are essential risk factors for the development of RD. This condition will trigger the occurrence of biomolecular mechanisms that cause damage to vessels and cells in the retina and develop into RD. The early stages of RD are generally asymptomatic, so it is recommended to perform RD screening as soon as the patient is diagnosed with type 2 DM and every 5 years for type 1 DM patients. RD therapy can be carried out with a non-pharmacological and pharmacological approach that is applied based on the severity level to minimize the progression of RD. Apart from conventional therapy, there are potential future therapies, including oral pharmacological therapy, genetic therapy, stem cell therapy, and CRISPR-Cas-Based therapy.

Keyword: Diabetic Retinopathy

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus (DM) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama hingga saat ini. Prevalensi DM telah meningkat sebesar 9% pada populasi pria dan 7.9% pada populasi wanita, sedikitnya terdapat 463 juta orang pada usia 20-79 tahun di dunia menderita DM pada tahun

2019.¹ Laju peningkatan yang cepat diiringi dengan pertumbuhan populasi menyebabkan peningkatan angka kejadian DM hampir 4 kali lipat di seluruh dunia, angka peningkatan jumlah penderita diprediksi terus meningkat hingga 578 juta ditahun 2030 dan diproyeksikan meningkat menjadi 700 juta penderita pada tahun 2045. Komplikasi

DM juga dapat memengaruhi kualitas hidup seseorang penderita, salah satu komplikasinya yaitu retinopati diabetik.¹ Retinopati Diabetik (RD) adalah komplikasi DM yang ditandai dengan penyakit iskemik mikrovaskular retina dan neurodegenerasi retina yang menjadi penyebab tersering dari kehilangan penglihatan.² Awal mulanya kerusakan dimulai dari fase RD non-proliferasif dan akan berkembang menjadi RD proliferasif dikarenakan kadar gula yang tinggi dalam waktu yang lama (kronis). Prevalensi RD pada pasien DM dengan usia diatas 40 tahun diperkirakan mencapai 34.6% yaitu sekitar 93 juta orang di seluruh dunia.²

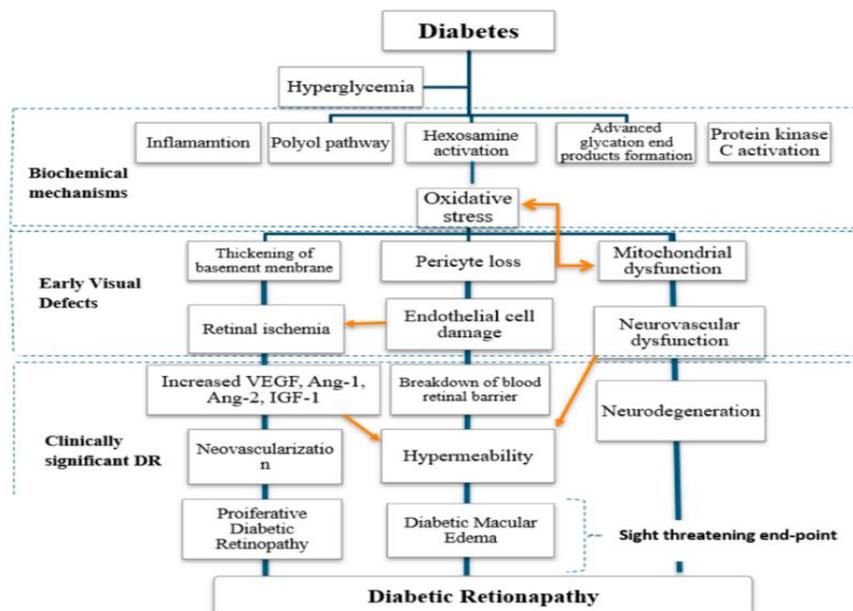
Diagnosis RD dibuat oleh klinisi berdasarkan berbagai manifestasi kelainan pembuluh darah di retina, yang kemudian diklasifikasikan menjadi *Non-Proliferative Diabetic Retinopathy* (NPDR) dan *Proliferative Diabetic Retinopathy* (PDR).³ Pada tahun 2015 diperkirakan 2,6 juta orang memiliki gangguan penglihatan karena RD dan akan meningkat sampai 3,2 juta orang pada tahun 2024.³ Riset Kesehatan Dasar Indonesia tahun 2013 menemukan sekitar 6,9% penduduk Indonesia yang berusia di atas 15 tahun menderita DM. Rumah Sakit

Cipto Mangunkusumo Jakarta mencatat persentase komplikasi kedua terbanyak setelah neuropati adalah RD.⁴ Oleh karena itu peneliti ingin lebih mengetahui patogenesis RD sehingga dapat mencegah dan menatalaksana dengan tepat.

PATOGENESIS RETINOPATI DIABETIK

Patofisiologi RD merupakan proses yang kompleks. Hiperglikemia kronis memegang peranan penting pada patogenesis RD, namun mekanisme yang mendasari bagaimana hiperglikemia menyebabkan kerusakan mikrovaskular retina masih belum jelas.⁵ Banyak mekanisme yang mendasari penyakit RD yang belum diketahui seluruhnya.⁶ Hiperglikemia kronik dapat menginduksi mekanisme biomolekular dan menimbulkan kerusakan vaskular.⁷ Kerusakan vaskular ditandai dengan adanya penebalan membran basemen, apoptosis perisit, dan disfungsi mitokondria, yang menimbulkan kerusakan *blood-retinal-barrier* (BRB). Hal ini disebabkan oleh stres oksidatif, yang berperan sebagai stressor yang mendasari dan menghubungkan semua jalur pada mekanisme biomolekular.^{7,8}

Hiperglikemia Kronik



Gambar 1. Bagan Patogenesis Retinopati Diabetik⁷

Hiperglikemia kronik dengan kendali buruk dapat menyebabkan berbagai penyakit okular, salah satunya yaitu RD.⁹ Kondisi hiperglikemia kronik memiliki peran penting dalam perjalanan penyakit dari kerusakan mikrovaskular retina. Kondisi ini memicu terjadinya berbagai jalur biomolekular.^{7,10} Jalur ini saling tumpang tindih dan mempengaruhi satu sama lain dalam memproduksi sitokin inflamasi dan stres oksidatif yang dapat menimbulkan kerusakan pada retina. Peningkatan stres oksidatif menyebabkan kerusakan neuron dan sel perisit. Sel perisit berfungsi untuk menunjang struktur kapiler. Penurunan jumlah sel perisit menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskuler, sehingga menimbulkan *outpouching* vaskuler atau yang disebut dengan mikroaneurisma. Hal ini merupakan tanda awal dari RD, yang diikuti dengan apoptosis sel endotel dan penebalan membran basement. Rangkaian kondisi ini mengakibatkan rusaknya *Blood-Retinal-Barrier* (BRB), dan mengakibatkan perlekatan sel darah putih pada sel endotel, sehingga menyebabkan oklusi dan iskemi kapiler.^{7,11}

Kebutaan pada RD dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme, yaitu: (1) pengelihan sentral dapat terganggu oleh edema makula akibat peningkatan permeabilitas vaskular atau kapiler yang perfusinya terganggu, (2) pembuluh darah baru PDR dan kontraksi dari jaringan fibrosa yang menyertainya dapat mendistorsi retina dan menyebabkan ablasi retina traksional, menghasilkan penurunan pengelihan yang parah dan seringkali tidak dapat kembali, (3) pembuluh darah yang baru dapat pecah dan menimbulkan perdarahan, yang menambah keparahan dari perdarahan pre-retina dan vitreous, (4) perubahan vaskuler disertai oleh kerusakan pada neuron retina, yang juga berkontribusi pada penurunan pengelihan.^{12,13}

Mekanisme Biomolekular

Keadaan hiperglikemia pada pasien DM diduga menginduksi peningkatan stres oksidatif melalui jalur poliol, jalur aktivasi Heksosamin, akumulasi *Advanced Glycation End products* (AGEs) dan jalur aktivasi Protein Kinase C. Keempat jalur ini akan menginduksi terjadinya abnormalitas metabolik yang disebabkan oleh peningkatan stres oksidatif. Disamping itu juga terdapat peran penting *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dalam patogenesis RD yang saat ini telah dijadikan target terapi utama dalam penanganan RD.

1. Jalur Poliol

Jalur poliol merupakan jalur metabolisme dimana glukosa direduksi aldose reductase menjadi sorbitol dengan koenzim *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH), yang kemudian diubah menjadi fruktosa oleh *sorbitol dehydrogenase*.⁵ Jalur poliol memetabolisme glukosa menjadi aktif ketika kadar glukosa intraseluler meningkat. Pada DM, jalur sorbitol meningkat aktivitasnya di jaringan seperti retina, ginjal, saraf tepi, dan pembuluh darah di mana insulin tidak diperlukan untuk penyerapan glukosa seluler. Sorbitol tidak mudah berdifusi melalui membran sel akibatnya, terakumulasi dan menyebabkan kerusakan osmotik endotel, kerusakan perisit serta penebalan membran basement.¹⁴

2. Jalur Aktivasi Heksosamin

Jalur heksosamin teraktivasi dalam kondisi hiperglikemia, yaitu jalur dimana glukosa yang berlebih akan ditampung. Jalur ini akan menghasilkan glukosamin yang dapat membuat otot skeletal resisten terhadap insulin.¹⁵ Glukosamin juga dapat merangsang produksi ROS lebih lanjut dalam mitokondria, sehingga turut berkontribusi dalam produksi stres oksidatif, dan akhirnya dapat memperparah perubahan

permeabilitas pembuluh darah dan proses angiogenesis.¹⁶

3. Akumulasi AGEs

Advanced Glycation End products (AGEs) merupakan suatu lipid atau protein yang terglykasi dan teroksidasi setelah terpapar dalam kondisi hiperglikemi kronis. Proses glykasi dan oksidasi awal menghasilkan pembentukan basa schiff yang kemudian disusun ulang untuk membentuk produk glykosilasi awal, terutama senyawa karbonil.^{14,16} Senyawa karbonik kemudian teroksidasi dan berikatan silang dengan makromolekul dan membentuk AGEs stabil. Sementara itu radikal bebas diproduksi dalam jumlah besar, yang juga mendorong pembentukan AGE.¹⁶ Beberapa jenis susunan kimiawi AGEs yang ditemukan meningkat pada pasien hiperglikemia yaitu *carboxyethyllysine* (CEL), *carboxymethyllysine* (CML), dan *pentosidine*.⁵ AGEs menginduksi kerusakan melalui banyak jalur salah satunya dapat berinteraksi dengan endotelium vaskular melalui reseptor AGE. Interaksi ini dapat mengaktifasi NF- κ B di endotelium vaskular yang dapat memicu apoptosis perisit retina dan menginduksi VEGF untuk meningkatkan permeabilitas vaskular.¹⁶

4. Jalur Aktivasi Protein Kinase C (PKC)

Kondisi hiperglikemia dapat meningkatkan sintesis *diacylglycerol* (DAG) yang merupakan aktivator utama PKC. PKC β 1/2 berperan penting dalam proses terjadinya retinopati diabetes antara lain dikaitkan dengan kelainan seluler dan vaskular di retina seperti peningkatan permeabilitas endotel, penebalan membran basal, adhesi leukosit, aktivasi sitokin, angiogenesis abnormal, dan apoptosis berlebihan. PKC mengatur ekspresi gen melalui jalur fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K) dan *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). Diinduksi oleh fosforilasi, sebagai respons terhadap sinyal ekstraseluler, MAPK dan

PI3K mengatur fungsi berbagai protein yang terlibat dalam pertumbuhan sel, proliferasi, motilitas, adhesi, kelangsungan hidup, apoptosis, dan angiogenesis.¹⁷

5. Stres Oksidatif

Produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang berlebihan dan upaya represi sistem pertahanan antioksidan untuk mengeliminasi ROS adalah penyebab dari timbulnya stres oksidatif.¹⁶ Pada kondisi normal, ROS membantu tubuh untuk menghalau mikroorganisme asing yang dapat merusak sel, namun pada saat ROS dalam konsentrasi tinggi dapat merusak sel melalui enzim peroksidase lipid, modifikasi DNA, destruksi protein dan merusak mitokondria, sehingga berujung pada perubahan fungsional dan struktural pada retina.^{16,18} ROS mengakibatkan akumulasi metabolik glykolitik yang dapat menginduksi aktivasi jalur biokimia, sehingga membuat kondisi semakin buruk.¹⁸

Peran VEGF dalam Patogenesis RD

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) memiliki peran penting dalam perkembangan penyakit neuropati diabetes, dan telah didapatkan temuan bahwa terdapat peningkatan VEGF pada retina pasien diabetes.¹⁰ VEGF diproduksi oleh beberapa sel retina, yaitu sel epitel pigmen retina, sel Müller, sel endotel, dan sel perisit.^{7,19,20} Peningkatan VEGF di intraokular berkaitan dengan adanya perdarahan, timbulnya eksudat, dan bocornya vaskuler yang mengarah ke retinopati diabetik tipe NPDR, dan angiogenesis dan vaskulogenesis yang mengarah ke tipe PDR.⁵ Iskemia kapiler retina menyebabkan upregulasi VEGF melalui aktivasi *Hypoxia-Inducible Factor 1* (HIF-1).^{7,20} Aktivasi VEGF mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskuler, bersama dengan faktor angiogenik lainnya yaitu Angiotensin I dan Angiotensin II.⁷ VEGF mengubah permeabilitas kapiler retina dengan meningkatkan fosforilasi protein yang terli-

bat dengan *tight-junctions* seperti *zonula occludens*. Induksi VEGF mengaktivasi *mitogen-activated protein* (MAP), mengakibatkan proliferasi sel endotel. Hal ini diikuti dengan sintesis membran basement untuk membentuk kapiler baru. Stabilitas kapiler baru didukung oleh *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) yang meregulasi produksi sel perisit dan sel otot halus.²⁰ VEGF juga berperan dalam adesi leukosit pada sel endotel retina melalui induksi sintesis *nitric oxide* dan ekspresi *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1).⁵ Molekul lain yang berperan dalam adesi sel endotel yaitu *vascular cell adhesion molecule* (VCAM-1) dan *E-selectins*, yang telah ditemukan terjadi peningkatan pada pasien diabet maupun hewan yang diinduksi diabetes.¹¹

Korelasi Retinopati diabetik dan Diabetik Nefropati

Komplikasi diabetes dibagi menjadi 2 yaitu vaskular dan nonvaskular. Komplikasi vaskular meliputi mikrovaskular (nefropati, retinopati, dan neuropati) dan makrovaskular (penyakit koroner, penyakit arteri, dan serebrovaskular). Komplikasi non-vaskular meliputi infeksi, kehilangan pendengaran, dan perubahan kulit.²¹ Retinopati diabetik dan nefropati merupakan komplikasi mikrovaskular yang sering terjadi pada diabetes jangka panjang. Berdasarkan pedoman terbaru, RD merupakan salah satu dari 4 kriteria yang mendasarkan definisi dari DN.²² Prevalensi DN pada diabetes tipe 2 tanpa disertai oleh RD mencapai 20-40%.^{22,23} Adanya RD dapat menjadi prediktor perkembangan diabetik nefropati (DN) yang lebih cepat.^{22,23} Pernyataan ini didukung oleh penelitian Trevisan, *et al*, yang menyatakan bahwa pasien DN pada diabetes tipe 2 dengan RD diketahui memiliki progresivitas lebih cepat daripada pasien yang tidak memiliki RD.²³ Disamping itu, menurut studi meta-analisis oleh He, *et al*, RD khususnya PDR dapat menjadi indikator spesifik untuk mendiagnosis DN.²⁴

Penelitian lain menyatakan bahwa adanya RD pada pasien dengan albuminuria berat mengarahkan kepada penyakit diabetik nefropati, sedangkan tidak adanya RD pada orang dengan albuminuria normal atau sedang dengan laju filtrasi glomerulus (GFR) <60 ml/menit/1,73 m² mengarah kepada penyebab CKD non-diabetes, seperti hipertensi, stenosis arteri ginjal, atau penyakit sistemik.^{25,26} Hal ini didukung oleh studi yang dilakukan oleh Dervisevic, yaitu bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara insufisiensi ginjal dengan adanya RD (p=0,052). Penelitian ini menunjukkan bahwa retinopati cenderung terjadi pada insufisiensi ginjal tingkat lanjut²⁷, namun retinopati juga dapat terjadi pada orang dengan fungsi ginjal yang normal.^{23,27} Penelitian lain juga menyatakan bahwa DN merupakan faktor risiko independen atas progresivitas RD.²⁸

PENDEKATAN DIAGNOSIS RETINOPATI DIABETIK

Diagnosis RD mencakup pemeriksaan mata secara komprehensif pada pasien dengan DM, dengan perhatian khusus pada aspek yang relevan terhadap RD. Uji penapisan RD penting untuk dilakukan untuk mencegah progresivitas lebih lanjut secara dini.

Penapisan Retinopati diabetik

Penapisan RD merupakan aspek penting dalam penanganan DM di seluruh dunia. Tujuan dari penapisan RD adalah untuk mengurasi risiko gangguan pengelihatannya dan kebutaan pada penderita dengan diabetes yang tidak bergejala melalui identifikasi dan pengobatan yang efektif bagi RD yang mengancam pengelihatannya.²⁹ Penapisan dilakukan pada latar fasilitas kesehatan tingkat pertama. Pemeriksaan mata secara lengkap mencakup pemeriksaan visus dan pencitraan retina. Pada fasilitas yang kurang memadai, pemeriksaan yang harus dilakukan untuk memastikan rujukan yang

tepat yaitu mencakup pemeriksaan ketajaman visual dan pemeriksaan retina untuk klasifikasi RD. Pemeriksaan visus harus dilakukan sebelum dilakukan dilatasi pupil. Pemeriksaan retina yang tidak adekuat harus dirujuk ke dokter spesialis mata, kecuali sangat jelas tidak ada tanda RD atau menunjukkan RD ringan nonproliferasif (mikroaneurisma). Pasien dengan penurunan pengelihatan yang tidak diketahui penyebabnya harus segera dirujuk. Berikut merupakan pedoman rujukan minimal menurut ICOG 2017: (i) Ketajaman visus dibawah 6/12 (20/40) atau keluhan pengelihatan bergejala, (ii) jika terdapat temuan RD sesuai klasifikasi, (iii) jika pemeriksaan visus atau retina tidak dapat dilakukan saat penapisan.³⁰

Mayoritas pasien RD tidak memiliki gejala sebelum mencapai derajat akhir karena *Diabetic Macular Edema (DME)* dan komplikasi PDR. Sekitar 30% pasien memiliki manifestasi RD pada saat terdiagnosis DM tipe 2, maka penapisan RD dilakukan segera setelah pasien terdiagnosis. Bagi pasien DM tipe 1 dilakukan saat usia pubertas (12-15 tahun) atau 5 tahun setelah terdiagnosis, dan dilakukan pengecekan kembali setiap tahunnya atau bergantung pada derajat retinopati. Penapisan pada kehamilan dengan diabetes dilakukan pada setiap trimester.^{2,31}

Diagnosis Retinopati diabetik

Berdasarkan *American Academy of Ophthalmology*, pemeriksaan mata secara menyeluruh mencakup anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, dengan penekanan khusus pada aspek yang berkaitan dengan RD merupakan tahap awal diagnosis RD. Anamnesis mencakup durasi diabetes, kadar HbA1c, riwayat medikasi, riwayat penyakit saat ini, serta riwayat okular. Disamping melakukan pemeriksaan visus, pemeriksaan tekanan intraokular, dan geniioskopi, pemeriksaan fundus secara menyeluruh juga dilakukan

untuk menilai klasifikasi RD. Pemeriksaan mata dilakukan dengan dilatasi pupil, karena hanya 50% kasus yang diklasifikasi dengan benar dalam kondisi mata yang tidak dilatasi. Pemeriksaan biomikroskopi slit lamp direkomendasikan untuk evaluasi retinopati di posterior dan midperifer retina menggunakan lensa 90D atau 78D. pemeriksaan pada perifer retina menggunakan oftalmoskop indirek atau biomikroskopi slit-lamp.²

Pemeriksaan fundus dapat dibantu dengan tes Ancillary yaitu *Fundus Fluorescein Angiography (FFA)*, *Optical Coherence Tomography (OCT)*, dan yang terbaru adalah dengan *Optical Coherence Tomography-Angiography (OCTA)*.³¹ Pemeriksaan ini bertujuan untuk memastikan adanya tanda-tanda yang mengarah kepada penurunan visus yaitu: (1) edema makular, (2) tanda NPDR berat (perdarahan retina luas/mikroaneurisma, *venous beading*, dan IRMA), (3) neovaskularisasi nervus optikus, dan (4) perdarahan vitreous atau preretina.²

KLASIFIKASI RETINOPATI DIABETIK

Klasifikasi RD didasarkan oleh temuan lesi retina yaitu mikroaneurisma, perdarahan, dilatasi vena fokal, abnormalitas mikrovaskular intraretina, deposit lipid yang membentuk eksudat keras, *cotton-wool spot*, dan neovaskularisasi retina.³⁰

Klasifikasi RD dijelaskan secara detail pada klasifikasi *Airlie House* modifikasi, yang juga diaplikasikan pada *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*.^{32,33} Klasifikasi *Airlie House* modifikasi didasarkan oleh penilaian stereofotograf dari 7 bidang dan mengklasifikasikan RD menjadi 13 level yang kompleks, dimulai dari level 10 (tidak ada retinopati) sampai level 85 (adanya perdarahan vitreous berat atau ablasi retina yang melibatkan makula). Klasifikasi ini sangat bagus digunakan dalam cakupan penelitian, namun kurang

sesuai untuk aplikasi secara klinis karena terlalu kompleks.³⁴

Klasifikasi *International Classification of Diabetic Retinopathy* (ICDR) merupakan klasifikasi yang paling sering digunakan oleh klinisi.^{30,31} Klasifikasi ini secara luas membagi RD dalam 3 kategori yaitu NPDR, PDR, *Diabetic Macular Edema* (DME), dan membagi NPDR dan DME ke dalam 3 level yaitu ringan, moderat, dan berat.

Nonproliferative Diabetic Retinopathy (NPDR)

Pada NPDR dapat ditemukan tanda klasik RD namun belum ditemukan adanya neovaskularisasi. NPDR memiliki 3 level keparahan yaitu ringan, moderat dan berat,

Tabel 1. Klasifikasi Internasional RD³⁰

| Klasifikasi RD | Temuan Oftalmoskopi dengan Dilatasi |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tidak ditemukan RD | Tidak ada abnormalitas |
| NPDR ringan | Mikroaneurisma |
| NPDR moderat | Mikroaneurisma dan tanda lain (perdarahan dot blot, eksudat keras, <i>cotton wool spots</i>) |
| NPDR berat | NPDR moderat disertai tanda berikut: <ol style="list-style-type: none"> Perdarahan intraretina (≥ 20 per kuadran) Manik vena definitif (dalam 2 kuadran) Abnormalitas mikrovaskular intraretina (pada 1 kuadran) Tidak ada tanda PDR |
| PDR | NPDR berat disertai 1 atau lebih tanda berikut: <ol style="list-style-type: none"> Neovaskularisasi Perdarahan preretina/vitreous |

*RD, Retinopati Diabetik; NPDR, Nonproliferative Diabetic Retinopathy

Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR)

PDR merupakan stadium lanjut dari RD yang merupakan respon angiogenik retina terhadap iskemia luas akibat tersumbatnya kapiler. Pada tahap ini, *growth factors* yang disekresi oleh retina menstimulasi proliferasi pembuluh darah baru, yang terbentuk pada permukaan dalam retina dan pada vitreous. Pembuluh darah yang baru terbentuk, atau yang disebut dengan neovaskularisasi, merupakan pembuluh yang rentan pecah. Jaringan skar yang menyertai neovaskularisasi dapat berkontraksi dan menyebabkan pelepasan retina traksional.¹²

yang dapat digunakan untuk memprediksi risiko progresivitas RD, kebutaan, dan penentuan rekomendasi penanganan yang tepat, termasuk interval untuk *follow-up*.³⁰ Dalam perkembangan NPDR, pembuluh darah yang menutrisi retina dapat membengkak dan terdistorsi, dan dapat kehilangan kemampuan untuk transportasi darah. Keadaan ini dapat berkontribusi pada perkembangan DME. Pada NPDR berat, lebih banyak pembuluh darah yang tersumbat sehingga suplai darah ke retina berkurang. Area ini kemudian mensekresi *growth factors* yang akan memberi sinyal ke retina untuk membuat pembuluh darah baru.¹²

Neovaskularisasi pada PDR ditandai dengan terbentuknya pembuluh darah baru pada disk retina (NVD= *New Vessels on the Disc*) atau pembuluh baru di tempat lain (NVE=*New Vessels Elsewhere*). NVE sering terjadi pada area antara retina perfusi dan nonperfusi.³⁰

Diabetic Macular Edema (DME)

DME dapat terjadi pada NPDR dan PDR.³² DME dapat dievaluasi secara klinis dengan slit-lamp biomikroskop dan *Optical Coherence Tomography* (OCT).³⁵ Kebutuhan pada DME berhubungan dengan lokasi dan luasnya keterlibatan penebalan retina yang dapat dilihat dengan pencitraan OCT.³⁶ Selain itu juga berhubungan dengan perme-

abilitas dan perfusi pembuluh darah retina yang dapat dinilai dengan angiografi fluorescein.³⁷ Edema makular yang mengancam pengelihatannya diidentifikasi oleh ETDRS sebagai *Clinically Significant Diabetic Macular Edema* (CSDME), dengan kriteria sebagai berikut: (1) adanya penebalan retina dan/atau eksudat keras dalam 500 µm fovea, atau (2) zona edema lebih besar dari disk optik pada jarak satu diameter disk optik.^{12,29} Deteksi awal dan laser pada CSDME esensial untuk menghindari terjadinya penurunan visus permanen.¹²

Tabel 2. Klasifikasi *Diabetic Macular Edema*³⁰

| Klasifikasi DME | Temuan Oftalmoskop dengan dilatasi |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tidak ada DME | Tidak ada penebalan retina atau eksudat keras pada makula |
| Noncentral-involved DME | Adanya penebalan retina pada makula yang tidak melibatkan zona sentral dengan diameter 1mm |
| Central-involved DME | Adanya penebalan makula yang melibatkan zona sentral dengan diameter 1mm |

*DME, *Diabetic Macular Edema*

PENDEKATAN TERAPI RETINOPATI DIABETIK

Pendekatan terapi RD mencakup terapi farmakologi dan non-farmakologi. Terapi non-farmakologi merupakan modifikasi faktor risiko dan kendali glikemia. Sedangkan terapi farmakologi terdiri atas terapi operatif dan non-operatif.

Terapi Non-Farmakologi

Banyak faktor risiko yang telah dikaitkan pada penderita RD antara lain kondisi hiperglikemia kronik, tingginya kadar HbA1C, hipertensi kronis. Uji Coba Kontrol dan Komplikasi Diabetes melaporkan bahwa pasien DM yang menerima pengobatan intensif dan dini guna mengontrol kadar hiperglikemia didapatkan pengurangan 74% terkena RD dalam 6.5 tahun kedepan.³⁸ Sebuah penelitian tahun 2015 yang dilakukan uji klinis acak didapatkan mengontrol tekanan darah sesuai target

akan menurunkan 4-5 tahun perkembangan RD.³⁹ Intervensi gaya hidup sehat, merubah pola makan, dan meningkatkan aktivitas fisik pada pasien obesitas dengan gangguan toleransi glukosa dapat menurunkan risiko DR.^{40,41}

Terapi Farmakologi

Non-Operatif

1. Agen Anti-Inflamasi Steroid

Pengobatan injeksi intravitreal pada RD telah dilakukan sejak lama, terapi ini dapat dipertimbangkan dan menjadi pilihan pada kasus-kasus tertentu seperti DME refraktori dan kasus nonrespon pada pengobatan agen Anti-VEGF banyak yang mengaitkan hal tersebut dikarenakan banyaknya sitokin yang terlibat dalam patogenesis RD dan DME.¹¹ Kortikosteroid merupakan agen anti-inflamasi yang poten, sehingga mekanisme kerjanya menargetkan beberapa mediator yang terlibat dalam patogenesis RD dan DME yaitu VEGF, TNF-alfa, kemokin, leukostasis dan fosforilasi protein. Penggunaan Intravitreal kortikosteroid saat ini yang digunakan antara lain triamcinolone acetonide, dexametasone dan fluocinolone acetonide.

2. Agen Anti-Inflamasi Non-Steroid

IL-6 merupakan sitokin proinflamasi esensial yang ditemukan pada vitreous pasien RD, sehingga dapat dijadikan target yang menjanjikan sebagai terapi RD. Antibodi IL-6 (EBI-031) dan reseptor IL-6 (tocilizumab) telah dilakukan uji efikasi dan keamanan pada pasien DME.¹¹

3. Agen Anti-VEGF

Peningkatan kadar VEGF merupakan salah satu mekanisme terjadinya RD dan DME. Tujuan Utama Terapi Anti-VEGF adalah memblokir aktivitas peningkatan konsentrasi VEGF dan memperbaiki Integritas lapisan BRB. Ada beberapa obat Anti-VEGF yang dapat digunakan dalam pengobatan pertama kali pada pasien yang menderita RD dan DME. Empat agen Anti-VEGF yang

dapat digunakan antara lain Bevacizumab, Ranibizumab dan Aflibercept, Pegabtanib.¹¹ Agen ini memiliki efek samping berupa peningkatan tekanan intraokular dan dapat menyebabkan perdarahan vitreous.¹¹

Beberapa uji klinis melaporkan bahwa bevacizumab dapat memperbaiki penglihatan pasien DME daripada pengobatan laser fotokoagulasi fokal. Pada pasien PDR dengan pengobatan Bevacizumab dilaporkan adanya regresi neovaskularisasi pada mata.^{42,43} Ranibizumab telah teruji oleh FDA untuk terapi DME dan RD. Penggunaan Ranibizumab disetujui setelah hasil uji fase III pasien DME selama 2 tahun menunjukkan kelompok yang diobati mengalami peningkatan perbaikan retinopati lebih tinggi daripada kelompok kontrol serta lebih kecil kemungkinan pasien yang mendapat perlakuan berkembang menjadi PDR. Aflibercept memiliki afinitas yang lebih baik dibanding agen lainnya sehingga dapat mengurangi beban biaya pengobatan. Pada tahun 2015 DRCR melaporkan bahwa pengobatan aflibercept setelah 1 tahun menunjukkan peningkatan ketajaman visual secara signifikan daripada kelompok yang diberikan bevacizumab dan ranibizumab, sedangkan tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok yang diberikan bevacizumab dan ranibizumab.⁴⁴ Pegabtanib merupakan salah satu agen terapi yang telah di disetujui oleh FDA. Agen ini dapat meningkatkan perbaikan BCVA yang lebih besar dari kelompok plasebo pada pasien DME.⁴⁵

Operatif

1. Terapi Laser

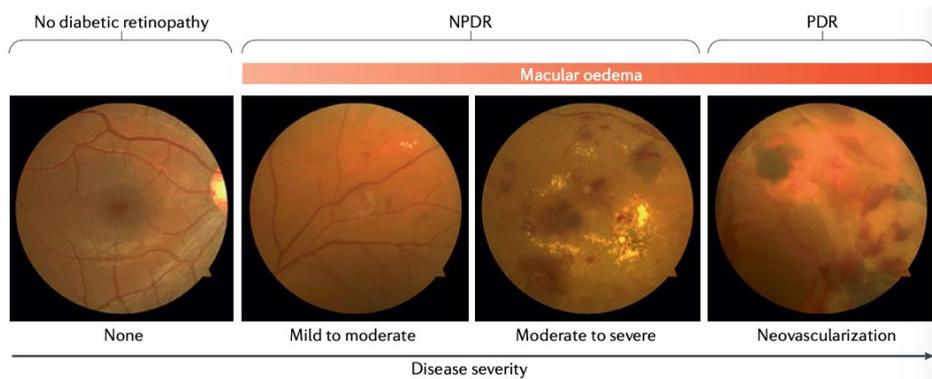
Panretinal Photocoagulation (PRP) merupakan terapi yang utama pada pasien PDR atau DME sebelum munculnya terapi anti-VEGF. PRP dapat meminimalisir risiko penurunan penglihatan yang parah secara signifikan.¹¹ Studi kelompok retinopati diabetik melaporkan bahwa PRP dapat mengurangi risiko kehilangan penglihatan seber-

sar 60% dalam 2 tahun.⁴⁶ Fotokoagulasi preretina dapat menghambat neovaskularisasi, memperbaiki edema makular dan penglihatan, dan mencegah progresifitas penyakit. Namun terapi laser ini sendiri memiliki limitasi dan potensi komplikasi, seperti perdarahan vitreous dan kerusakan sel retina. Kerusakan sel retina dapat menyebabkan timbulnya skotoma permanen, penglihatan malam hari yang memburuk dan adaptasi yang lama pada kondisi terang dan gelap.⁴⁷

Teknologi laser fotokoagulasi telah meningkat dan berkembang selama beberapa dekade terakhir guna meningkatkan efek terapeutik pengobatan dengan meminimalisir kerusakan jaringan tambahan, komplikasi, dan ketidaknyamanan pasien. Laser fotokoagulasi ada 2 jenis yaitu konvensional dan modern. Fotokoagulasi konvensional memiliki banyak efek samping dan kerugian antara lain ketidaknyamanan pasien saat perawatan, dapat menimbulkan jaringan parut permanen, waktu sesi perawatan yang lama, peningkatan tekanan intraokular dan dapat menurunkan lapang pandang penglihatan perifer.⁴⁸ *Pattern scanning laser* (PASCAL) merupakan salah satu laser modern yang dikembangkan untuk meminimalisir efek samping kerusakan retina dengan meningkatkan presisi laser dan mengurangi durasi tindakan.¹¹

2. Vitrektomi

Vitrektomi merupakan pilihan terapi yang memungkinkan pada kasus RD dengan neovaskularisasi retina dan perdarahan intravitreal. Beberapa studi menilai bahwa vitrektomi efisien dalam menghindari terjadinya penurunan penglihatan.⁴⁷ Sebuah studi menunjukkan bahwa vitrektomi yang dilakukan pada fase awal pasien RD dengan DM tipe 1 menghasilkan visus 10/20 atau lebih pada 36% pasien, dengan 12% pasien tanpa vitrektomi memiliki visus yang tetap.⁴⁹



Gambar 2 Manifestasi Retinopati diabetik³²

TERAPI MASA DEPAN

1. Terapi Farmakologi

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha (PPAR α) agonist merupakan suatu famili reseptor inti dari faktor transkripsi yang diaktivasi oleh ligan salah satunya yaitu fenofibrate. Studi pada hewan coba menunjukkan bahwa fenofibrate dapat meminimalisir keparahan RD.⁵⁰ Pemberian oral asam fenofibric yang merupakan bentuk metabolit aktif fenofibrat mengurangi ekspresi iL-6, iL-Beta dan VEGF pada retina tikus diabetes, hal serupa muncul dimana pengobatan fenofibrate pada sel endotel mikrovaskular retina pasien dengan gula darah tinggi. Studi lain menunjukkan bahwa pemberian oral fenofibrate melemahkan stres oksidatif dan peradangan saraf pada retina tikus diabetes melalui peningkatan ekspresi regulator utama pertahanan antioksidan, faktor nuklir terkait faktor 2 eritroid 2 (Nrf2), heme oxygenase 1 (Ho-1) dan menurunkan ROS.⁵¹ Namun studi juga melaporkan bahwa salah satu efek samping yang muncul yaitu peningkatan serum kreatinin, oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Pemafibrate merupakan selektif PPAR α modulator terbaru yang diklaim lebih aman dan efisien daripada fenofibrate, uji klinis di Jepang menunjukkan bahwa pemafibrate dapat meningkatkan fungsi liver dan juga efek peningkatan serum kreatinin lebih kecil daripada fenofibrate hal ini merupakan salah satu pertimbangan untuk pasien yang mempunyai gangguan fungsi ginjal

dapat diberikan pemafibrate. Pemberian oral pemafibrate menunjukkan hasil penurunan signifikan neovaskularisasi retina pada tikus diabetes, terapi pemafibrate secara eksperimental menjanjikan sebagai terapi potensial untuk RD.⁵⁰

2. Terapi Genetik

Terapi genetik merupakan terapi berdasarkan ekspresi spesifik transgenetik yang berfungsi untuk meminimalisir kondisi medis dengan seminimal mungkin efek samping yang ditimbulkan.⁴⁹ Terapi genetik diawali dengan menghilangkan sel tertentu dari pasien dan diikuti dengan mengenalkan sel baru yang telah dimodifikasi secara genetik kepada organ target atau jaringan pasien.⁵² Terapi gen memiliki beberapa keunggulan dibandingkan perawatan konvensional untuk RD, seperti durasi efek terapeutik yang lebih lama, pemberian yang lebih sederhana, kemampuan untuk campur tangan pada tahap awal penyakit, dan efek samping yang berpotensi lebih sedikit.⁵³

Metode yang paling umum digunakan adalah augmentasi genetik, target genspesifik, dan pengeditan genom.^{52,54} Terapi augmentasi genetik merupakan pengenalan gen fungsional kepada genom inang untuk mengkompensasi gen yang tidak fungsional. Terapi augmentasi telah dikembangkan pada penyakit dengan penyakit hereditas autosomal resesif dan *x-linked*. Terapi genspesifik merupakan terapi dengan mengenalkan material genetik seperti DNA

dan RNA yang didesain spesifik untuk merubah aktivitas genetik yang tidak sesuai yang disebabkan oleh penyakit, atau digunakan untuk tujuan proteksi dan regenerasi. Terapi ini merupakan strategi yang baik untuk penyakit non-genetik dan penyakit autosomal dominan. Terapi pengeditan genom memperbaiki secara langsung dan mentransformasi gen yang telah bermutasi menjadi gen yang berfungsi normal. Modalitas ini khususnya digunakan untuk penyakit hereditas yang disebabkan oleh gen spesifik.⁵² Saat ini investigasi terapi gen-spesifik pada RD dibagi kedalam 2 pendekatan berdasarkan patofisiologi penyakit, yaitu (1) menargetkan pada vaskulopati retina dan (2) proteksi retina.^{47,54}

Agen anti-VEGF merupakan salah satu modalitas terapi yang digunakan pada pasien PDR dan DME, karena dapat menekan perkembangan neovaskularisasi. Meski demikian didapatkan beberapa kelompok pasien yang kurang merespon dengan baik. Berbagai penelitian menemukan adanya alternatif lain yang dapat mengintervensi jalur VEGF pada RD, salah satunya melalui varian solubel Flt-1 pada reseptor VEGF di ruang ekstraseluler, yaitu sFlt-1.⁵⁴ Beberapa studi menunjukkan bahwa sFlt-1 dapat menghambat neovaskularisasi retina pada hewan coba tikus.^{55,56} Menurut Altioik, *et al.*, sFlt terbukti dapat menghambat angiogenesis kornea dan dapat meningkatkan waktu paruh obat secara signifikan pada penelitian *in vivo*.⁵⁷ Flt23k merupakan reseptor anti-VEGF, yang dapat menginterferensi jalur VEGF dan menurunkan sekresi VEGF intraseluler.^{47,54} Hal ini dibuktikan oleh studi secara *in vitro* dengan *Adeno-associated virus type 2* (AAV2) sebagai vektor. AAV2 telah digunakan secara luas pada sebagian besar studi yang berkaitan dengan pendekatan terapi genetik terhadap penyakit pada mata⁵⁸, khususnya yang berfokus kepada regulasi pensinyalan VEGF.⁵⁹ Faktor angiogenetik lain yang dapat menggunakan AAV

sebagai vektor adalah *Pigment Epithelium Derived Factor* (PEDF), yang memiliki aktivitas neurotropik, anti-angiogenik, anti-oksidatif, dan anti-inflamasi. Penelitian menggunakan PEDF dengan AAV2 sebagai vektor pada hewan coba menunjukkan turunnya kadar intraokular VEGF, yang dapat menghambat neovaskularisasi intravitreal, dan mencegah terjadinya ablasi retina.⁶⁰

Pendekatan terapi gen-spesifik dapat pula ditujukan untuk kepentingan proteksi retina, dengan cara mengintervensi degenerasi vaskular dan neuronal pada fase awal RD. RD diawali dengan kondisi hiperglikemia yang menyebabkan peningkatan *Early Growth Response 1* (EGR1) pada sel vaskular. Inhibisi terbentuknya EGR1 dapat menurunkan efek yang ditimbulkan oleh kondisi hiperglikemi terhadap fungsi vaskular retina.⁵⁴ Pada penelitian *in vivo* dan *in vitro* yang dilakukan oleh Ao, *et al.*, ditemukan bahwa inhibisi EGR1 dengan *small hairpin RNA* dengan pengkodean vektor AAV dapat menghambat terjadinya apoptosis sel endotel retina, migrasi dan pembentukan mikrotubulus, yang dilakukan melalui penghambatan ekspresi p53. P53 merupakan tumor supresor yang menghambat angiogenesis tumor dan mempromosikan apoptosis sel.⁶¹

3. Terapi Sel Punca

Pilihan terapi yang saat ini telah rutin diterapkan pada RD sebagian besar ditargetkan pada fase akhir penyakit, dimana telah muncul kerusakan secara signifikan. Pada terapi sel punca memungkinkan untuk dilakukan terapi pada fase awal penyakit. Laporan kasus mengenai reperfusi spontan pada iskemi retina mendukung hipotesis bahwa fungsi retina dapat kembali dengan memperbaiki aliran darah ke retina.³⁵

Pemulihan jaringan yang rusak secara fungsional melalui regenerasi sel dapat dilakukan dengan sel punca melalui 3 cara yaitu: (1) sel punca bersifat konstruktif melalui

diferensiasi dan *engraftment* ke jaringan, (2) sel punca bersifat instruktif, yaitu melalui sekresi faktor trofik, sel punca dapat mengarahkan ke kondisi proregeneratif, (3) sel punca dapat bertindak secara rekonstruktif melalui remodeling matriks ekstraseluler dengan ekskresi matriks metalloproteinase dan sejumlah protein struktural.⁶² Secara umum terapi sel bekerja dengan 2 cara yaitu dengan mengganti sel mati pada jaringan untuk mengembalikan fungsi jaringan, atau untuk menghambat degenerasi jaringan dengan meminimalisir infiltrasi inflamasi atau mengurangi kejadian apoptosis dan kematian sel.⁶³

Berbagai jenis sel punca telah dilakukan pengujian pada model RD, antara lain yaitu: embrionik atau *induced pluripotent stem cells* (iPSC), sel punca hematopoietik, sel progenitor endotelial, dan sel stromal mesenkimal.^{62,64} Sel punca mesenkimal memiliki plastisitas yang kuat dengan potensi diferensiasi mesenkimal trilinear (adiposit, osteoblas, dan kondroblas).⁶² Dalam studi *in vivo* dan *in vitro*, sel punca mesenkimal dapat memperbaiki neuron retina dan sel epitel pigmen pada penyakit degeneratif retina.⁶³ Sel progenitor endotel, sel punca mesenkimal, dan sel punca hematopoietik telah ditemukan dapat memberikan efek perbaikan pada sel endotel mikrovaskular retina dan sel perisit dan dapat menghambat pembentukan neovaskularisasi patologis.⁶⁵ Terapi transplantasi sel punca mesenkimal merupakan terapi yang menjanjikan untuk regenerasi jaringan karena sifatnya yang rendah imunitas, kemampuan diferensiasi yang luas, dan isolasi jaringan yang relatif mudah.^{53,66} Penelitian Sun, *et al*, pada studi secara *in vivo* dengan hewan coba yang diinduksi streptozocin dan diberikan injeksi MSC-sEV menunjukkan bahwa RD dapat diperbaiki melalui regulasi yang diinduksi oleh *Neuronal Precursor Cell-Expressed Developmentally Downregulated 4* (NEDD4).⁶⁷

4. Terapi CRISPR-Cas-Based

Sistem *Clustered Regular Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR-Cas9) merupakan alat penyuntingan genetik yang memiliki potensi besar untuk aplikasi terapeutik di bidang oftalmologi untuk memodifikasi gen abnormal dan mengobati penyakit retina terkait genom atau epigenom. Sistem CRISPR dapat melakukan penyuntingan gen meliputi delesi, insersi, inhibisi, aktivasi, penggantian, remodel, merubah epigenetik, dan modifikasi ekspresi gen.⁶⁸ CRISPR-Cas9 telah banyak digunakan dalam cakupan penelitian yang berkaitan dengan terapi gen. Saat ini mulai banyak penelitian yang menggunakan CRISPR-Cas9 dalam bidang oftalmologi. Organ mata merupakan target yang ideal untuk terapi gen dikarenakan akses yang mudah, memerlukan penggunaan vektor virus dalam jumlah kecil, dan keuntungan kekebalan okular.⁶⁹ Disamping itu menggunakan target organ mata memiliki efikasi tinggi dan dapat diamati dengan teknologi diagnostik non-invasif yang canggih seperti OCT.⁷⁰

Dalam perannya pada diabetik nefropati, CRISPR-Cas9 dapat digunakan untuk menurunkan kadar VEGF-A, yang memegang peran penting pada patogenesis angiogenesis dan neovaskularisasi pada RD, dengan cara menargetkan gen VEGF-A pada sel epitel pigmen retina manusia.⁷⁰ Penelitian yang dilakukan oleh Wu, *et al*. dengan CRISPR-Cas9 yang dimediasi oleh AAV dapat digunakan untuk mengurangi ekspresi reseptor VEGF2 dalam sel endotel vaskular manusia secara *in-vitro*, sehingga dapat menekan pensinyalan selanjutnya yang menginduksi terjadinya angiogenesis atau neovaskularisasi.⁷¹

KESIMPULAN

Sampai saat ini kejadian RD semakin meningkat secara signifikan, dan DM masih menjadi penyebab utama penurunan penglihatan di seluruh dunia. Berbagai penelitian dilakukan untuk mengetahui

patofisiologi RD. Demikian pula korelasi RD terhadap komplikasi DM lainnya seperti nefropati diabetik. Terapi RD yang diterapkan secara luas saat ini seperti mengontrol hiperglikemi, terapi laser, terapi steroid, terapi anti-VEGF, dan vitrektomi, terbukti cukup efektif dalam menangani DR. Namun terapi-terapi ini juga memiliki batasan, sehingga dilakukan penelitian untuk mengembangkan modalitas terapi RD. Penelitian mengenai terapi masa depan seperti terapi farmakologi, terapi genetik, terapi sel punca, terapi CRISPR-Cas-Based, memungkinkan untuk dilakukan pada tahap DR yang lebih awal dengan meminimalisir risiko efek samping. Namun terapi ini masih dalam tahapan penelitian atau baru diterapkan pada model hewan, sehingga perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai terapi masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. IDF Diabetes Atlas 9th Edition Committee. IDF DIABETES ATLAS: Ninth edition 2019. 9th edition. Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Salpea P, editors. International Diabetes Federation; 2019.
2. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. Vol. 127, American Academy of Ophthalmology. Elsevier Inc.; 2020. 66–145 p.
3. PERDAMI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: RETINOPATI DIABETIKA PERSATUAN. Dameria D, Andayani G, Rahman K, Soedarman S, editors. 2018.
4. Kementerian Kesehatan RI. InfoDATIN: Situasi dan Analisa Diabetes. 2014. p. 1–2.
5. Tarr JM, Kaul K, Chopra M, Kohner EM, Chibber R. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. ISRN Ophthalmol. 2013 Jan 15;2013:1–13.
6. Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. Expert Opin Biol Ther. 2018 Dec 2;18(12):1257–70.
7. Ansari P, Tabasumma N, Snigdha NN, Siam NH, Panduru RVNRS, Azam S, et al. Diabetic Retinopathy: An Overview on Mechanisms, Pathophysiology and Pharmacotherapy. Diabetology. 2022 Feb 15;3(1):159–75.
8. Lechner J, O’Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. Vision Res. 2017 Oct;139:7–14.
9. Shukla U V, Tripathy K. Diabetic Retinopathy. StatPearls [Internet]. 2023 Jan [cited 2023 Jun 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560805/>
10. Firdous SM, Dhang P, Koley A, Khan H. Diabetes and diabetic complications : current status and future perspectives. In: Diabetes and Diabetic Complications . Nova Science Publishers, Inc; 2021.
11. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: Pathophysiology and treatments. Vol. 19, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2018.
12. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Mar 1;40(3):412–8.
13. Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, Lammer J, Lin MM, Prager SG, et al. Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema. Diabetes. 2015 Jul 1;64(7):2560–70.
14. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS Bin. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. Vol. 2014, BioMed Research International. Hindawi Publishing Corporation; 2014.
15. Firdous SM. Diabetic retinopathy: Pathogenesis and Therapeutic Management. In: Diabetes and Diabetic Complications. 2021. p. 123–40.
16. Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. Redox Biol. 2020 Oct;37:101799.
17. Pan D, Xu L, Guo M. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complications. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Aug 17;13.
18. Elvira EES. Retinopati Diabetes. CDK. 2019;46(3):220–4.
19. Falcão M, Falcão-Reis F, Rocha-Sousa A. Diabetic Retinopathy: Understanding Pathologic Angiogenesis and Exploring its Treatment Options. Vol. 3, The Open Circulation and Vascular Journal. 2010.
20. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, Sapkal A, Sheth J, Falatoonzadeh P, et al. Diabetic Retinopathy and VEGF. Open Ophthalmol J. 2013;7:4–10.
21. Saini D, Kochar A, Poonia R. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropathy. Indian J Ophthalmol. 2021;69(11):3364.
22. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Biomed Res Int. 2021 Jul 8;2021:1–17.
23. Trevisan R, Vedovato M, Mazzon C, Coracina A, Iori E, Tiengo A, et al. Concomitance of Diabetic Retinopathy and Proteinuria Accelerates the Rate of Decline of Kidney Function in Type 2 Diabetic Patients.

- Diabetes Care. 2002 Nov 1;25(11):2026–31.
24. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 Mar 12;56(3):457–66.
 25. Pavkov ME, Harding JL, Chou CF, Saaddine JB. Prevalence of Diabetic Retinopathy and Associated Mortality Among Diabetic Adults With and Without Chronic Kidney Disease. *Am J Ophthalmol*. 2019 Feb;198:200–8.
 26. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2013 Mar 12;56(3):457–66.
 27. Dervišević M, Rebic D, Dervisevic E. Correlation between diabetic nephropathy and diabetic retinopathy as a long term complications of diabetes mellitus. 2023 May 21;1.
 28. Jeng CJ, Hsieh YT, Yang CM, Yang CH, Lin CL, Wang IJ. Diabetic Retinopathy in Patients with Diabetic Nephropathy: Development and Progression. *PLoS One*. 2016 Aug 26;11(8):e0161897.
 29. World Health Organization. Diabetic retinopathy screening: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen; 2020.
 30. Muqit M. ICO Guidelines For Diabetic Eye Care 2017. ICO Guidelines for Diabetic Eye Care. 2017 Jan;
 31. World Health Organization. Strengthening diagnosis and treatment of diabetic retinopathy in the South-East Asia Region. New Delhi; 2020. 46 p.
 32. Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. Vol. 17, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Research; 2021. p. 195–206.
 33. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading Diabetic Retinopathy from Stereoscopic Color Fundus Photographs — An Extension of the Modified Airlie House Classification. *Ophthalmology*. 2020 Apr;127(4):S99–119.
 34. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes ,Erick, Masis M. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4(6):290.
 35. Lechner J, Medina RJ, Lois N, Stitt AW. Advances in cell therapies using stem cells/progenitors as a novel approach for neurovascular repair of the diabetic retina. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Dec 30;13(1):388.
 36. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between Optical Coherence Tomography–Measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):525–36.
 37. Gardner TW, Larsen M, Girach A, Zhi X. Diabetic macular oedema and visual loss: relationship to location, severity and duration. *Acta Ophthalmol*. 2009 Nov;87(7):709–13.
 38. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
 39. Do D V, Wang X, Vedula SS, Marrone M, Sleilati G, Hawkins BS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Jan 31;
 40. Aro A, Kauppinen A, Summanen P, Kivinen N, Selander T, Kinnunen K, et al. Life Style Intervention Improves Retinopathy Status—The Finnish Diabetes Prevention Study. *Nutrients*. 2019 Jul 23;11(7):1691.
 41. Bryl A, Mrugacz M, Falkowski M, Zorena K. The Effect of Diet and Lifestyle on the Course of Diabetic Retinopathy—A Review of the Literature. *Nutrients*. 2022 Mar 16;14(6):1252.
 42. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, Maia M, Saravia MJ, Fernandez CF, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye*. 2009 Jan 21;23(1):117–23.
 43. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A Phase II Randomized Clinical Trial of Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1860–1867.e7.
 44. Vaziri K, Schwartz SG, Relhan N, Kishor KS, Flynn Jr HW. New Therapeutic Approaches in Diabetic Retinopathy. The Review of Diabetic Studies. 2015;12(1–2):196–210.
 45. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS. A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Masked, 2-Year Trial of Pegaptanib Sodium for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011 Jun;118(6):1107–18.
 46. Patz A, Fine S, Finkelstein D, Prout T, Aiello L, Bradley R, et al. Photocoagulation Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy: The Second Report of Diabetic Retinopathy Study Findings. *Ophthalmology*. 1978 Jan;85(1):82–106.
 47. Kupis M, Samelska K, Szaflik J, Skopiński P. Novel therapies for diabetic retinopathy. *Central European Journal of Immunology*. 2022;47(1):102–8.
 48. Everett LA, Paulus YM. Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep*. 2021 Sep 6;21(9):35.
 49. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
 50. Tomita Y, Lee D, Tsubota K, Kurihara T.

- PPAR α Agonist Oral Therapy in Diabetic Retinopathy. *Biomedicines*. 2020 Oct 19;8(10):433.
51. Liu Q, Zhang F, Zhang X, Cheng R, Ma J xing, Yi J, et al. Fenofibrate ameliorates diabetic retinopathy by modulating Nrf2 signaling and NLRP3 inflammasome activation. *Mol Cell Biochem*. 2018 Aug 21;445(1-2):105-15.
 52. Lee JH, Wang JH, Chen J, Li F, Edwards TL, Hewitt AW, et al. Gene therapy for visual loss: Opportunities and concerns. *Prog Retin Eye Res*. 2019 Jan;68:31-53.
 53. Wang JH, Ling D, Tu L, van Wijngaarden P, Dusting GJ, Liu GS. Gene therapy for diabetic retinopathy: Are we ready to make the leap from bench to bedside? *Pharmacol Ther*. 2017 May;173:1-18.
 54. Wang JH, Roberts GE, Liu GS. Updates on Gene Therapy for Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2020 Jul 16;20(7):22.
 55. Ideno J, Mizukami H, Kekehashi A, Saito Y, Okada T, Urabe M, et al. Prevention of diabetic retinopathy by intraocular soluble flt-1gene transfer in a spontaneously diabetic rat model. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE* . 2006 Oct 2;75-9.
 56. Lai CM, Shen WY, Brankov M, Lai YKY, Barnett NL, Lee SY, et al. Long-term Evaluation of AAV-Mediated sFlt-1 Gene Therapy for Ocular Neovascularization in Mice and Monkeys. *Molecular Therapy*. 2005 Oct;12(4):659-68.
 57. Altioek EI, Browne S, Khuc E, Moran EP, Qiu F, Zhou K, et al. sFlt Multivalent Conjugates Inhibit Angiogenesis and Improve Half-Life In Vivo. *PLoS One*. 2016;11(6):e0155990.
 58. Zhang X, Das SK, Passi SF, Uehara H, Bohner A, Chen M, et al. AAV2 Delivery of Flt23k Intracaptors Inhibits Murine Choroidal Neovascularization. *Molecular Therapy*. 2015 Feb;23(2):226-34.
 59. Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin KR. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin Biol Ther*. 2018 Dec 2;18(12):1257-70.
 60. Haurigot V, Villacampa P, Ribera A, Bosch A, Ramos D, Ruberte J, et al. Long-Term Retinal PEDF Overexpression Prevents Neovascularization in a Murine Adult Model of Retinopathy. *PLoS One*. 2012 Jul 20;7(7):e41511.
 61. Ao H, Liu B, Li H, Lu L. Egr1 mediates retinal vascular dysfunction in diabetes mellitus via promoting p53 transcription. *J Cell Mol Med*. 2019 May 19;23(5):3345-56.
 62. Fiori A, Terlizzi V, Kremer H, Gebauer J, Hammes HP, Harmsen MC, et al. Mesenchymal stromal/stem cells as potential therapy in diabetic retinopathy. *Immunobiology*. 2018 Dec;223(12):729-43.
 63. Kestane S. Diabetic Retinopathy and Stem Cell Therapy. In: *Diabetic Eye Disease - From Therapeutic Pipeline to the Real World*. IntechOpen; 2022.
 64. Gaddam S, Periasamy R, Gangaraju R. Adult Stem Cell Therapeutics in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 30;20(19):4876.
 65. Li XJ, Li CY, Bai D, Leng Y. Insights into stem cell therapy for diabetic retinopathy: a bibliometric and visual analysis. *Neural Regen Res*. 2021;16(1):172.
 66. Krampera M, Le Blanc K. Mesenchymal stromal cells: Putative microenvironmental modulators become cell therapy. *Cell Stem Cell*. 2021 Oct;28(10):1708-25.
 67. Sun F, Sun Y, Zhu J, Wang X, Ji C, Zhang J, et al. Mesenchymal stem cells-derived small extracellular vesicles alleviate diabetic retinopathy by delivering NEDD4. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Dec 15;13(1):293.
 68. Rasoulinejad SA, Maroufi F. CRISPR-Based Genome Editing as a New Therapeutic Tool in Retinal Diseases. *Mol Biotechnol*. 2021 Sep 31;63(9):768-79.
 69. Yang T, Justus S, Li Y, Tsang SH. BEST1: the Best Target for Gene and Cell Therapies. *Molecular Therapy*. 2015 Dec;23(12):1805-9.
 70. Aumann S, Donner S, Fischer J, Müller F. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. In: *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 59-85.
 71. Wu W, Duan Y, Ma G, Zhou G, Park-Windhol C, D'Amore PA, et al. AAV-CRISPR/Cas9-Mediated Depletion of VEGFR2 Blocks Angiogenesis In Vitro. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017 Dec 11;58(14):6082.

Tinjauan Pustaka

Peran *B Cell Activating Factor (BAFF)* pada Penatalaksanaan Sindrom Nefrotik : Sebuah Paradigma Baru

The Role Of B Cell Activating Factor (BAFF) In The Management Of Nephrotic Syndrome: A New Paradigm

Astrid Kristina Kardani¹, Krisni Subandiyah¹

¹ Divisi Nefrologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur
Diterima 2 Oktober 2023; direvisi 24 September 2023; publikasi 25 Oktober 2023

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Astrid Kristina Kardani, Divisi Nefrologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur
Email :
astridkardani.fk@ub.ac.id

ABSTRAK

Sindrom Nefrotik (SN) adalah penyakit glomerular yang ditandai dengan proteinuria berat ($\geq 3\text{g}/24$ jam), hipoalbuminemia ($\leq 25\text{g}/\text{L}$), edema anasarka dan hiperlipidemia yang sering ditemukan. Sindrom ini dapat menyerang baik anak-anak maupun dewasa pada semua umur dan dapat disebabkan oleh penyebab idiopatik atau primer, atau penyebab sekunder akibat penyakit infeksi, penyakit sistemik, keganasan, diabetes, dan akibat obat-obatan. Terapi spesifik pada SN ditentukan oleh histopatologi dan penyebab yang mendasari. Sel B atau limfosit B adalah bagian dari kunci dalam respons kekebalan tubuh yang disebut kekebalan humoral pada mamalia. Produksi sel B pada manusia berlangsung seumur hidup, dimulai di hati janin dalam kandungan kemudian di sumsum tulang setelah lahir. Sel B berkembang dari sel induk hematopoietik. Tahapan perkembangan sel B meliputi semua tahap diferensiasi awal, pematangan, interaksi antigen, dan pada akhirnya sintesis antibodi. Selama ini, SN dianggap sebagai penyakit yang dimediasi sel T. Pandangan baru mengarah pada peran potensial sel B dalam patogenesis SN. Salah satu mekanisme yang terjadi adalah sel B menghasilkan antibodi yang mengikat antigen pada permukaan podosit yang merupakan sel khusus di glomerulus dan memainkan peran kunci dalam proses filtrasi. Baik pada *SN Steroid Sensitive (SNSS)* maupun *SN Resisten Steroid (SNRS)*, mekanisme penyebab keduanya masih belum jelas namun diduga memiliki hubungan erat dengan gangguan sistem imunitas, terutama sel B. Dari banyaknya subpopulasi sel B yang berperan, *B-cell activating factor (BAFF)*, yang termasuk dalam golongan *tumor necrosis factor (TNF)*, merupakan sitokin esensial yang memiliki peranan penting pada maturasi, aktivasi, dan survival limfosit B. Berdasarkan penelitian terbaru pada pasien SN, BAFF diketahui berperan pada patogenesis SN. Harapannya kedepan akan ditemukan dan dikembangkan modalitas terapi SN berdasarkan mekanisme regulasi terhadap BAFF.

Kata kunci: Sindrom Nefrotik.

ABSTRACT

Nephrotic syndrome is a glomerular disease characterized by severe proteinuria ($\geq 3\text{g}/24$ hours), hypoalbuminemia ($\leq 25\text{g}/\text{L}$), and edema, with hyperlipidemia in some cases. This syndrome can affect both children and adults of all ages. It can be caused by idiopathic or primary causes or secondary causes due to infectious diseases, systemic diseases, malignancies, diabetes, and the effects of drugs. Specific therapy in nephrotic syndrome is determined by histopathology and the underlying cause. B cells or B lymphocytes are part of a crucial part of mammals' immune response called humoral immunity. Production of B cells in humans is lifelong, beginning in the fetal liver intrauterine and then in the bone marrow after birth. B cells developed from hematopoietic stem cells. The developmental stages of B cells include all stages of initial differentiation, maturation, antigen interaction, and, ultimately, antibody synthesis. Until recently, nephrotic syndrome was considered a T-cell-mediated disease; new insights point to the potential role of B cells in the pathogenesis of nephrotic syndrome. One of the mechanisms is that B cells produce antibodies that bind to antigens on the surface of podocytes, which are special cells in the glomerulus and play a vital role in the filtration process. In both SNSS and SRNS, the causal mechanism for both is

still unclear but is thought to have a close relationship with immune system disorders, especially B cells. Of the many subpulsions of B cells that play a role, B-cell activating factor (BAFF), which belongs to the class of tumor necrosis factor (TNF), is an essential cytokine that has a vital role in the maturation, activation, and survival of B lymphocytes. Based on recent studies on NS patients, BAFF is known to play a role in the pathogenesis of NS. Hopefully, a therapeutic modality for nephrotic syndrome will be found and developed based on the BAFF regulation mechanism.

Keyword: Nephrotic syndrome

PENDAHULUAN

Sindrom nefrotik merupakan penyakit glomerular yang dapat menyerang baik anak-anak maupun dewasa pada semua umur. Penyakit yang ditandai dengan adanya proteinuria berat, hipoalbuminemia, dan edema ini menjadi penyakit ginjal anak yang paling sering ditemukan.⁽¹⁾ Insiden SN pada anak dalam kepustakaan di Amerika Serikat dan Inggris adalah sebanyak 2 - 7 kasus baru per 100.000 anak per tahun, dengan prevalensi berkisar 12-16 kasus per 100.000 anak. Di negara berkembang insidennya lebih tinggi. Di Indonesia dilaporkan 6 per 100.000 per tahun pada anak berusia kurang dari 14 tahun. Perbandingan anak laki - laki dan perempuan 2:1.⁽²⁾

Selama ini, SN dianggap sebagai penyakit yang dimediasi sel T, namun pandangan baru mengarah pada peran potensial sel B dalam patogenesis SN. Salah satu mekanisme yang terjadi adalah sel B menghasilkan antibodi yang mengikat antigen pada permukaan podosit yang merupakan sel khusus di glomerulus dan memainkan peran kunci dalam proses filtrasi. Baik pada SSNS maupun SRNS, mekanisme penyebab keduanya masih belum jelas namun diduga memiliki hubungan erat dengan gangguan sistem imunitas, terutama sel B. Dari banyaknya subpopulasi sel B yang berperan, *B-cell activating factor* (BAFF), yang termasuk dalam golongan *tumor necrosis factor* (TNF), merupakan sitokin esensial yang memiliki peranan penting pada maturasi, aktivasi, dan survival limfosit B. Berdasarkan penelitian terbaru pada

pasien SN, BAFF diketahui berperan pada patogenesis SN.⁽³⁻⁵⁾

TINJAUAN KEPUSTAKAAN

Sindrom Nefrotik

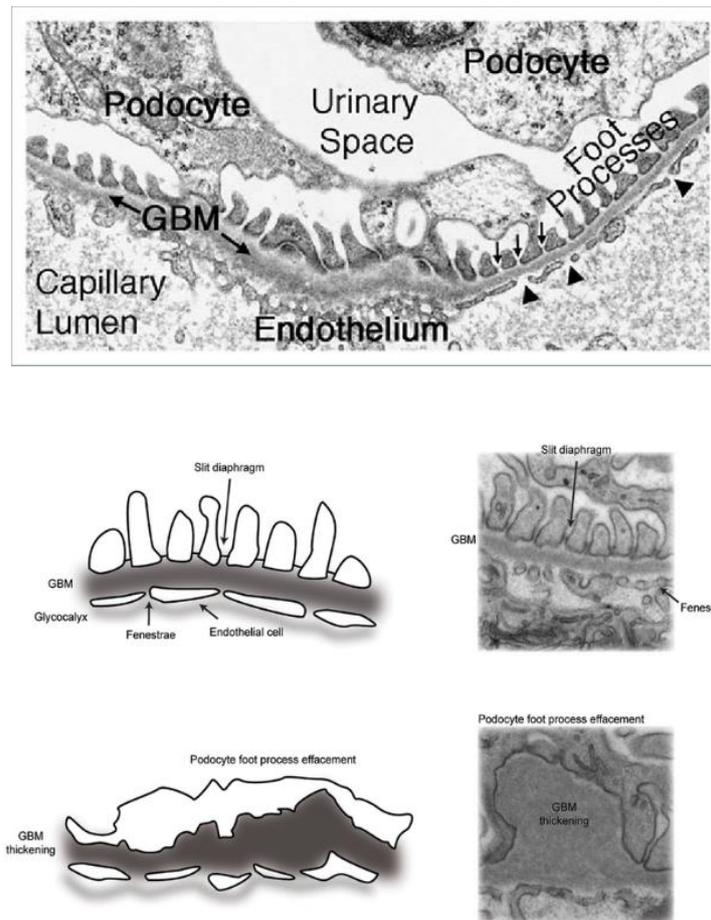
Sindrom nefrotik yang ditandai dengan proteinuria berat ($\geq 3\text{g}/24$ jam), hipoalbuminemia ($\leq 25\text{g/L}$), dan edema, dengan hiperlipidemia yang sering ditemukan pada beberapa kasus, merupakan penyakit glomerular yang dapat menyerang baik anak-anak maupun dewasa pada semua umur. Penyakit ini dapat disebabkan oleh penyebab idiopatik atau primer, maupun penyebab sekunder akibat penyakit infeksi, penyakit sistemik, keganasan, diabetes, *amyloidosis*, dan akibat obat-obatan.⁽¹⁾ Terapi spesifik pada SN ditentukan oleh histopatologi dan penyebab yang mendasari.⁽⁶⁾

Patofisiologi Sindrom Nefrotik

Terdapat dua teori yang menjelaskan edema pada SN. Teori *underfill* menjelaskan bahwa pada pasien dengan SN mengalami hipoalbuminemia yang disebabkan oleh deplesi tekanan onkotik plasma. Kondisi ini mengubah hukum Starling kapiler, yaitu terjadinya retensi garam sekunder menyebabkan ekstrasvasasi cairan intravascular ke ruang interstitial, hal inilah yang menyebabkan edema.⁽⁶⁾

Teori *overflow* menjelaskan retensi natrium dan resistensi renal terhadap *atrial natriuretic peptide* menjadi penyebab peningkatan volume darah arteri efektif (EABV) sebagai mekanisme primer yang menyebabkan edema. Peningkatan ekspansi volume ini akan meningkatkan tekanan hi-

drostatik intravaskular dan menyebabkan edema.^(1,6)



Gambar 1. Histologi *Barrier* Filtrasi Glomerula.⁽⁷⁾

Etiologi

Pada anak-anak, SN lebih banyak disebabkan oleh penyebab primer dibandingkan penyebab sekunder. Klasifikasi etiologi SN pada anak-anak dibagi berdasarkan usia yaitu pada 3 bulan pertama kehidupan atau disebut kongenital, infantile (4-12bulan), dan masa anak-anak (>12 bulan); idiopatik-sekunder; genetik-didapat; histologi; sensitive terhadap steroid - resisten steroid.^(1,8)

Sindrom Nefrotik Kongenital (SNK) yaitu salah satu jenis SN yang ditemukan sejak anak itu lahir. Penyakit ini diturunkan secara resesif autosom atau 8 karena reaksi fetomaternal. Resisten terhadap semua pengobatan, dengan Gejalanya adalah edema pada masa neonatus. Gejala timbul dalam usia 3 bulan pertama dengan kejadian

kurang lebih 1,5 % dari semua SN pada anak; dapat dibedakan menjadi SNK primer, SNK yang berhubungan dengan sindrom malformasi, dan SNK sekunder. Pada SNK primer dapat berupa SNK tipe Finnish, sklerosis mesangial difus, dan glomerulosklerosis fokal segmental. Transplantasi ginjal pada masa neonatus telah dicoba, tapi tidak berhasil. Prognosis buruk dan biasanya pasien meninggal dalam bulan pertama kehidupan.⁽⁹⁾ Penyebab utama dari SN kongenital adalah genetik, dimana terjadi perubahan pada gen yang mengenkripsi *nephrin*, atau sebagai bagian dari sindrom multi sistemik seperti *nail-patella syndrome*, sindrom pierson, sindrom Denys-Drash, dan infeksi.⁽¹⁾ Pada usia diatas 3 bulan, penyebab paling sering adalah idiopatik. *Minimal-change nephrotic syndrome* (MCNS)

terjadi pada 80% kasus, dengan insidensi 1,2-16,9/100.000 anak. Sedangkan *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS), *membranoproliferative glomerulonephritis* (MPGN), dan *mesangial multiply glomerulonephritis*.⁽²⁾

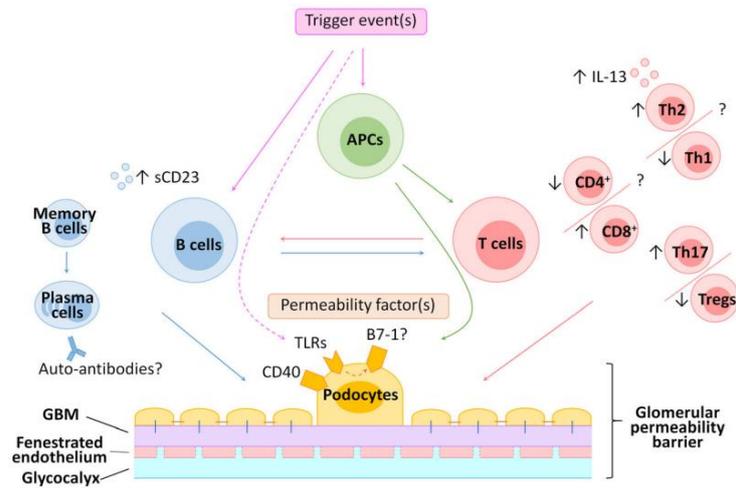
Sistem Imun Pada Sindrom Nefrotik

Sindrom nefrotik kongenital disebabkan oleh mutase genetik pada gen yang mengkode protein penting untuk integritas filtrasi *glomerular barrier* seperti NPHS1, NPHS2, WT1, PLCE1, LAMB2 and TRPC6 yang dapat berkembang menjadi gagal ginjal kronis. Pada Sebagian besar sindrom nefrotik non genetik, patogenesis proteinuria berasal dari masalah di luar ginjal dan secara langsung atau tidak langsung mengganggu kondisi normal sel podosit.⁽¹⁰⁾ Potensi berbagai terapi immunosupresif dan peran penting prednison dalam berbagai bentuk SN idiopatik nongenetik sangat berimplikasi pada sistem kekebalan dalam patogenesis penyakit ini. Namun, sampai saat ini, mekanisme disregulasi imun yang menyebabkan gangguan *barrier* filtrasi pada glomerulus yang mengakibatkan proteinuria, masih belum jelas. Aktivasi sistem imun, presentasi antigen, disregulasi sel-T, dan produksi faktor permeabilitas sirkulasi semuanya berpotensi terlibat. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa adanya rangsangan inflamasi pada podosit itu sendiri memainkan peran langsung dalam mengaktifkan jalur sel yang menyebabkan proteinuria. Perubahan muatan elektrokimia membran basal glomerulus dan zat yang membentuk glikokaliks yang melapisi lapisan endotel glomerulus juga dapat berperan dalam terjadinya albuminuria.⁽¹¹⁾

Sindrom nefrotik rata-rata terjadi pada anak yang sehat, namun angka kekambuhannya dihubungkan dengan infeksi baik virus, bakteri atau infeksi yang lain. Infeksi saluran napas atas telah dilaporkan sebagai infeksi yang paling sering menyebabkan kekambuhan dari NS. Meningkatkan pen-

obatan kortikosteroid selama infeksi saluran pernapasan atas telah terbukti mengurangi kemungkinan kambuh. Vaksinasi dan atopi juga telah dihubungkan dengan kekambuhan, hal ini menunjukkan bahwa aktivasi imun terlibat dalam eksaserbasi INS.⁽¹¹⁾

Mekanisme patogenesis pada SN idiopatik disebabkan oleh gangguan pada *barrier* permeabilitas glomerulus. Kondisi yang dapat menjadi pemicu, seperti infeksi, vaksinasi, atau alergen, dapat merangsang *antigen presenting cell* (APC) dan sel B, yang dapat mengaktifkan sel T melalui presentasi antigen dan produksi sitokin. Beberapa perubahan sel-T telah dijelaskan dalam INS, yaitu terjadinya penurunan kadar sel CD4+T *helper* (Th) yang dihubungkan dengan prevalensi CD8+sel T sitotoksik, ketidakseimbangan antara sel Th2 dan Th1 dengan peningkatan produksi interleukin-13 spesifik Th2 (IL-13) dan penurunan frekuensi dan fungsi sel T regulator (Tregs) berlawanan dengan peningkatan aktivitas sel Th17. Perubahan sel-B juga telah diteliti dapat meningkatkan pelepasan CD23 yang larut (sCD23—reseptor imunoglobulin E), korelasi antara pemulihan sel B memori dan kekambuhan setelah terapi rituximab dan adanya autoantibodi anti-CD40 yang bersirkulasi. Sitokin dan autoantibodi, dan protein lain yang terlarut seperti hemopexin, bentuk terlarut dari reseptor aktivator plasminogen tipe urokinase, faktor sitokin seperti kardiotropin 1, dan bentuk *hyposialylated* dari *angiopoietin-like-4 glycoprotein* dapat secara langsung mempengaruhi podosit, menyebabkan penipisan foot process dan gangguan *barrier* permeabilitas glomerulus. Selain itu, podosit juga dapat merangsang produksi mikroba melalui *specific toll-like receptors* (TLR) dan dapat mengekspresikan molekul kostimulator, seperti CD40 dan B7-1 yang mampu menginduksi aktivasi sel T, APC, TLR, dan membran dasar glomerulus (GBM).⁽⁴⁾



Gambar 2. Mekanisme patogenesis pada sindrom nefrotik idiopatik yang disebabkan gangguan pada *barrier* permeabilitas glomerulus (INS).⁽¹¹⁾

SEL B

Sel B atau limfosit B adalah bagian dari kunci dalam respons kekebalan tubuh yang disebut kekebalan humoral. Produksi sel B pada manusia berlangsung seumur hidup, dimulai di hati janin dalam kandungan kemudian di sumsum tulang setelah lahir. Sel B berkembang dari sel induk hematopoietik. Tahapan perkembangan sel B meliputi semua tahap diferensiasi awal, pematangan, interaksi antigen, dan pada akhirnya sintesis antibodi.⁽¹²⁾

Sel-sel B adalah populasi heterogen yang terdiri dari subset yang berbeda dan distribusinya bergantung pada usia. Limfosit B muncul dari sel punca hematopoietik yang dianggap sebagai prekursor dari garis keturunan sel B. Perkembangan awal terjadi di hati janin dan sumsum tulang setelah lahir, dan sepanjang hidupnya maka sumsum tulang adalah organ limfoid primer pada manusia dan banyak mamalia. Selama masa bayi, Sel B perifer didominasi oleh sel B transisional, yang bermigrasi dari sumsum tulang ke perifer di mana mereka memperoleh fenotipe naif/dewasa. Melalui sirkulasi ke organ limfoid sekunder, sel B bertemu dengan antigen yang dapat menyebabkan aktivasi dan diferensiasi sehingga menjadi plasmablast, yang merupakan prekursor sel plasma yang mengeluarkan

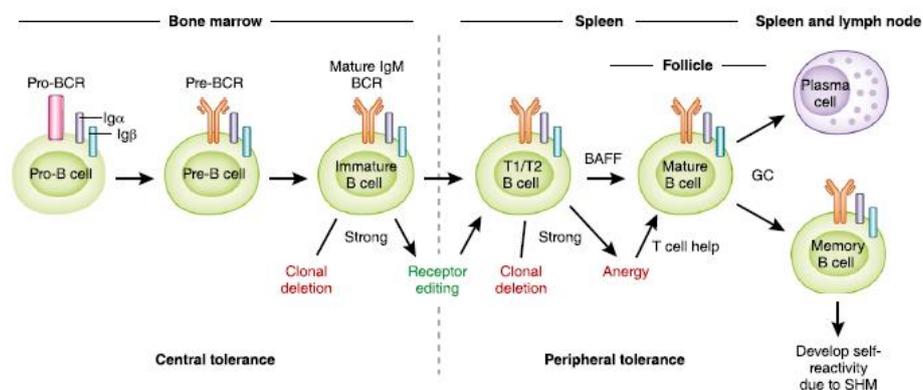
antibodi, atau sel B memori, yang dapat menghasilkan IgM atau menjalani perubahan isotype menjadi sel B penghasil IgG-, IgA-, atau IgE. Diferensiasi terus-menerus sel B memastikan bahwa repertoar sel B terus diperbarui untuk pengenalan antigen yang tak terbatas. Sel non-limfoid yang disebut stroma membentuk matriks sumsum tulang yang menyediakan molekul penting untuk produksi sel seperti interleukin (IL-7), sitokin, dan molekul adhesi yang kritis untuk kelangsungan hidup dan diferensiasi sel B. Tahap perkembangan utama sel B menghasilkan sel-sel yang menjalani proses seleksi untuk mengeliminasi sel-sel yang bereaksi untuk mencegah autoimunitas. Plasmablasts dan sel plasma yang beredar umumnya mati setelah beberapa hari, tetapi beberapa sel plasma yang hidup akan kembali ke sumsum tulang dan mempertahankan produksi antibodi secara independen dari paparan antigen. Dari masa bayi hingga dewasa, kadar sel transisional, sel dewasa-naif, sel B memori, dan plasmablasts/sel plasma yang beredar secara progresif menurun, mencapai jumlah yang relatif stabil pada dewasa. Namun, sel B mengalami apoptosis jika tidak bertemu dengan antigen.⁽¹³⁾ Melalui proses ini, sel B memperoleh dua fitur penting dari keke-

balan tubuh, diskriminasi antara diri dan non-diri (kemampuan sel B untuk mengenali antigen asing bukan antigen diri).⁽¹⁴⁾

PERAN SEL B

Fungsi utama limfosit B adalah produksi antibodi yang spesifik terhadap patogen yang menyerang tubuh. Antibodi, juga dikenal sebagai imunoglobulin, merupakan molekul protein glikosilasi yang hadir pada permukaan sel B (imunoglobulin permukaan) yang berfungsi sebagai reseptor antigen (BCR), atau disekresikan ke ruang ekstraseluler di mana mereka dapat mengikat dan menetralkan antigen target mereka. Satu molekul antibodi terdiri dari empat rantai protein: dua rantai "berat" dan dua rantai "ringan," terikat satu sama lain oleh ikatan disulfida. Lima isotipe atau kelas antibodi (IgM, IgD, IgG, IgA, dan IgE) dibedakan sesuai dengan daerah C-terminus dari rantai berat, yang konstan dan oleh karena itu tidak berpartisipasi dalam pengikatan antigen. Wilayah-wilayah ini (yang ditunjuk sebagai Fc) penting untuk fungsi efektor antibodi, yaitu cara di mana antibodi mengeliminasi patogen atau menyebabkan kerusakan jaringan. Selain itu, terdapat empat subkelas atau isotipe antibodi IgG (IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4). Antibodi melaksanakan fungsi efektor dengan tiga cara utama yaitu menetralkan target

mereka (misalnya, mereka mengikat virus dan mencegahnya memasuki sel), mengaktifkan makrofag dan sel imun lainnya dengan mengikat reseptor Fc (FcR) yang mengenali antibodi tertentu, atau mengaktifkan jalur klasik sistem komplemen dengan mengikat C1q. Mekanisme efektor yang mendominasi ditentukan oleh isotipe rantai berat dan afinitas pengikatan FcR pengaktif dan penghambat pada sel-sel imun. Misalnya, IgM dan IgG3 adalah aktivator komplemen yang baik, sementara IgG1 dan IgE mengikat FcR untuk mengaktifkan makrofag dan sel mast, masing-masing ⁽¹⁵⁾. Perkembangan sel B dimulai di sumsum tulang dan disempurnakan di jaringan limfoid perifer, seperti limpa. Perkembangan di sumsum tulang berlangsung secara berurutan melalui tahap pro-B, pre-B, dan sel B imatur dengan ekspresi IgM pada permukaan sel, reseptor sel B matang (BCR). Sel B mengenali antigen melalui reseptor sel bermembran (BCR) bersamaan dengan reseptor permukaan sel tambahan. Sel B mampu mengenali berbagai motif struktural (epitop) pada antigen yang bergantung pada keragaman urutan dan struktural yang besar dari repertoar BCR, karena adanya rekombinasi genetik pada segmen V(D)J yang bertanggung jawab atas daerah variabel (rantai berat dan ringan) dari BCR.⁽¹⁵⁾



Gambar 3. Mekanisme dan Perkembangan Sel B⁽¹⁵⁾

Mekanisme Sel B pada Sindrom Nefrotik

Idiopathic nephrotic syndrome (SN Idiopatik) ditandai dengan adanya proteinuria, hipoalbuminemia, dan edema. Patogenesis INS diduga melibatkan kerusakan yang dimediasi oleh sistem kekebalan terhadap glomerulus, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas dari penghalang filtrasi glomerulus dan kemudian menyebabkan proteinuria.⁽¹⁶⁾ Beberapa bukti menunjukkan kuatnya peran sistem kekebalan dalam patogenesis SN idiopatik non-genetik. Sindrom nefrotik idiopatik biasanya timbul pada anak sehat, penyakit onset dan relaps sering dikaitkan dengan infeksi berulang dan pemicu imunologi lainnya. Respon kekebalan yang dipicu oleh infeksi dapat menyebabkan kekambuhan dengan menghasilkan pola molekuler patogen dan bahaya yang merangsang TLR dan sistem komplemen. Reaksi imunitas bawaan ini mengaktifkan sel-sel imunitas untuk melepaskan mediator inflamasi dan memulai respons imunitas adaptif, spesifik antigen, serta menginduksi ekspresi CD80 pada podosit yang dapat langsung menyebabkan cedera podosit. *Idiopathic nephrotic syndrome* mewakili manifestasi ginjal dari disregulasi sel T sistemik (penekanan yang tidak mencukupi) yang menghasilkan produksi mediator sirkulasi, dan mengubah struktur podosit.^(17,18)

Meskipun SN Idiopatik dianggap sebagai penyakit yang dimediasi sel T, pandangan baru mengarah pada peran potensial sel B dalam patogenesis SN Idiopatik. Salah satu mekanisme yang diketahui adalah bahwa sel B menghasilkan antibodi yang mengikat antigen pada permukaan podosit, yang merupakan sel khusus di glomerulus yang memainkan peran kunci dalam filtrasi darah. Mereka dapat menghasilkan beberapa antibodi yang berpotensi patogenik yang menargetkan protein yang diekspresikan secara konstitutif oleh podosit seperti anti-CD40 IgG, yang ditemukan pada orang de-

wasu dengan rekurensi sklerosis glomerulus fokal segmental (FSGS), anti-UCHL1 IgG yang ditemukan pada anak-anak dengan SN yang sensitif terhadap steroid (SSNS) dan *anti-nephrin IgG*, yang ditemukan baik pada anak-anak maupun orang dewasa dengan MCD. Selain itu, sel B menghasilkan IgM hiposialilasi yang diarahkan terhadap sel T, yang mengganggu respons sel T terhadap penghambatan steroid, dalam subkelompok anak-anak dengan SSNS. Ikatan ini dapat mengaktifkan sistem komplemen, yang merupakan serangkaian protein yang dapat menyebabkan peradangan dan kerusakan glomerulus. Untuk mendukung mekanisme ini, penelitian telah menunjukkan bahwa pasien dengan SN Idiopatik memiliki tingkat kompleks imun sirkulasi yang tinggi, yang terbentuk oleh ikatan antibodi ke antigen. Selain itu, telah terbukti bahwa penurunan sel B dengan rituximab, antibodi monoklonal yang menargetkan sel B, dapat menyebabkan penurunan proteinuria dan perbaikan fungsi ginjal pada beberapa pasien dengan SN Idiopatik.^(4,19)

Mekanisme lain yaitu dimana sel B yang teraktivasi juga dapat memberikan efek buruk yang tidak bergantung pada antibody yaitu jumlah serum CD23 yang lebih tinggi, penanda aktivasi B sel, telah dilaporkan pada SSNS anak-anak dan peningkatan kadar faktor aktivasi sel B (BAFF) dan IL-21 serum, yang dapat berkontribusi pada aktivasi B sel. Dalam model tikus percobaan, B sel yang menghasilkan IL-4 dan diaktifkan secara lokal di glomerulus menyebabkan kerusakan dan hilangnya sel podosit dan proteinuria. Selain itu, alel risiko spesifik dalam HLA, yang memainkan peran penting dalam presentasi antigen kepada sel T, telah dijelaskan pada anak-anak dengan SSNS.⁽⁴⁾ Mekanisme lain yang terjadi merupakan perubahan dalam homeostasis B sel juga diamati selama fase aktif penyakit, dengan peningkatan kadar total sel B dan sel B memori yang beredar pada anak-anak dengan SSNS sedangkan pening-

katan kadar plasmablas yang beredar pada dewasa dengan MCD. Selain efek langsung tersebut, sel B juga dapat berkontribusi pada patologi NSI secara tidak langsung dengan mempromosikan disfungsi sel T regulasi (Tregs). Tregs adalah jenis sel kekebalan yang memainkan peran kunci dalam menjaga toleransi kekebalan dan mencegah autoimunitas. Sel B dapat mempromosikan aktivasi sel Th2 dan produksi IL-4, yang dapat menghambat perkembangan dan fungsi Tregs. Hal ini mengakibatkan ketidakseimbangan antara respons Th1 dan Th2, dengan pergeseran ke respons Th2 dan penurunan Tregs, yang mungkin berkontribusi pada perkembangan dan progresi INS. Secara ringkas, sel B berkontribusi pada patologi SN Idiopatik melalui beberapa mekanisme, termasuk produksi antibodi yang menyebabkan aktivasi komplemen dan cedera glomerulus, produksi sitokin yang mempromosikan peradangan dan cedera glomerulus, dan promosi respons Th2 dan disfungsi Tregs.^(14,20)

Sel B dianggap sebagai penyebab penyakit autoimun karena mereka dapat memproduksi autoantibodi patogenik dan memiliki beberapa fungsi efektor, termasuk penyerapan dan transportasi antigen, presentasi antigen kepada sel T, produksi sitokin dan kemokin, serta migrasi ke tempat-tempat peradangan. Salah satu cara untuk mengatur fungsi sel B adalah dengan menghambat molekul penjaga kelangsungan hidup sel B, yaitu BAFF (faktor aktivasi limfosit B dari keluarga faktor nekrosis tumor).⁽²¹⁾

B Cell Activating Factor (BAFF)

B Cell Activating Factor yang termasuk dalam keluarga faktor nekrosis tumor (BAFF) adalah sitokin penting untuk kematangan dan kelangsungan hidup limfosit B, serta untuk perkembangan perifer dan aktivasi organ limfoid dan diekspresikan pada permukaan monosit, sel dendritik (DC), neutrofil, sel stroma, sel T aktif, sel B ganas,

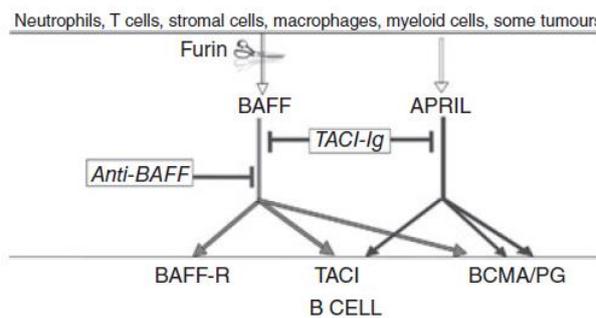
dan sel epitel.^(5,21) BAFF diproduksi terutama oleh sel mieloid (monosit, makrofag, sel dendritik, astrosit) dan neutrofil. Jumlah BAFF yang diproduksi secara *in vitro* dapat meningkat setelah stimulasi sel mieloid dengan CD40L, IL-10, IFN- α , atau IFN- β , sedangkan G-CSF dan mediator pro-inflamasi lainnya meningkatkan produksi oleh neutrofil. BAFF juga diekspresikan oleh sel B manusia setelah terinfeksi virus herpes manusia Epstein Barr (EBV) atau dengan stimulasi *in vitro* menggunakan anti-Ig dan CD40L. mRNA BAFF telah terdeteksi dalam sel T yang dorman dan distimulasi, sel stromal, sel folikelDC(FDC), dan sel mast.⁽²²⁾

Mekanisme Kerja Sel BAFF

BAFF dan reseptornya telah dideskripsikan sebagai mediator respons dalam penyakit yang dimediasi oleh sistem kekebalan tubuh, seperti *lupus eritematosus sistematik* (SLE). Sitokin ini berfungsi melalui interaksi dengan tiga reseptor: Transmembran aktivator dan CAML interaktor (TACI), protein maturation of B cells (BCMA), dan BAFF-reseptor atau BR-3 (BAFF-R), yang ekspresinya terbatas pada limfosit B dan T.⁽⁵⁾

BAFF berikatan dengan tiga reseptor yang termasuk dalam superfamili TNFR - BAFF receptor (BAFF-R/BR3), *transmembrane activator of and calcium modulator and cyclophilin ligand* (TACI), dan *B cell maturation antigen* (BCMA). Pada sel B manusia, BAFF-R hadir pada sel transisi, sel naif, sel GC, dan sel memori, sementara TACI dan BCMA tidak ada pada sel transisi dan sel naif. Sel memori dapat berikatan dengan BAFF melalui BAFF-R atau TACI. Sel GC pada tonsil manusia mengungkapkan BAFF-R, sementara BCMA diekspresikan oleh sebagian kecil sel GC. Plasmablas manusia mengungkapkan BCMA dan TACI, tetapi menurunkan ekspresi BAFF-R. Sel PC primer manusia tidak mengikat BAFF, tidak mengekspresikan reseptor BAFF, dan tidak merespons BAFF dengan peningkatan ke-

langsungan hidup atau sekresi Ig. Pada sel T manusia dan tikus, BAFF-R diekspresikan oleh sebagian kecil sel T yang beristirahat dan ekspresinya meningkat setelah stimulasi in vitro, sedangkan TACI dan BCMA tidak terdeteksi pada sel T⁽²²⁾. Sebagian besar BAFF yang diekspresikan dipotong dari permukaan sel dan beredar sebagai homotrimer aktif yang larut yang berikatan dengan BAFF-R. Sebagian kecil BAFF yang beredar berikatan sendiri membentuk multimer dari 20 trimer yang berikatan dan mengaktifkan TACI. Molekul homolog APRIL berikatan dengan TACI dan BCMA tetapi tidak dengan BAFF-R. TACI diaktifkan oleh BAFF yang multimerisasi atau berikatan dengan membran dan APRIL yang multimerisasi, tetapi tidak oleh homotrimer. BCMA adalah reseptor afinitas tinggi untuk APRIL; pada manusia, BCMA berikatan dengan BAFF dengan afinitas rendah, sedangkan pada tikus, BCMA khusus untuk APRIL. APRIL juga berinteraksi dengan proteoglikan tersulfasi yang mengagregasi APRIL pada permukaan sel. TACI dapat berikatan dengan sindikan melalui situs terpisah dari situs pengikatan BAFF.⁽²¹⁾



Gambar 4. Interaksi BAFF dan Homolognya APRIL Dengan Reseptor BAFF⁽²²⁾

Eksresi BAFF, TACI, dan BCMA tidak terlihat sampai tahap sel B transisi, dengan BAFF-R menjadi reseptor dominan pada sel B polos dan sel B memori, TACI menjadi reseptor dominan pada sel plasma pendek hidup, dan BCMA menjadi reseptor dominan pada sel plasma panjang hidup. Setiap reseptor mengaktifkan jalur sinyalnya

sendiri. BAFF-R adalah satu-satunya reseptor BAFF yang mengaktifkan jalur nuklir faktor kappa B (NF- κ B) alternatif; BAFF meningkatkan kelangsungan hidup sel B jangka panjang terutama melalui jalur ini dengan mengatur protein anti-apoptosis. Pengikatan BAFF-R juga menghasilkan sinyal melalui Pim2 yang meningkatkan kebugaran metabolik dengan menginduksi kecenderungan metabolik ke glikolisis. Dengan cara ini, sel B diaktifkan untuk merespons aktivasi BCR. TACI dan BCMA mengirimkan sinyal melalui jalur NF- κ B klasik dan jalur Mek (mitogen-activated protein extracellular signal-related kinase) untuk mengatur protein anti-apoptosis dan menurunkan jalur pro-apoptosis, serta melalui JNK/p38 (c-Jun N-terminal kinase) untuk mengarahkan perubahan kelas.⁽²¹⁾

Studi awal menunjukkan bahwa BAFF dapat meningkatkan kelangsungan hidup sel B pada mencit dan meningkatkan respons imun humoral. *B Cell Activating Factor* mempengaruhi sel B transisi akhir dan sel B matang, tetapi tidak berpengaruh pada sel B sumsum tulang yang belum matang atau sel B1 dalam peritoneum. *B Cell Activating Factor* juga dapat meningkatkan kelangsungan hidup plasmablas manusia dan sel B zona marginal tikus. Mekanisme yang terlibat melibatkan modulasi ekspresi molekul pro- dan anti-apoptosis. Sel B transisi manusia yang tidak responsif terhadap BAFF mungkin kekurangan molekul pro-survival yang mengompromikan kelangsungan hidup mereka.⁽²²⁾

Setelah stimulasi Ag, sel B naif dapat mengalami rekombinasi pergantian kelas (CSR) untuk menghasilkan IgG, IgA, atau IgE. CSR dipicu oleh sinyal melalui CD40 dan sitokin tertentu, seperti BAFF dan APRIL. BAFF juga dapat memicu sekresi IL-10, yang berperan dalam pergantian isotype Ig. DC dapat meningkatkan CSR pada sel B manusia dengan memproduksi BAFF. Tikus yang menghasilkan BAFF berlebihan memiliki peningkatan sel B dan kadar Ig yang

tinggi, sedangkan tikus defisiensi BAFF mengalami pengurangan sel B dan hipogamaglobulinemia. BAFF berperan dalam meningkatkan kelangsungan hidup sel B yang mengeluarkan Ig dan mengaktifkan CSR.⁽²²⁾

Selain fungsi stimulasi sel B, BAFF juga memiliki fungsi tambahan sebagai ko-stimulator aktivasi sel T. Ketika sel T manusia atau tikus distimulasi dengan anti-CD3 mAb, proliferasi dan sekresi sitokin meningkat secara signifikan dengan adanya BAFF eksoogenus. Respon sel T tersebut setara dengan respon yang diinduksi oleh anti-CD3 plus anti-CD28 mAb, menunjukkan kekuatan sinyal kombinasi yang disampaikan oleh BAFF dan Ag. *B Cell Activating Factor* dapat meningkatkan respons sel T CD4+ dan CD8+, serta sel T naif dan sel efektor. Efek BAFF pada sel T konsisten dengan akumulasi sel T aktif pada tikus BAFF Tg. Dengan demikian, BAFF dapat meningkatkan respons tidak hanya pada sel B, tetapi juga pada sel T.⁽²²⁾

Hubungan BAFF Dan Proteinuria

Sindrom nefrotik adalah penyakit ginjal yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas penghalang filtrasi glomerulus dan secara klinis ditandai dengan proteinuria, hipoalbuminemia, edema, dan hiperlipidemia. Proteinuria adalah kondisi di mana protein-protein yang seharusnya tidak keluar dari ginjal masuk ke dalam urin. Penyebab dari SN idiopatik (tidak diketahui penyebabnya) masih belum diketahui dengan pasti. Namun, bukti menunjukkan bahwa podosit, struktur khusus dalam glomerulus ginjal, merupakan target dari mekanisme imun yang mendasari yang menyebabkan disfungsi podosit. Mekanisme imun yang diusulkan melibatkan baik limfosit T maupun B dalam perjalanan penyakit ini. Misalnya, limfosit T dapat menghasilkan sitokin yang mempengaruhi glomerulus dan menyebabkan peningkatan permeabilitas, serta produksi faktor-faktor

sirkulasi yang mengubah struktur dan fungsi podosit, yang pada akhirnya mengakibatkan proteinuria. Di sisi lain, keterlibatan sel B juga disarankan berdasarkan pemulihan yang terjadi setelah pengobatan dengan terapi yang menghilangkan sel B, seperti rituximab.⁽²³⁾

Salah satu faktor yang penting dalam kelangsungan hidup dan aktivasi sel B adalah faktor nekrosis tumor keluarga TNF (tumor necrosis factor family) yang disebut B-cell activating factor (BAFF). *B Cell Activating Factor* berinteraksi dengan tiga reseptor pada sel B: Transmembrane activator and CAML interactor (TACI), protein maturation of B cells (BCMA), dan BAFF-receptor atau BR-3 (BAFF-R). Reseptor-reseptor ini terbatas pada limfosit B dan T. BAFF dan reseptornya telah dijelaskan sebagai mediator respons dalam penyakit berbasis imun, seperti lupus eritematosus sistemik (systemic lupus erythematosus, SLE) dan SLE pada anak-anak. Dalam konteks SN, BAFF dan reseptornya dapat mempengaruhi kelangsungan hidup dan aktivasi sel B, yang pada gilirannya dapat berkontribusi pada disfungsi podosit dan proteinuria yang terjadi dalam SN idiopatik.⁽⁴⁾

Mekanisme persis bagaimana BAFF menyebabkan proteinuria dalam SN masih belum diketahui dengan jelas dan membutuhkan penelitian lebih lanjut. Namun, pemahaman terhadap peran BAFF dalam pengembangan dan perkembangan penyakit ginjal, termasuk SN idiopatik, menjadi area penelitian yang penting dalam upaya untuk mengembangkan strategi terapi yang lebih efektif. ⁽⁵⁾ Dalam sebuah penelitian lain menunjukkan bahwa sel B yang telah diaktifasi dapat mempengaruhi perkembangan proteinuria melalui mekanisme yang tidak melibatkan antibodi. Beberapa penelitian telah melaporkan peningkatan jumlah CD23 serum, yang merupakan penanda aktivasi sel B, pada pasien dengan SNSS pada anak-anak. Selain itu, tingkat BAFF dan IL-21,

yang dapat memicu aktivasi sel B, juga dilaporkan meningkat pada pasien dewasa dengan penyakit perubahan minimal (minimal change disease, MCD). Dalam model tikus percobaan, terlihat bahwa sel B yang menghasilkan IL-4 dan diaktifasi di dalam glomerulus ginjal dapat menyebabkan kerusakan pada podosit, yang merupakan komponen penting dalam filtrasi ginjal, dan akhirnya menyebabkan proteinuria.⁽²²⁾

Selain itu, telah diidentifikasi adanya alel risiko spesifik dalam wilayah HLA pada anak-anak dengan SNSS. Wilayah HLA ini berperan penting dalam presentasi antigen kepada sel T. Dalam penelitian ini, tingkat plasmablast (sejenis sel B yang telah mengalami diferensiasi menjadi sel plasma yang aktif secara imunologis) selama kekambuhan penyakit berkorelasi dengan penurunan kadar albumin dan peningkatan kadar proteinuria. Tingkat plasmablast juga terkait secara signifikan dengan peningkatan kadar IgM dan penurunan kadar IgG. Penelitian lain menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit perubahan minimal yang memiliki proteinuria dalam rentang nefrotik juga memiliki peningkatan produksi IL-21, IL-6, dan faktor pengaktif sel B (BAFF). Hal ini menarik karena peningkatan populasi plasmablast tersebut mungkin disebabkan oleh peningkatan produksi BAFF. Temuan ini memberikan bukti tambahan untuk penggunaan terapi yang menargetkan BAFF dalam pengobatan SN. Namun, perlu diingat bahwa penelitian mengenai peran BAFF dalam patogenesis proteinuria pada SN masih dalam tahap penelitian dan pemahaman kita tentang mekanisme ini masih terbatas. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami secara mendalam bagaimana BAFF dan aktivasi sel B berperan dalam pengembangan proteinuria pada penyakit ginjal ini.⁽⁴⁾

KESIMPULAN

Patogenesis dari sindrom nefrotik idiopatik (SN Idiopatik) masih belum sepenuhnya dipahami, namun diyakini bahwa mekanisme kekebalan yang mendasar menyebabkan disfungsi podosit, sel-sel khusus yang membantu menyaring sisa metabolisme dan cairan berlebih dari darah di ginjal. Disregulasi sel B diduga menjadi patogenesis munculnya SN. Sel B, melalui sitokin yang diproduksi, sel B akan menimbulkan podositopati, menyebabkan kerusakan dan hilangnya integritas struktural sawar filtrasi. Injuri dan hilangnya podosit akan berakibat pada proteinuria yang signifikan dan glomerulosklerosis progresif. B-cell activating factor (BAFF) sebagai sitokin esensial, berperan pada maturasi, aktivasi, dan survival limfosit B. kondisi proteinuria yang tidak mengalami remisi atau kembali muncul meski dengan pemberian terapi kortikosteroid standar menandakan adanya suatu SN yang refrakter. Diketahui bahwa proteinuria yang menetap menjadi faktor risiko terjadinya penyakit ginjal kronis pada pasien dengan SN. Peningkatan BAFF meningkatkan risiko penurunan fungsi ginjal dalam 5 tahun kedepan. Terapi yang menargetkan BAFF dapat menjadi terapi potensial untuk SN.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vallepula N, Velpula S, Kumar Dasari B, Kumar Thimmaraju M, Babu Gummadi S, Yelugam N, et al. Causes and Pathophysiology of Nephrotic Syndrome in Childhood. *Ren Dis.* 2020;1-13.
2. Trihono PP, Alatas H, Tambunan T, and Pardede SO. Tatalaksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. *Ikatan Dokter Anak Indonesia.* 2012. 349-352 p.
3. Hahn D, Samuel SM, Willis NS, Craig JC, and Hodson EM. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(8).
4. Colucci M, Oniszczuk J, Vivarelli M, and Audard V. B-Cell dysregulation in idiopathic nephrotic syndrome: What we know and what we need to discover. *Front Immunol.* 2022;13:47.
5. Forero-Delgado J, Ochoa V, Restrepo JM, Torres-Canchala L, Nieto-Aristizábal I, Ruiz-

- Ordoñez I, et al. B-cell activating factor (BAFF) and its receptors' expression in pediatric nephrotic syndrome is associated with worse prognosis. *PLoS One*. 2022;17(11 November):1–13.
- Jethwani P, and Krishnan N. Pathogenesis and Treatment of Refractory Oedema in Nephrotic Syndrome. *EMJ Urol*. 2021;(August):107–17.
 - Miner JH. Organogenesis of the kidney glomerulus. *Organogenesis*. 2011;7(2):75–82.
 - Wang C shi, and Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):73–85.
 - Pardede SO. Infeksi pada Ginjal dan Saluran Kemih Anak: Manifestasi Klinis dan Tata Laksana. *Sari Pediatr*. 2018;19(6):364.
 - Colucci M, Carsetti R, Rosado MM, Cascioli S, Bruschi M, Candiano G, et al. Atypical IgM on T cells predict relapse and steroid dependence in idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2019;96(4):971–82.
 - Colucci M, Corpetti G, Emma F, and Vivarelli M. Immunology of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:573–84.
 - Althuwaiqeb SA, and Bordoni B. Histology, B Cell Lymphocyte. *StatPearls*. 2021;
 - Chapman J, and Zhang Y. Histology , Hematopoiesis Histochemistry and Cytochemistry. 2023;23–6.
 - Colucci M, Carsetti R, Rosado MM, Cascioli S, Bruschi M, Candiano G, et al. Atypical IgM on T cells predict relapse and steroid dependence in idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2019;96(4):971–82.
 - Hoffman W, Lakkis FG, and Chalasani G. B cells, antibodies, and more. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):137–54.
 - Eddy AA, and Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362(9384):629–39.
 - Davin JC. The glomerular permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(2):207–15.
 - Hackl A, Zed SEDA, Diefenhardt P, Binz-Lotter J, Ehren R, and Weber LT. The role of the immune system in idiopathic nephrotic syndrome. *Mol Cell Pediatr*. 2021;8(1):1–11.
 - Benz K, Dötsch J, Rascher W, and Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:794–7.
 - Althuwaiqeb SA, and Bordoni B. Histology, B Cell Lymphocyte. In: *StatPearls (Internet)*. StatPearls Publishing; 2022.
 - Moisini I, and Davidson A. BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2009 Nov;158(2):155–63.
 - Tangye SG, Bryant VL, Cuss AK, and Good KL. BAFF, APRIL and human B cell disorders. *Semin Immunol*. 2006 Oct;18(5):305–17.
 - Ahmadian E, Rahbar Saadat Y, Dalir Abdolahinia E, Bastami M, Shoja MM, Zununi Vahed S, et al. The Role of Cytokines in Nephrotic Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2022;2022.

Tinjauan Pustaka

Diagnosis dan Tatalaksana Hipertensi Krisis
Diagnosis and Management of Hypertensive Crisis

Nur Samsu¹

¹ Divisi Ginjal & Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Diterima 10 September 2023; direvisi 6 September 2023; publikasi 25 Oktober 2023

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Nur Samsu, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Email: nur_samsu.fk@ub.ac.id

ABSTRAK

Hipertensi krisis dibagi menjadi hipertensi darurat dan mendesak. Bagi sebagian besar dokter, perbedaan antara kedua jenis hipertensi krisis ini memberikan tantangan tersendiri, utamanya dalam hal terapi dan tindak lanjut. Ciri pembeda utama dari kedua jenis hipertensi krisis ini adalah adanya kerusakan organ target akut yang sedang berlangsung, bukan derajat tekanan darah (TD) nya. Hipertensi darurat merupakan keadaan darurat medis yang sebenarnya, yang umumnya memerlukan penurunan TD segera, di ruang perawatan intensif dan terapi obat antihipertensi intravena jangka pendek yang mudah dititrasi. Strategi umum tatalaksana berdasarkan pada hypertension mediated organ damage (HMOD) yang spesifik; onset terjadinya HMOD, khususnya yang sensitif waktu seperti stroke iskemik akut, infark miokard akut dengan elevasi ST; dan ketersediaan fasilitas dan sumber daya. Hipertensi mendesak adalah keadaan peningkatan TD yang berat atau bermakna tetapi tanpa kerusakan akut organ target. Hipertensi seperti ini tidak memerlukan penurunan TD secara cepat, dan dapat diterapi secara rawat jalan dengan obat oral yang sesuai.

Kata Kunci: hipertensi darurat, hipertensi urgensi, hypertension mediated organ damage.

ABSTRACT

Hypertensive crises are divided into emergency and urgent hypertension. For most doctors, the differences between these two types of hypertensive crisis present their own challenges, especially in terms of therapy and follow-up. The main distinguishing feature of these two types of hypertensive crisis is the presence of ongoing acute target organ damage, not the degree of blood pressure (BP). A hypertensive emergency is a true medical emergency, which generally requires immediate lowering of BP, in an intensive care unit and short-term, easily titrated intravenous antihypertensive drug therapy. Common management strategies are based on hypertension-specific organ damage (HMOD); the onset of HMOD, especially time-sensitive ones such as acute ischemic stroke, acute ST-elevation myocardial infarction; and availability of facilities and resources. A hypertensive emergency is a state of severe or significant increase in BP but without acute damage to target organs. This type of hypertension does not require rapid lowering of BP, and can be treated on an outpatient basis with appropriate oral medications.

Keywords: hypertensive emergency, hypertensive urgency, hypertension-mediated organ damage.

PENDAHULUAN

Secara tradisional, hipertensi krisis dibagi menjadi hipertensi darurat dan hipertensi urgensi atau mendesak. Keadaan hipertensi darurat adalah peningkatan tekanan darah (TD) yang sangat tinggi disertai dengan kerusakan organ target yang akut dan berkelanjutan.¹ Hipertensi darurat merupakan keadaan darurat medis yang sebenarnya, yang memerlukan penurunan TD segera. Sedangkan hipertensi urgensi adalah keadaan peningkatan TD yang bermakna tetapi tanpa kerusakan organ target secara akut. Hipertensi urgensi umumnya diakibatkan oleh ketidakpatuhan pasien terhadap terapi obat atau pasien tidak mendapatkan terapi secara memadai, dan sering datang ke unit gawat darurat (UGD) karena alasan lain.¹ Pasien seperti ini tidak memerlukan penurunan TD secara cepat, dan dapat diterapi secara rawat jalan dengan obat oral yang sesuai.² Bagi sebagian dokter, perbedaan antara kedua jenis krisis hipertensi ini memberikan tantangan tersendiri, utamanya dalam hal terapi dan tindak lanjut. Bab ini membahas presentasi klinis, evaluasi dan terapi yang tepat pada pasien dengan hipertensi krisis, dan pentingnya triase pada setiap pasien dengan peningkatan TD yang tinggi, untuk menentukan apakah sebagai hipertensi darurat sehingga perlu perawatan di rumah sakit atau hipertensi urgensi yang cukup secara rawat jalan.

DEFINISI

Hipertensi Darurat

Keadaan hipertensi darurat adalah peningkatan TD yang tinggi (TD sistolik [TDS] biasanya >180 mmHg dan/atau TD diastolik [TDD] >120 mmHg) dan seringkali tiba-tiba, yang berhubungan dengan disfungsi pada organ target, secara akut dan progresif. Keterlibatan organ ini dikenal sebagai kerusakan organ yang dimediasi hipertensi akut atau *acute hypertension mediated organ damage* (A-HMOD).^{1,2} Penyakit

ini dapat muncul sebagai kejadian serebrovaskular atau gangguan fungsi serebral akut, sindrom koroner akut (SKA), edema paru akut kardiogenik, atau disfungsi ginjal akut (Tabel 1)³ dengan prevalensi HMOD pada Gambar 1.^{4,5} Meskipun TD pada saat datang seringkali sangat tinggi, tetapi penentu keadaan darurat adalah status klinis pasien, bukan derajat peningkatan TD-nya. Sebagai contoh, TD 160/110 mmHg pada pasien dengan diseksi aorta akut atau wanita hamil trimester ketiga dengan eklampsia (meskipun TD hanya 145/95 mmHg) adalah keadaan hipertensi darurat yang sebenarnya.¹ Pasien dengan kondisi seperti ini hampir selalu harus dirawat di unit perawatan intensif dengan terapi obat antihipertensi parenteral.⁶

Hipertensi Urgensi atau Mendesak

Hipertensi urgensi adalah keadaan hipertensi dengan TDS >180 mmHg atau TDD >115 mmHg tanpa disertai disfungsi pada organ target secara akut.^{1,2} Pasien dengan hipertensi urgensi dapat disertai dengan tanda-tanda kerusakan organ target yang sifatnya kronik, seperti retinopati hipertensi derajat II, hipertrofi ventrikel kiri, atau penyakit ginjal kronis (PGK) dengan proteinuria yang stabil. Tidak adanya kerusakan secara akut atau perburukan yang progresif pada organ target inilah yang membedakannya dengan hipertensi darurat. Meskipun TD-nya tinggi, keadaan hipertensi urgensi mempunyai risiko yang rendah untuk terkena kejadian kardiovaskular selama beberapa bulan ke depan.¹

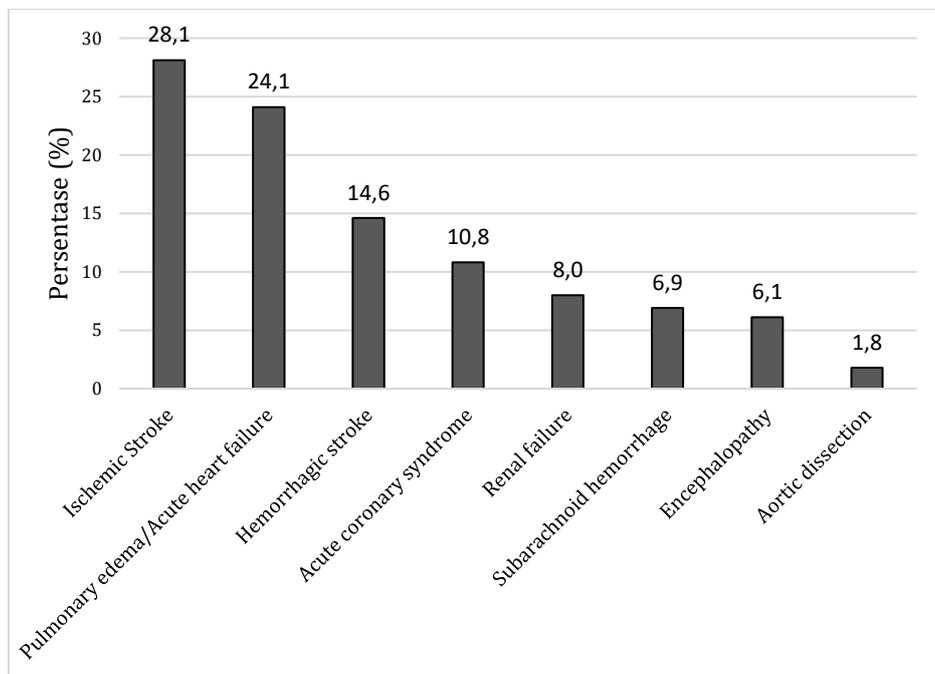
Berdasarkan banyak data telah terbukti bahwa menurunkan TD secara cepat pada pasien dengan peningkatan TD yang tinggi tetapi tanpa gejala, menempatkan pasien pada risiko yang tinggi untuk terjadinya stroke dan infark miokard. Bahkan dengan obat antihipertensi oral, dapat menyebabkan efek kumulatif, termasuk hipotensi, yang kadang-kadang terjadi setelah pasien keluar dari UGD.⁷ Oleh karena itu,

harus dihindari pemberian obat apapun yang dapat menurunkan TD secara drastis. Yang menjadi masalah, penggunaan istilah “urgensi” (sebagai hipertensi krisis) telah menyebabkan beberapa dokter memperlakukan pasien di UGD secara berlebihan dengan terapi obat antihipertensi secara parenteral, dengan tujuan untuk menor-

malkan TD secara cepat. Atas dasar itu, telah diusulkan untuk memperbarui klasifikasi tradisional “hipertensi urgensi”, menjadi “peningkatan TD tinggi tanpa kerusakan organ target yang berkelanjutan,”¹ atau “peningkatan TD asimtomatik”⁸ atau “hipertensi tidak terkontrol berat”.³

Tabel 1. Situasi klinis yang biasanya merupakan keadaan hipertensi darurat.³

| | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Ensefalopati hipertensi |
| 2. | Hipertensi maligna |
| 3. | Perdarahan intrakranial (intracerebral atau subarachnoid) |
| 4. | Infark serebral aterotrombotik |
| 5. | Sindrom koroner akut (angina tidak stabil/infark miokard) |
| 6. | Gagal ventrikel kiri akut dengan edema paru |
| 7. | Diseksi aorta akut |
| 8. | Insufisiensi ginjal akut (misalnya vaskulitis sistemik), termasuk krisis skleroderma |
| 9. | Eklampsia |
| 10. | Diseksi aorta akut |
| 11. | Trauma kepala |
| 12. | Situasi yang jarang: |
| 13. | Krisis feokromositoma |
| 14. | Interaksi tyramine dengan penghambat monoamine oksidase (MAO) |
| 15. | Overdosis obat simpatomimetik (misalnya amfetamin atau fenilpropanolamin) |
| 16. | Hipertensi yang meningkat kembali setelah penghentian obat antihipertensi secara tiba-tiba (misalnya klonidin atau β -blocker). |
| 17. | Hipertensi maligna atau akselerasi adalah sindrom yang ditandai dengan peningkatan TD disertai ensefalopati atau nefropati atau edema papil atau perdarahan/eksudat retina akut dan/atau anemia hemolitik mikroangiopati. |



Gambar 1. Prevalensi kerusakan organ yang dimediasi oleh hipertensi, rawat inap, dan kematian di rumah sakit pasien hipertensi darurat.⁵

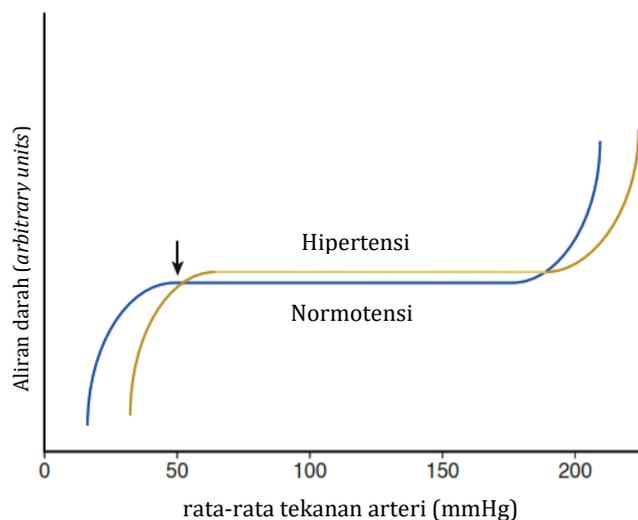
ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Kedaruratan hipertensi dapat berkembang secara *de novo* atau sebagai komplikasi dari hipertensi esensial atau sekunder yang mendasarinya. Penyakit parenkim ginjal menyumbang hingga 80% dari semua penyebab sekunder dari hipertensi darurat.⁹ Faktor-faktor yang menyebabkan peningkatan TD yang berat dan cepat pada pasien dengan hipertensi darurat masih kurang dipahami.⁸ Namun, berdasar kecepatan timbulnya penyakit ini menunjukkan adanya faktor pemicu yang berhubungan dengan hipertensi yang sudah ada sebelumnya.

Kondisi yang dianggap bertanggung jawab terhadap inisiasi dan kelangsungan keadaan hipertensi darurat adalah terjadinya pelepasan zat vasokonstriktor humoral dari dinding vaskular yang mengalami tekanan (*stressed vessel*). Adanya mekanisme autoregulasi menyebabkan peningkatan TD yang ringan hingga sedang tidak mempengaruhi perfusi organ target (Gambar 2).¹ Namun, peningkatan TD yang

berat di atas ambang autoregulasi menyebabkan terjadinya transmisi tekanan ke vaskular kecil distal, sehingga menyebabkan cedera endotel. Selanjutnya, disfungsi endotel ini menyebabkan peningkatan permeabilitas dinding vaskular, proliferasi sel, dan aktivasi kaskade koagulasi dan trombosit, yang pada akhirnya mengakibatkan nekrosis fibrinoid pada vaskular kecil, pelepasan zat vasokonstriktor, dan iskemia jaringan.

Kerusakan vaskular awal menyebabkan lingkaran setan yang mengakibatkan cedera vaskular lebih lanjut, iskemia jaringan, dan pelepasan lebih banyak zat vasokonstriktor. Iskemia ginjal menyebabkan aktivasi sistem renin-angiotensin yang memainkan peran sentral dalam inisiasi dan kelangsungan cedera vaskular yang merupakan karakteristik hipertensi darurat. Selain aktivasi sistem renin-angiotensin, vasopresin, endotelin, dan katekolamin diduga memainkan peran penting dalam patogenesis keadaan darurat hipertensi.^{1, 8}



Gambar 2. Hubungan tekanan darah dan aliran darah pada kondisi normal dan hipertensi kronis. Perhatikan bahwa setiap bed vaskular mempunyai tekanan perfusi normal yang berbeda-beda. Hal ini menjelaskan mengapa pasien dengan hipertensi kronis masih dapat mempertahankan perfusi yang wajar pada TD yang sangat tinggi (dibandingkan dengan individu tanpa hipertensi); menurunkan TD ke normal (panah kecil ke bawah) pada penderita hipertensi kronis menyebabkan hipoperfusi.¹

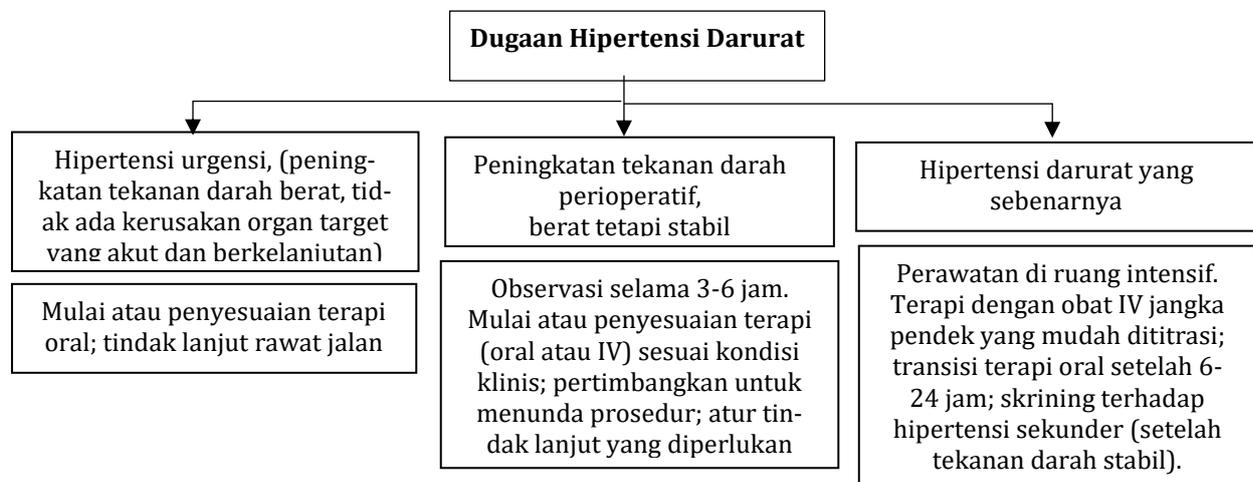
EVALUASI PADA PASIEN DENGAN HIPERTENSI KRISIS

Sangat penting untuk melakukan triase dini, yaitu upaya secara dini untuk membedakan hipertensi darurat versus hipertensi urgensi, untuk memastikan pemberian terapi yang paling tepat untuk setiap pasien. Triase dini juga penting untuk alokasi sumber daya hanya pada pasien yang memang benar-benar membutuhkan perawatan akut dan pemantauan ketat (Gambar 3).¹³ Evaluasi pasien harus mencakup anamnesis yang ditargetkan, pemeriksaan fisik terfokus, dan pemeriksaan laboratorium terbatas untuk membedakan kedua kondisi tersebut. Tujuan utama dari evaluasi awal ini adalah untuk menilai apakah kerusakan organ target bersifat akut dan progresif.¹

- Anamnesis yang terfokus, terutama mengenai sakit kepala, kejang, perubahan status mental, nyeri dada, sesak napas, perubahan buang air kecil, dan timbulnya edema. Juga riwayat pemakaian obat antihipertensi dan obat-obat lain serta riwayat kendali TD-nya.^{1,2}
- Penilaian fisik harus dimulai dengan pengukuran TD pada kedua lengan, menggunakan *sphygmomanometer* yang standar, dengan ukuran manset yang tepat. Hal ini karena pengukuran TD otomatis banyak yang tidak akurat pada

derajat TD yang sangat tinggi.¹ Pemeriksaan funduskopi secara hati-hati untuk mencari perdarahan, eksudat, dan/atau papiledema. Pemeriksaan kardiovaskular yang cermat meliputi denyut radial, femoral, dan karotis. Adanya defisit nadi meningkatkan kecurigaan terhadap diseksi aorta. Harus dilakukan pemeriksaan neurologis menyeluruh, termasuk status mental.²

- Evaluasi laboratorium harus mencakup hitung darah lengkap, termasuk apusan darah tepi, untuk mencari schistosit (mengindikasikan anemia hemolitik mikroangiopati), profil metabolik (ureum dan kreatinin serum), elektrolit serum, dan urinalisis (proteinuria, eritrosit dan silinder eritrosit).^{2, 11}
- Pasien dengan gejala nyeri dada atau dispnea, harus dilakukan elektrokardiogram, rontgen dada, troponin, dan peptida natriuretik.^{1,2}
- Pasien dengan kecurigaan sindroma aortic akut harus dilakukan pemeriksaan CT angiografi thorak dan abdomen.^{1,2}
- Pasien dengan perubahan status mental akut atau tanda dan gejala neurologis akut yang menunjukkan ensefalopati serebral, iskemia, atau perdarahan, harus dilakukan CT scan kepala.¹ Jika penyebab perubahan status mental tidak jelas mungkin diperlukan MRI.²



Gambar 3. Evaluasi terhadap dugaan hipertensi darurat.¹

PEDOMAN UMUM TERAPI

Target awal dari terapi anti-hipertensi bukanlah untuk menormalkan TD secara cepat, namun untuk mencegah kerusakan pada organ target dengan menurunkan tekanan arteri rata-rata secara bertahap, sekaligus meminimalkan risiko terjadinya hipoperfusi.¹ Keputusan terapeutik harus didasarkan pada adanya penyakit akut, kerusakan organ target yang berkelanjutan dan tidak pada derajat TD. Prioritas pertama adalah mendiagnosis setiap pasien yang datang dengan TD sangat tinggi seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.¹ Adapun strategi umum tatalaksana berdasarkan pada 3 faktor: (1) HMOD yang spesifik, (2) onset terjadinya HMOD, khususnya jika HMOD sensitif waktu (misalnya, stroke iskemik akut, infark miokard dengan elevasi ST, dan (3) ketersediaan fasilitas dan sumber daya.¹²

TERAPI HIPERTENSI DARURAT

Setelah terdiagnosis, harus dilakukan terapi segera dan evaluasi penyebab setelah kondisi pasien lebih stabil.¹ Dengan menurunkan TD secara bertahap memungkinkan autoregulasi yang normal dibangun kembali, terutama pada *bed* vaskular yang penting. Pada sebagian besar pasien dengan hipertensi darurat, kurva aliran TD bergeser seiring waktu, ke atas dan ke kanan. Menurunkan TD secara tiba-tiba, atau ke tingkat yang dianggap “normal” (misalnya panah ke bawah pada Gambar 2),

akan menyebabkan pasien mengalami penurunan perfusi vaskular secara akut dan dapat menyebabkan iskemia (pada otak, miokard, ginjal, atau yang lainnya).¹

Direkomendasikan terapi secara parenteral karena dapat dikontrol secara tepat. Rekomendasi penurunan TD arteri rata-rata atau *mean arterial pressure* (MAP) tidak lebih dari 25% dalam 2 jam pertama, lalu diturunkan secara perlahan hingga mencapai 160/100 mm Hg selama 2 hingga 6 jam berikutnya. Jika tingkat TD ini dapat ditoleransi dengan baik dan pasien stabil secara klinis, dapat dilakukan penurunan bertahap dalam 24 hingga 48 jam ke depan.¹³ Pengecualian terhadap target ini adalah pada diseksi aorta akut (target TDS <120 mm Hg selama 20 menit), dan stroke pada fase akut (umumnya tidak direkomendasikan untuk menurunkan TD).² Beberapa obat yang sering digunakan dalam penatalaksanaan hipertensi darurat tercantum pada Tabel 2. Setelah TD diturunkan secara aman dalam jangka waktu yang cukup untuk memungkinkan pemulihan autoregulasi yang normal (biasanya 12-24 jam), obat oral dapat dimulai seiring dengan dosis obat parenteral yang dikurangi, sehingga menghindari *rebound* hipertensi.¹ Sebagai catatan, karena lebih tingginya prevalensi hipertensi sekunder pada pasien dengan hipertensi darurat, maka perlu dipertimbangkan skrining terhadap *pheochromocytoma*, hipertensi renovaskular, *sleep apnea*, dan hiperaldosteronisme.^{1,2}

Tabel 2. Beberapa obat parenteral untuk Pengobatan Hipertensi darurat^{1, 2, 12}

| Obat-obatan | Dosis umum | Onset kerja | Durasi kerja | Efek samping | Perhatian khusus |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nitroprusside* | 0,25 – 8 µg/kg/menit | Segera (detik) | 3–5 menit | Mual, muntah, spasme otot | Toksisitas tiosianat atau sianida terutama pada pasien dengan azotemia |
| Nitroglycerin* | 5–100 µg/menit | 2–5 menit | 5–10 menit | Sakit kepala, mual, muntah, takikardi, toleransi pada penggunaan berkepanjangan, methemoglobinemia | Efek sulit diprediksi; Obat menempel pada peralatan IV |
| Nicardipine* | 5 – 15 mg/jam | 5-10 menit | 1-4 jam | Takikardia, sakit kepala, kemerahan, flebitis lokal | Hindari pada gagal jantung akut |
| Diltiazem* | 5-15 µg/kg/menit | 3–6 menit | 3-4 jam | Bradikardia, hipotensi, sakit kepala; konstipasi; blok atrioventrikular | Kontraindikasi pada gagal jantung akut, blok sino-atrial, blok atrioventrikular derajat 2 atau 3; kehamilan |
| Labetalol | 20 – 80 mg setiap 10 – 15 menit atau 0,5 – 2 mg/menit | 5 menit | 3–6 jam | Mual, muntah, bronkospasme, bradikardia, blok jantung, hipotensi ortostatik | Kontraindikasi pada blok jantung, asma, kehamilan; hindari pada gagal jantung akut |
| Esmolol hydrochloride | 250–500 µg/kg/ menit bolus IV, lalu 50–100 µg/kg/menit selama 4 menit | 1–2 menit | 10–20 menit | Hipotensi, mual, asma, blok jantung derajat satu, gagal jantung | Asma; hindari pada hipertensi terkait kokain |
| Fenoldopam mesylate | 0,1–0,3 mg/kg/menit | <5 menit | 30 menit | Refleks takikardia, mual, muntah, muka memerah, peningkatan tekanan intraokular. | Hati-hati pada glaukoma |
| Hydralazine | 10–20 mg | 10–20 menit | 3–8 jam | Peningkatan <i>cardiac output</i> dan nadi, sakit kepala, angina pektoris | Kontraindikasi pada penyakit jantung koroner, diseksi aorta |
| Enalaprilat | 1,25 mg, lalu 2,5–10 mg setiap 30–60 menit | 10 menit | 2–6 jam | Hipotensi akut tidak mudah reversibel, gagal ginjal | Kontraindikasi pada stenosis arteri renal bilateral, kehamilan |

*tersedia di Indonesia

TERAPI HIPERTENSI DARURAT SPESIFIK

Terdapat beragam kelainan atau penyakit yang menyertai hipertensi krisis, yang dapat menjadi dasar dalam memilih obat tertentu yang paling sesuai. Obat untuk suatu keadaan hipertensi darurat tertentu

mungkin dikontraindikasikan untuk keadaan hipertensi darurat lainnya. Pendekatan terapeutik yang direkomendasikan untuk kondisi hipertensi darurat spesifik dirangkum dalam Tabel 3.^{1,2}

Tabel 3. Obat Pilihan Untuk Hipertensi Darurat Spesifik^{1, 2, 12}

| Kondisi Darurat | Obat Pilihan* | Keterangan |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ensefalopati hipertensi Diseksi aorta | Nicardipine, diltiazem, nitroprusside Labetalol, atau kombinasi nicardipine atau nitroprusside dengan β -blocker (metoprolol atau esmolol) | Hindari methyldopa dan diazoxide. Titrasi TD ke tingkat serendah mungkin. |
| Stroke iskemik | nicardipine, labetalol, nitroglycerine, nitroprusside dan diltiazem | Hindari hydralazine, diazoxide. jika TDS > 220 mmHg atau TDD >120 mmHg dan bukan kandidat terapi trombolitik |
| Perdarahan Intrakranial | Nicardipine, labetalol, diltiazem, nitroglycerine, nitroprusside dan nimodipine. | Manfaat dari penurunan tekanan darah secara akut, < 140 mmHg, masih kontroversi. |
| Gagal ventrikel kiri akut (edema paru akut kardiogenik) | Furosemide dan nitroprusside atau nitroglycerin. | Hindari nicardipine, diltiazem, labetalol, esmolol, diazoxide, hydralazine. |
| Sindroma koroner akut | Nitroglycerin, labetalol, esmolol, nicardipine | Hindari hydralazine, diazoxide, nitroprusside. |
| Hipertensi perioperatif | Nitroprusside, nitroglycerin, labetalol, esmolol, nicardipine | Nitrogliserin lebih dipilih pada penatalaksanaan hipertensi pasca <i>bypass</i> koroner. |
| Eklampsia dan pre-eklampsia berat | Hydralazine, labetalol, nicardipine, nifedipine <i>immediate release</i> dengan magnesium sulfat | Hindari diuretik, nitroprusside, penghambat ACE. |
| <i>Acute kidney injury</i> | Nicardipine, diltiazem, nitroglycerine. | Hindari β -blockers, nitroprusside |

*berdasarkan panduan di negara-negara Asia

Ensefalopati hipertensi

Membedakan ensefalopati hipertensi dengan komplikasi neurologis akut hipertensi lainnya, seperti infark serebral, perdarahan subarachnoidal, atau perdarahan intraserebral, tidak selalu mudah. Kriteria pasti untuk memastikan diagnosis ensefalopati hipertensi adalah terjadinya perbaikan yang segera kondisi pasien sebagai respons terhadap terapi antihipertensi. Beberapa pedoman tidak secara spesifik menentukan seberapa cepat untuk menurunkan TD. Namun, target penurunan TD yang umum adalah 20%-25% dari nilai awal.¹⁴ Obat pilihan pertama meliputi nicardipine, diltiazem, dan nitroprusside.¹² Nitroglycerine tidak direkomendasikan ka-

rena efek venodilatasi dan berpotensi meningkatkan tekanan intrakranial, yang dapat memperberat edema serebral.¹⁵

Diseksi Aorta Akut

Tujuan awal terapi medis pada pasien dengan diseksi aorta akut adalah untuk menurunkan TD dan *shear stress* pada aorta yang robek. Target TDS adalah <120 mmHg dalam waktu 20 menit.¹⁶ Selanjutnya, TD dan nadi diturunkan sesegera mungkin (TDS antara 100-120 mmHg, nadi < 60 kali/menit).¹² Terapi pilihan utama adalah β -blocker IV (esmolol atau labetalol). Sedangkan vasodilator (nitroprusside dan nicardipine IV) diberikan setelah pemberian β -blocker dan tidak boleh digunakan

secara tersendiri, karena meningkatkan aktivitas simpatis, memperburuk iskemia miokard, dan meningkatkan *shear stress* pada aorta.^{1, 12} Pilihan lain meliputi diltiazem (terutama jika ada kontraindikasi terhadap β -blocker), nitroglycerine dan nitropruside.¹² Sesegera mungkin untuk konsultasi bedah.¹

Sindroma Koroner Akut

Terapi ditujukan untuk menurunkan *preload* dan *afterload* ventrikel kiri sambil mempertahankan denyut jantung yang rendah untuk memberikan waktu pengisian diastolik yang memadai dan menurunkan kebutuhan oksigen miokard.² Terapi pilihan adalah nitrogliserin IV yang dititrasi naik dengan target TDS < 140 mmHg dan/atau β -blocker IV (esmolol atau labetalol), yang menurunkan curah jantung dan konsumsi oksigen miokardium, dan mengurangi refleksi takikardia yang diinduksi nitrogliserin.¹⁷ Hindari nitropruside karena efek pada distribusi aliran darah miokard yang buruk selama iskemia. Hindari TDD yang terlalu rendah (< 60 mmHg), selama fase iskemia akut, karena dapat menurunkan perfusi miokard.¹ Rekomendasi target TD saat keluar rumah sakit adalah <140/90 mmHg, sedangkan untuk usia < 65 tahun, target TDS 120–130 mmHg dan TDD 70–80 mmHg.¹⁸

Edema Paru Akut Kardiogenik

Terapi ditujukan untuk segera menurunkan *afterload*, memperbaiki fraksi ejeksi ventrikel kiri, dan mengatasi kongesti paru-paru. Terapi pilihan adalah diuretik IV (*furosemide*) dan vasodilator (*nitropruside* atau *nitrogliserin*) yang dititrasi naik hingga dosis tertinggi yang dapat ditoleransi.¹⁷ Hindari β -blocker, penyekat kalsium (*nicardipine* atau *diltiazem*) dan hidralazin, karena berpotensi memperburuk gejala gagal jantung. Target penurunan TD 20% - 25% dalam beberapa menit hingga 1 jam, kemudian secara bertahap menjadi 160/100 mmHg dalam 2 hingga 6 jam beri-

kutnya, dan akhirnya kembali normal secara hati-hati dalam 24 hingga 48 jam berikutnya.²

Stroke Iskemik

Peningkatan TD pada stroke iskemik merupakan respon kompensasi yang fisiologis, dengan tujuan untuk meningkatkan perfusi serebral ke jaringan otak iskemik. Sehingga menurunkan TD (terutama jika cepat atau agresif) dapat memperburuk iskemia dan memperluas penumbra iskemik.^{1, 19} Oleh karena itu, tidak direkomendasikan untuk menurunkan TD secara rutin. Jika pasien merupakan kandidat untuk terapi trombolitik, maka TD harus diturunkan hingga < 185/100 mmHg dan dipertahankan dalam 24 pertama setelah terapi trombolitik untuk mengurangi risiko perdarahan intrakranial. Berdasarkan pedoman stroke terbaru, pilihan utama terapi adalah nicardipine, labetalol, dan nitroglycerine IV. Pilihan lain adalah nitropruside dan diltiazem IV.¹² Jika pasien bukan kandidat terapi trombolitik, maka penurunan TD hanya direkomendasikan jika TDS > 220 mmHg atau TDD >120 mmHg, secara hati-hati sekitar 10% - 15%.²⁰

Stroke Hemoragik

Ada banyak perbedaan batasan TD untuk dimulainya terapi antihipertensi IV pada pasien dengan perdarahan intrakranial. Namun, sebagian besar pedoman merekomendasikan target TD tidak kurang dari 140 mmHg. Jika terbukti ada peningkatan tekanan intrakranial, maka *mean arterial pressure* (MAP) harus dipertahankan sekitar 130 mmHg. Pada pasien dengan gejala kurang dari 6 jam (hiperakut), disarankan untuk menurunkan TD hingga < 140 mmHg (tetapi tidak lebih rendah dari 110 mmHg) dan besarnya penurunan TD tidak boleh lebih dari 90 mmHg.²¹ Terapi pilihan utama adalah nicardipine IV. Pilihan lain meliputi labetalol, diltiazem nitroglycerine dan nitropruside IV.¹²

Acute Kidney Injury

Rekomendasi target penurunan TD adalah 20%-25% dalam 3 – 24 jam pertama. Secara umum tidak ada rekomendasi terhadap pilihan terapi antihipertensi yang spesifik.¹²

Eklampsia dan Pre-Eklampsia Berat

Tujuan terapi adalah tercapainya penurunan TD awal secara cepat, dengan target TDS 140 - 150 mmHg dan TDD 90 - 100 mmHg. Terapi pilihan adalah labetalol, hydralazine, nicardipine, atau nifedipine *immediate release* disertai dengan magnesium sulfat untuk pencegahan kejang. Detak jantung janin harus dipantau untuk menghindari bradikardia akibat penggunaan β -blocker.¹ Berdasarkan meta-analisis terbaru, nifedipine oral dipertimbangkan sebagai pilihan pertama, karena lebih baik dalam pengendalian TD dibandingkan dengan labetalol atau hydralazine IV dan tidak ada perbedaan efek samping baik pada ibu maupun janin, yang bermakna antara obat tersebut.²² Hindari penggunaan penghambat renin, ACE, ARB dan nitroprusside.¹

Hipertensi Perioperatif

Hipertensi darurat perioperatif umumnya terjadi pada pasien yang sebelumnya terdiagnosis hipertensi, akibat rangsangan adrenergik, nyeri, kecemasan, serta cairan intravaskuler. Jika tidak diterapi optimal, meningkatkan risiko perdarahan dan terjadinya HMOD baru. Disarankan untuk terapi intensif atau menunda operasi, jika TD cenderung meningkat lebih dari 180/110 mmHg.^{1,2} Terapi antihipertensi dapat nicardipine, nitroglycerine, atau esmolol.²

Hipertensi dengan Retinopati

Retinopati hipertensi sering ditemukan pada saat funduskopi dan merupakan prediktor penting morbiditas sistemik dan mortalitas akibat HMOD. Peningkatan kejadian retinopati berhubungan erat dengan lama dan derajat beratnya hipertensi yang tidak terkontrol. Terjadinya disfungsi mikrovaskuler dan gangguan autoregulasi serebral ditandai oleh adanya perdarahan *flame-shaped* dan bercak *cotton wool* (retinopati derajat III), dan edema papil (retinopati derajat IV). Bentuk lanjut dari retinopati hipertensi ini berhubungan dengan luaran pada otak, ginjal, dan kardiovaskular yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien hipertensi tanpa retinopati.²³ Oleh karena itu funduskopi merupakan alat yang penting untuk mengevaluasi pasien dengan peningkatan TD akut, sehingga tatalaksana pasien dengan hipertensi darurat menjadi lebih cepat dan dengan luaran yang lebih baik.²⁴

TERAPI HIPERTENSI URGENSI

Pasien dengan hipertensi urgensi umumnya sebelumnya telah terdiagnosis hipertensi, namun tidak patuh terhadap pengobatannya. Oleh karena itu, harus dilakukan peninjauan ulang terhadap profil pengobatan pasien dengan fokus pada obat antihipertensi, termasuk terapi alternatif, obat bebas, dan obat rekreasional (terutama kokain). Penghentian obat secara mendadak (misalnya klonidin) dapat menyebabkan hipertensi *rebound*. Begitu juga obat simpatomimetik seperti dekongestan, antikolinergik, amfetamin, atau kokain dapat meningkatkan TD secara akut.¹

Harus dilakukan pengukuran TD secara serial sebelum pemberian terapi obat oleh karena TD seringkali turun secara spontan, akibat dari efek jubah putih atau *white coat effect*.²⁵ Pada dasarnya, peningkatan TD yang tinggi, hanya membawa risiko penyakit kardiovaskular jangka pendek yang kecil. Disisi lain, terapi obat antihipertensi secara akut, terkadang mempu-

nyai risiko yang lebih besar. Kapsul nifedipin atau diazoksida intravena dapat menyebabkan hipotensi mendadak dan tidak dapat diprediksi, yang berpotensi menyebabkan stroke akut atau infark miokard.¹ Kebanyakan pasien cukup diberikan terapi obat secara oral dengan tujuan untuk menurunkan TD selama 24 hingga 48 jam kedepan. Pasien dapat rawat jalan dan harus ada tindak lanjut untuk evaluasi ulang dan penatalaksanaan kronis.¹

KESIMPULAN

Keadaan hipertensi darurat adalah peningkatan TD tinggi yang disertai dengan kerusakan organ target akut dan progresif. Kondisi ini, jika tidak diobati, mempunyai angka kematian yang sangat tinggi, sehingga harus segera mendapatkan terapi antihipertensi secara intravena jangka pendek, mudah dititrasi, dan dalam kondisi yang dipantau (misalnya diruang rawat intensif). Meskipun TD harus diturunkan dalam beberapa menit hingga jam, penurunan awal tekanan arteri rata-rata (MAP) tidak boleh lebih dari 20% hingga 25% dari TD awal, supaya tidak terjadi hipoperfusi organ vital. Setelah kondisi pasien stabil, pasien harus diperiksa lebih menyeluruh untuk mengetahui penyebab hipertensi. Harus diatur terkait edukasi dan tindak lanjut yang tepat untuk memastikan pengelolaan hipertensi yang berkelanjutan dan optimal serta pengelolaan faktor risiko kardiovaskular lainnya yang biasanya ada. Hipertensi urgensi adalah peningkatan TD yang tinggi, tetapi tanpa bukti kerusakan organ target akut yang progresif. Pasien seperti ini cukup dirawat sebagai pasien rawat jalan dengan setidaknya dua obat oral untuk mencapai kendali TD selama beberapa hari serta dilakukan tindak lanjut untuk tercapainya kendali TD sesuai target. Ciri pembeda utama dari keadaan hipertensi darurat yang sebenarnya dengan hipertensi urgensi adalah adanya kerusakan organ

target akut yang sedang berlangsung, bukan derajat peningkatan TD itu sendiri.

DAFTAR PUSTAKA

1. Elliott WJ, Rehman SU, Vidt DG. 2013. Hypertensive Emergencies and Urgencies. In: Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Black HR, Elliott WJ (eds), 2 ed, ElsevierSaunders, Philadelphia: 390-395.
2. Balahura AM, Moroi SL, Scafa-Udri A, et al. The Management of Hypertensive Emergencies—Is There a “Magical” Prescription for All? *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3138.
3. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Thomopoulos C, et al. Hypertension crisis. *Blood Press.* 2010; 19:328-336.
4. Balahura AM, Mihailescu AM, Weias EA, et al. Hypertensive Crises At the Emergency Room—Who Are the Patients? A Tertiary Center Experience. *J. Hypertens.* 2019, 37, e75.
5. Siddiqi TJ, Usman MS, Rashid AM, et al. Clinical Outcomes in Hypertensive Emergency. *J Am Heart Assoc.* 2023;12: e029355.
6. Miller J, McNaughton C, Joyce, et al. Hypertension Management in Emergency Departments. *Am. J. Hypertens.* 2020, 33, 927–934.
7. DeFelice A, Willard J, Lawrence J, et al. The risks associated with short-term placebo controlled antihypertensive clinical trials: a descriptive meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2008;22:659-668.
8. Cantone M, Lanza G, Puglisi V, et al. Hypertensive Crisis in Acute Cerebrovascular Diseases Presenting at the Emergency Department: A Narrative Review. *Brain Sci.* 2021, 11,70.
9. Börgel J, Springer S, Ghafoor J, et al. Unrecognized secondary causes of hypertension in patients with hypertensive urgency/emergency: prevalence and co-prevalence. *Clin Res Cardiol.* 2010; 99:499-506.
10. Vidt DG. Emergency room management of hypertensive urgencies and emergencies. *J Clin Hypertens.* 2001; 3:158-164.
11. Shavit L, Reinus C, Slotkl I. Severe renal failure and microangiopathic hemolysis induced by malignant hypertension—case series and review of literature. *Clin Nephrol.* 2010; 73:147-152.
12. Kotruchin P, Tangpaisarn T, Mitsungnern T, et al. Hypertensive emergencies in Asia: A brief review. *J Clin Hypertens.* 2022; 24:1226–1235.
13. Shantsila A, Shantsila E, Lip GY. Malignant hypertension: a rare problem or is it underdiagnosed? *Curr Vasc Pharmacol.* 2010; 8:775-779.
14. van den Born, BJH; Lip GYH, Brguljan-Hitij J et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergen-

- cies. Eur. Hear. J. Cardiovasc. Pharm. 2019, 5, 37–46.
15. Immink RV, Van Den Born BJH, Van Montfrans GA et al. Cerebral hemodynamics during treatment with sodium nitroprusside versus labetalol in malignant hypertension. *Hypertension* 2008, 52, 236–240.
 16. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: *Circulation*. 2010;121: e266-e369.
 17. Vaughan C, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet*. 2000; 356:411-417.
 18. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2018, 36, 1953–2041.
 19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019, 50, 344–418.
 20. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, et al. Part 11: adult stroke: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122: S818-S828.
 21. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur. Stroke J.* 2021, 6, XLVIII–LXXXIX.
 22. Awaludin A, Rahayu C, Daud NAA, et al. Antihypertensive Medications for Severe Hypertension in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare* 2022, 10, 325.

Laporan Kasus

Pasien COVID-19 dengan Kerusakan Hati Sedang dan Sindrom Gangguan Pernapasan Akut (ARDS)

COVID-19 Patient with Moderate Liver Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Dwi Pratika Anjarwati¹, Rifka Wangiana Yulia Putri², Damar Mashkhun Rizqi³

¹ Pelayanan Kesehatan Masyarakat Pongok – Bangka Belitung.

² Pelayanan Kesehatan Masyarakat Pejawaran – Banjarnegara.

³ Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Muhammadiyah Gombong – Kebumen.

Diterima 2 Juli 2023; direvisi 23 Juni 2023; publikasi 25 Oktober 2023

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Dwi Pratika Anjarwati, Pelayanan Kesehatan Masyarakat Pongok – Bangka Belitung

E-mail :

pratikanjarwati@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) masih berlangsung. Beberapa data menunjukkan bahwa penyakit ini menyerang berbagai organ, terutama pada kasus yang parah dan kritis. Kerusakan hati dan ARDS merupakan komplikasi yang sering terjadi pada pasien COVID-19. Tujuan penulisan makalah ini adalah untuk melaporkan dan mendiskusikan terapi pada kasus-kasus yang ditemukan oleh penulis sehingga diharapkan dapat bermanfaat secara klinis.

Ilustrasi kasus: Laki-laki 35 tahun dengan hasil swab nasofaring positif COVID-19 dengan kerusakan hati dan ARDS. Pasien mendapatkan protokol terapi standar pada saat perawatan di rumah sakit, plasma konvalesen 3 kolf dan terapi setelah perawatan di rumah sakit. Pasien telah membaik.

Diskusi: Menekan hiperaktivasi sitokin merupakan target utama dalam terapi COVID-19 agar tidak berkembang menjadi stadium yang lebih parah. Pemilihan favipiravir, colchicine, dexamethasone, UDCA, dan vitamin D adalah terapi yang menargetkan mekanisme ini.

Ringkasan: Pasien dengan gejala berat hingga kritis berisiko mengalami kondisi yang lebih buruk bahkan kematian. Mengatasi hiperaktivasi sitokin merupakan target utama terapi kasus COVID-19, sehingga pemilihan obat yang digunakan didasarkan pada mekanisme patogenesis tersebut. Selain itu, pemberian terapi suportif lainnya juga perlu diperhatikan untuk penatalaksanaan yang lebih optimal.

Kata Kunci: Covid-19, kerusakan hati, cedera hati, ARDS, peradangan, sitokin

ABSTRACT

Introduction: The 2019 coronavirus disease (COVID-19) is still ongoing. Some data shows this disease affects various organs, especially in severe and critical cases. Liver damage and ARDS are complications that often occur in COVID-19 patients. This paper aims to report and discuss therapy in cases found by the authors so that it is expected to be of clinical benefit.

Case illustration: 35-year-old male with positive nasopharyngeal swab results for COVID-19 with liver damage and ARDS. Patients received standard therapy protocols at the time of treatment at the hospital, convalescent plasma of 3 kolf, and therapy after treatment at the hospital. The patient has improved.

Discussion: Suppressing cytokine hyperactivation is the main target in COVID-19 therapy so that it does not develop into a more severe stage. Selection of favipiravir, colchicine, dexamethasone, UDCA, and vitamin D are therapies that target this mechanism.

Conclusion: Patients with severe to critical symptoms risk developing a worse condition and even death. Overcoming cytokine hyperactivation is the main target of COVID-19 case therapy, so the selection of drugs used is based on the mechanism of this pathogenesis. In addition, giving other supportive therapy also needs to be considered for more optimal management.

Keywords: Covid-19, liver damage, liver injury, ARDS, inflammation, cytokines

PENDAHULUAN

Tenyakit virus corona 2019 (COVID-19) masih belum berakhir. Beberapa data menunjukkan bahwa penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 berdampak pada kerusakan hati. ^(1,2) Mekanisme kerusakan hati pada kasus COVID-19 dapat disebabkan oleh beberapa hal, antara lain respon inflamasi sistemik, toksisitas obat, dan perkembangan penyakit hati sebelumnya. ⁽²⁻⁴⁾ Kerusakan hati dapat dilihat dari tes fungsi hati (LFT) *aspartat aminotransferase* (AST/SGOT) dan *alanin aminotransferase* (ALT/SGPT), *perbarui gamma glutamil-transferase* (GGT), dan peningkatan feritin. ⁽⁵⁻⁶⁾

Peningkatan enzim hati seperti SGOT dan SGPT, GGT, *Protein C-reaktif* (CRP), *Rasio Limfosit Neutrofil* (NLR) dan peningkatan kadar feritin serum lebih sering terjadi pada kasus COVID-19 dengan gejala yang parah. ^(4,6-8) Beberapa parameter laboratorium lain juga digunakan untuk menilai prognosis penyakit COVID-19, seperti parameter hematologi (limfopenia, neutrofilia, trombositopenia), parameter koagulasi (D-Dimer, *waktu protrombin/PT*, *waktu tromboplastin parsial aktif/APTT*). ⁽⁹⁾

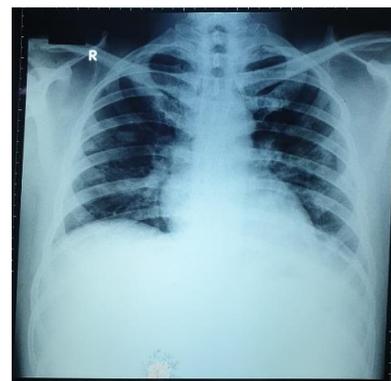
Pasien COVID-19 dengan gejala berat memiliki prognosis yang buruk dan angka kematian yang tinggi. Hal ini terkait dengan peningkatan mediator inflamasi yang dapat memicu badai sitokin yang dapat menyebabkan gejala fatal seperti sindrom gangguan pernapasan akut. (ARDS). ⁽¹⁰⁾

Penanganan pasien dalam kasus COVID-19 menjadi penting, karena hingga saat ini pengobatan yang efektif untuk infeksi SARS-CoV-2 belum ditemukan. Strategi utama dalam penanganan COVID-19 adalah pencegahan infeksi, deteksi dini kasus, isolasi, pemantauan dan perawatan suportif. ⁽¹¹⁾

Tujuan dari makalah ini adalah untuk melaporkan dan mendiskusikan penanganan kasus COVID-19 berat dengan kerusakan hati dan ARDS pada tahun 2021.

ILUSTRASI KASUS

Laki-laki berusia 35 tahun dengan keluhan demam tinggi, mual, muntah, diare dan sesak nafas sudah 4 hari. Pasien adalah tenaga kesehatan di rumah sakit rujukan COVID. Pasien memiliki faktor komorbid yaitu obesitas dan asma. Keadaan umum pasien tampak lemas, kesadaran kompos-mentis. Tanda vital pasien meliputi tekanan darah 127/85 mmHg, nadi 112x/menit, laju pernapasan 28x/menit, suhu 38,0^{HAI} Celcius, saturasi oksigen 90% udara ruangan. Pada pemeriksaan fisik, terdapat ronchi lembab kasar di kedua dasar paru tengah bawah, peningkatan bising usus dan nyeri perut di epigastrium. Pemeriksaan fisik lainnya dalam batas normal. Dari hasil pemeriksaan rontgen dada, ditemukan pneumonia pada kedua paru (Gambar 1).

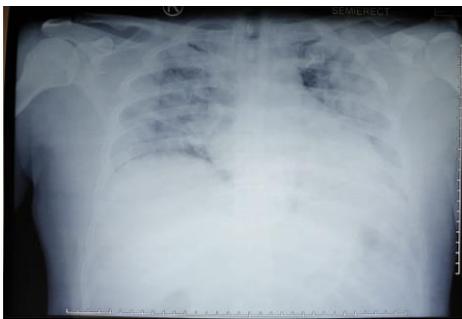


Gambar 1. Rontgen hari pertama. Terdapat gambaran pneumonia pada kedua paru

Pasien kemudian menjalani pemeriksaan swab PCR nasofaring dan hasilnya positif. Pasien didiagnosis dengan konfirmasi positif SARS-CoV-2 dengan ARDS. Hasil laboratorium menunjukkan limfosit 8%, NLR 10.8, SGOT 158 IU/L, dan SGPT 131 IU/L, GGT 382 IU/L, CRP kuantitatif 10.47mg/L, ferritin 1637.86 mcg/L, D-Dimer kuantitatif 690 μ g/L, PT 15,5 detik, dan APTT 35,5 detik. Pasien mendapatkan terapi *Kanula Hidung Aliran Tinggi* (HFNC) Flow 30 FiO₂ 90%, azithromycin 500mg/24jam per oral, favipiravir loading dose 1600mg/12 jam per oral pada hari pertama, dan 600mg/12 jam per oral pada hari ke 2-5, SP

Heparin 1250iu/jam (hari ke 8 s/d 14), enoxaparin 1x60 mg (hari ke 15 dan 16) N-acetylcysteine 200 mg/8 jam, injeksi vitamin C 1 g/8 jam, zinc 20 mg/12 jam, colchicine 0,5 mg/12 jam, injeksi dexamethasone 6 mg/24 jam, aspar-K 300 mg/8 jam, asam ursodeoksikolat (UDCA) 250 mg/8 jam, flukonazol 150 mg/24 jam.

Hari berikutnya penampilan radiologis pasien memburuk (Gambar 2). Kadar ferritin pasien juga meningkat menjadi 2152,79 mcg/L. Pasien kemudian direncanakan untuk terapi plasma pemu-lihan.



Gambar 2. Rontgen hari kedua. Terdapat infiltrat di semua sisi paru kanan dan kiri

Setelah mendapatkan terapi plasma konvalesen 3 kolf disertai dengan terapi suportif lainnya, pasien mengalami perbaikan kondisi klinis dan radiologis (gambar 3). Pasien dirawat selama 16 hari, 2 hari di ruang isolasi, 9 hari di ICU, 5 hari di ruang isolasi. Pasien kemudian menjalani perawatan lebih lanjut di rumah di bawah pengawasan dokter.



Gambar 3. Foto sinar-X pada hari ke-3 setelah transfusi plasma ketiga yang sembuh. Gambar infiltrat paru telah berkurang dibandingkan dengan rontgen sebelumnya

Pemeriksaan laboratorium vitamin D pasien adalah 25,4 ng/mL, sehingga pasien mendapat tambahan terapi vitamin D 2x5000 sampai target mencapai lebih dari 40ng/mL. Pasien juga menerima rivaroxaban 1x10mg selama 7 hari. Bila melanjutkan pengobatan di rumah, swab evaluasi pasien masih menunjukkan hasil positif, kemudian dilakukan swab evaluasi berkala setiap 3 hari sekali. Hingga evaluasi swab ke-7, swab PCR nasofaring pasien masih menunjukkan hasil positif. Pada swab evaluasi ke-8, hasil swab PCR nasofaring pasien negatif. Pasien menerima vaksin 3 bulan setelah hasil swab PCR nasofaring negatif. Setelah menyelesaikan tahap 2, pasien menjalani tes imunoserologi anti-SARS-CoV-2 kuantitatif dengan hasil reaktif >250 U/mL.

PEMBAHASAN

Pasien COVID-19 dengan gejala berat berisiko tinggi untuk memperburuk kondisi hingga kondisi kritis. Dalam kondisi kritis, pasien COVID-19 biasanya mengalami disfungsi organ, 67% mengalami ARDS, 29% mengalami disfungsi hati, 29% mengalami gagal ginjal akut. (AKI), 23% dengan *canceledera jantung*, dan 2% dengan pneumotoraks.⁽¹²⁾ Dalam hal ini, pasien mengalami kerusakan hati dan ARDS seperti yang ditunjukkan oleh hasil pemeriksaan.

Kerusakan hati dapat disebabkan oleh respon inflamasi sistemik dan toksisitas obat.⁽²⁻⁴⁾ Respon inflamasi sistemik biasanya berhubungan dengan sindrom pelepasan sitokin (CRS).⁽²⁾ SARS-Cov-2 menyebabkan peningkatan sekresi berbagai sitokin proinflamasi seperti makrofag dan neutrofil, dimana aktivasinya dapat menyebabkan pembentukan beberapa sitokin lain seperti IL-6, IL-1, IL-10, TNF- α , dan lainnya. IL-6 adalah sitokin paling dominan pada kasus COVID-19 dan dapat menyebabkan badai sitokin serta CRS.⁽¹³⁾ Dalam kasus COVID-19, CRS adalah penyebab utama kegagalan multiorgan dan ARDS.^(13,14)

Untuk mengobati CRS, penghambat sitokin seperti kortikosteroid (misalnya deksametason) dapat digunakan.⁽¹³⁾ Penggunaan kortikosteroid pada kasus COVID-19 masih banyak diperdebatkan.^(13,14) Di satu sisi, kortikosteroid digunakan sebagai immunosupresor untuk menekan CRS, di sisi lain kortikosteroid juga dianggap dapat menurunkan imunitas tubuh dan memperpanjang pembersihan virus.⁽¹³⁾ Kortikosteroid juga memiliki beberapa efek samping yang memerlukan kehati-hatian ekstrim dan tidak dianjurkan untuk kasus COVID-19 dengan gejala ringan atau penggunaan rutin.⁽¹⁵⁾ Penggunaan kortikosteroid dianjurkan pada pasien dengan gejala berat dan kritis dengan dosis rendah hingga sedang dan untuk penggunaan dalam jangka pendek (3-5 hari).^(13,15)

Deksametason merupakan salah satu jenis kortikosteroid yang sering digunakan pada pasien COVID-19. Deksametason dapat meningkatkan transkripsi gen sitokin antiinflamasi, menghambat transkripsi gen sitokin proinflamasi, dan mengurangi respons imun pada kasus pneumonia berat yang didapat dari komunitas.⁽¹⁶⁾ Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan deksametason dapat menurunkan angka kematian pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis invasif dan non-invasif.⁽¹⁷⁾ Dexamethasone merupakan obat yang murah dan bisa didapatkan dimana saja. Namun, perlu diingat bahwa deksametason bukanlah antivirus atau obat khusus untuk COVID-19. Penggunaan yang tidak tepat dapat menyebabkan penurunan imunitas pada orang yang mengkonsumsinya.⁽¹⁸⁾ Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan deksametason dapat menurunkan angka kematian pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis invasif dan non-invasif.⁽¹⁷⁾

Dexamethasone merupakan obat yang murah dan bisa didapatkan dimana saja. Namun, perlu diingat bahwa deksametason bukanlah antivirus atau obat

khusus untuk COVID-19. Penggunaan yang tidak tepat dapat menyebabkan penurunan imunitas pada orang yang mengkonsumsinya.⁽¹⁸⁾ Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa penggunaan deksametason dapat menurunkan angka kematian pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis invasif dan non-invasif.⁽¹⁷⁾

Dexamethasone merupakan obat yang murah dan bisa didapatkan dimana saja. Namun, perlu diingat bahwa deksametason bukanlah antivirus atau obat khusus untuk COVID-19. Penggunaan yang tidak tepat dapat menyebabkan penurunan imunitas pada orang yang mengkonsumsinya.⁽¹⁸⁾

Obat lain yang digunakan untuk menekan kadar sitokin adalah colchicine.⁽¹⁹⁾ Sebuah studi yang mengamati pasien dengan perawatan standar ditambah pemberian colchicine dan tidak menunjukkan bahwa dalam kasus pemberian colchicine terdapat penurunan angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak diberikan colchicine. Selain itu, colchicine tidak memiliki efek immunosupresif seperti deksametason.⁽²⁰⁾ Dosis yang digunakan adalah 0,5 – 1 mg per hari.^(19,20) Sementara itu, durasi penggunaan colchicine masih perlu penelitian lebih lanjut, namun sebagian besar penelitian merekomendasikan penggunaan colchicine selama 2-4 minggu.⁽²⁰⁾

Selain pemberian obat yang dapat menekan respon inflamasi sistemik, antivirus juga dapat diberikan untuk penanganan pasien COVID-19. Antivirus yang sering digunakan dan dievaluasi dalam penatalaksanaan pasien COVID-19 adalah favipiravir.⁽²¹⁾ Favipiravir bekerja dengan menghambat enzim RdRp virus COVID-19. Hal ini memudahkan favipiravir untuk masuk ke dalam RNA virus sehingga dapat mengganggu replikasi virus COVID-19.⁽²²⁾ Salah satu alasan favipiravir banyak digunakan dalam penanganan COVID-19 adalah kurangnya data yang menunjukkan bahwa favipiravir berpengaruh pada hati.⁽²³⁾

Obat yang sering digunakan dalam penanganan COVID-19 namun memiliki efek samping pada hati (hepatotoksik) adalah Azitromisin.⁽²⁴⁾ Obat ini digunakan jika ada kecurigaan adanya infeksi bakteri pada pasien COVID-19.⁽²⁵⁾ Kerusakan hati yang disebabkan oleh toksisitas azitromisin biasanya ringan, namun dapat menjadi persisten jika kelainan LFT masih ada dalam waktu 6 bulan.⁽²⁴⁾

Kerusakan hati pada kasus COVID-19 penting karena dapat mempengaruhi prognosis pasien. ⁽⁹⁾Tingkat pemantauan LFT, GGT, dan feritin dapat digunakan sebagai prediktor kerusakan hati.^(5,6) Peningkatan kadar feritin (hiperferritinemia) sering terjadi pada kasus COVID-19, terutama jika gejalanya berat dan terdapat kerusakan hati. ^(6,9) Namun, hubungan langsung antara feritin dan kasus COVID-19 masih kontroversial. Ini karena ferritin memainkan peran ganda selama infeksi SARS-CoV-2. Di satu sisi, ferritin berperan sebagai biomarker atau penanda peradangan, di sisi lain feritin berperan sebagai mediator inflamasi COVID-19, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memperjelas peran feritin dalam infeksi COVID-19.^(9,26)

Faktor komorbiditas seperti obesitas juga perlu diperhatikan dalam pemantauan kerusakan hati, karena obesitas berhubungan dengan penyakit perlemakan hati non-alkohol. (NAFLD). NAFLD meningkatkan hepatotoksitas obat-obatan tertentu seperti acetaminophen, sedangkan acetaminophen adalah salah satu obat yang sering digunakan pada pasien COVID-19. Peningkatan risiko hepatotoksitas dikaitkan dengan kelainan LFT.⁽²⁷⁾

Pasien COVID-19 dengan kelainan LFT dan kerusakan hati sering dikaitkan dengan perburukan gejala.⁽¹⁾ Sebagian besar pasien dengan kondisi ini berkembang menjadi kondisi kritis dan mengalami komplikasi seperti ARDS dan kegagalan multiorgan.

ARDS adalah komplikasi paling umum dalam kasus COVID-19. ARDS yang disebabkan oleh penyakit COVID-19 disebut KARTU. Evaluasi parenkim paru pada CARDS lebih mudah dilakukan dengan CT-Scan dibandingkan dengan rontgen dada. Namun, selama pandemi ini CT scan pasien COVID-19 sulit dilakukan (terutama pasien KARTU yang mayoritas berada di ICU) karena risiko penularan aerosol. Metode lain yang dapat digunakan untuk mengevaluasi parenkim paru pada CARDS adalah pemeriksaan USG (USG) dengan prinsip Point of Care Lung Ultrasound (TERTAWA).⁽¹²⁾

Manajemen terapeutik pasien sakit kritis memerlukan pendekatan intensif untuk mencegah komplikasi lain dan memberikan perawatan yang tepat. Diagnosis dan manajemen dini membantu mencegah perkembangan dan tingkat keparahan CARDS. Selain pemberian antiradang dan antivirus, pemberian antikoagulan juga penting untuk pasien COVID-19, terutama pada kondisi kritis.⁽¹²⁾ Pasien COVID-19 berisiko mengalami berbagai kejadian koagulopati, sehingga pengobatan antikoagulan lebih baik diberikan kepada pasien yang memiliki atau tidak memiliki faktor risiko dengan tetap berdasarkan pertimbangan dokter.^(25,28)

Pemberian vitamin D sebagai terapi tambahan juga dinilai dapat membantu daya tahan tubuh dalam mengatasi infeksi saluran pernapasan akut.⁽²⁹⁾ Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan peningkatan kematian pada kasus COVID-19.⁽³⁰⁾ Vitamin D diperkirakan berperan dalam proses imunomodulasi, meningkatkan imunitas bawaan dengan mengeluarkan peptida antivirus, dan meningkatkan pertahanan mukosa.⁽²⁹⁾ Dalam kasus COVID-19 dan orang yang berisiko terkena infeksi influenza, dianjurkan untuk mengonsumsi vitamin D3 10.000 IU/hari selama beberapa minggu untuk meningkatkan kadar 25(OH)D, kemudian dilanjutkan dengan 5000IU/hari. Target terapi adalah kadar

vitamin 25(OH)D 40-60 ng/mL. Namun, dalam praktik klinis, defisiensi vitamin D sulit dideteksi karena mahal biaya pemeriksaan.⁽³¹⁾

Pemberian rivaroxaban kepada pasien setelah pengobatan dianggap perlu, karena dalam sebuah penelitian menunjukkan adanya kejadian trombotik dan perdarahan pada bulan pertama follow up. Pasien COVID-19 yang mengalami gejala berat, sedangkan pada bulan kedua terjadi perdarahan pada pasien dengan pneumonia ringan.⁽³²⁾ Pilihan obat rivaroxaban karena keamanannya dan interaksi minimal dengan obat lain.^(32,33) Dosis yang digunakan pada pasien setelah pengobatan adalah 10 mg per hari selama 31 – 39 hari.⁽³⁴⁾

UDCA diberikan kepada pasien COVID-19 karena efeknya yang dapat menghambat sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-4 dan IL-6 pada level mRNA dan protein serta dapat menghambat apoptosis.^(35,36) Peran UDCA dalam COVID-19 masih perlu penelitian lebih lanjut, namun diharapkan UDCA dapat ditambahkan dalam pengobatan COVID-19 karena mekanisme patogenesisnya sama yaitu menghambat hiperinflamasi. Dosis yang dianjurkan dan aman untuk penggunaan UDCA adalah 13-15 mg/kg/hari.⁽³⁵⁾

Banyak penelitian menyatakan bahwa terapi plasma konvalesen dapat digunakan untuk mengobati COVID-19 karena dapat menurunkan angka kematian pasien dengan menghambat viremia oleh antibodi dalam plasma.⁽¹³⁾ Selain itu, terapi plasma konvalesen juga memiliki efek samping yang minimal.⁽³⁷⁾ Pemberian terapi plasma konvalesen pada kondisi kritis dinilai tidak efektif dan tidak menurunkan angka kematian pasien. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan dosis optimal dan kapan pemberian terapi plasma konvalesen.⁽¹³⁾

KESIMPULAN

Pasien dengan gejala berat hingga kritis berisiko mengalami kondisi yang lebih buruk dan bahkan kematian. Penatalaksanaan mulai dari diagnosis, pemeriksaan penunjang, hingga evaluasi pengobatan mempengaruhi prognosis pasien. Mengatasi hiperaktivasi sitokin merupakan target utama pada sebagian besar kasus COVID-19, sehingga pemilihan obat yang digunakan didasarkan pada mekanisme patogenesis ini. Selain itu, pemberian terapi suportif lainnya seperti gejala sekunder dan penanganan pasca rawat inap juga perlu diperhatikan untuk penatalaksanaan yang lebih optimal.

REFERENSI

1. Cai, Q et al. 2020. COVID-19: Abnormal Liver Function Test. *Journal of Hepatology* : 73, pp 566-574
2. Li, J and Fan JG. 2020. Characteristics and Mechanisms of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* : 8, pp 13-17
3. Cha, MH , Reguero M, and Sandhu DS. 2020. Gastrointestinal and Hepatic Manifestation of COVID-19 : A Comprehensive Review. *World J Gastroenterol* : 26 (19), pp : 2323 – 2332
4. Zahedi, M., et al. 2020. Liver Function in Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20108357>
5. Woreta, TA., and Alqahtani, SA. 2014. Elevation of Abnormal Liver Test. *Med Clin N Am* 98, pp 1-16
6. Cao, P et al. 2021. Elevated Serum Ferritin Level Effectively Discriminates Severity Illness and Liver Injury of Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. *Biomarkers*: 26 (3), pp 207 – 212
7. Kumar, MP., et al. 2020. Coronavirus Disease (COVID-19) and The Liver : A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology International* : 14(5), 711-722
8. Zhang, Y., Zheng, L., Liu, L., Zhao, M., Xiao, J., and Zhao, Q. 2020. Liver Impairment in COVID-19 Patients : A Retrospective Analysis of 115 Cases From a Single Center in Wuhan City, China. *Liver International* :40 (9), pp 2095-2103.
9. Cepelak, I, Dodig, S., and Vucenik, I. 2020. Hyperferritinemia and COVID-19?. *RAD CASA Medical Sciences*. pp. 18-25
10. Hoiyo, S., et al. 2020. How COVID-19 Induced Cytokine Storm With High Mortality. *Inflammation and Regeneration*, 40 : 37
11. Abdullah, HM., et al. 2020. Severe Refractory COVID-19 Patients Responding to Convalescent Plasma: A Case Series. *Annals of*

- Medicine and Surgery : 56, 125-127
12. Fatoni, AZ., Rakhmatullah, R. 2021. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Pneumonia COVID-19. *Journal of Anesthesia and Pain* : 2(1), pp 11-24
 13. Ni, Y., et al. 2021. Immunological Perspective on the Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment of COVID-19. *Molecular Biomedicine* : 2(1)
 14. Ye, Q., Wang, B., and Mao, J. 2020. The Pathogenesis and Treatment of The 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection*, pp : 607-613
 15. Tang C., Wang., Lv H., Guan Z., and Gu J. 2020. Caution Against Corticosteroid-based COVID-19 Treatment. *Lancet* : 395(10239):1759 –60
 16. Patel, SK., et al. 2020. Dexamethasone : A Boon for Critically Ill COVID-19 Patients?. *Travel Medicine and Infectious Diseases* : 37
 17. Horby, P., et al. 2020. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N. Engl. J. Med* : 384 (8), pp 693-704
 18. Sharum, K., et al. 2020. Dexamethasone to Combat Cytokine Storm in COVID-19 : Clinical Trials and Preliminary Evidence. *International Journal of Surgery* : 82, 179 – 181
 19. Gomez, GM, et al. 2020. Colchicine: A Potential Therapeutic Tool Against COVID-19. Experience of 5 Patients. *Rheumatol Clin.*<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.05.001>
 20. Reyes, AZ., et al. 2021. Anti-inflammatory Therapy for COVID-19 Infection : The Case for Colchicine. *Ann Rheum Dis* : 80 , pp 550 – 557
 21. Joshi, S., et al. 2021. Role of Favipiravir in The Treatment of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* : 102 , 501 – 508
 22. Agrawal, U., Raju, R., and Udawadia, ZF. 2020. Favipiravir : A New and Emerging Antiviral Option in COVID-19. *ScienceDirect* : 75, pp 370-376
 23. Olry, A., Meunier, L., Delire, B., Larrey, D., Horsmans, Y., and Louet, HL. 2020. Drug-Induced Liver Injury and COVID-19 Infection : The Rules Remain The Same. *Drug Saf* : 43 (7), pp 615-617
 24. Bethesda. 2017. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. United States : National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
 25. Burhan, E., et al. 2020. *Guidelines for the Management of COVID-19 Edition 3*. Jakarta : Indonesian Association of Pulmonary Doctors (PDPI) Indonesian Association of Cardiovascular Specialists (PERKI) Indonesian Association of Internal Medicine Specialists (PAPDI) Indonesian Association of Anesthesiologists and Intensive Therapy (PERDATIN) Indonesian Association of Pediatricians (IDAI)
 26. Carubbi, F., et al. 2021. Ferritin is Associated with The Severity of Lung Involvement but Not With Worse Prognosis in Patients With COVID-19 : Data from Two Italian COVID-19 Units. *Sci Rep* : 11 (4863)
 27. Bertolini, A., et al. 2020. Abnormal Liver Function Tests in Patients With COVID-19: Relevance and Potential Pathogenesis. *Hepatology* : 72 (5), 1864-1872
 28. Mucha, SR., et al. 2020. Coagulopathy in COVID-19 : Manifestation and Management. *Cleveland Clinic of Medicine* : 87(8) 461–8
 29. Ali, N. 2020. Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression, and Severity. *Journal of Infection and Public Health* : 13, 1373 – 1380
 30. Raharusuna, P., Priambada, S., Budiarti, C., Agung, E., Budi, C. 2020. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study. *SSRN J* : <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3585561>
 31. Mexitalia, M., Susilawati, M., Pratiwi, R., and Susanto, JC. 2020. Vitamin D and Sun Exposure to Prevent COVID-19: Facts or Myths?. *Med Hosp* : 7 (1A) , pp 320 – 328
 32. Orantes, LDC., et al. 2021. Oral anticoagulation with rivaroxaban as thromboprophylaxis in patients recovered from COVID-19 pneumonia in Veracruz, Mexico. *Journal of Anesthesia and Critical Care* : 13 (1), pp 12-15
 33. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance> . (Last updated: 10 June 2020)
 34. National Institute in Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guideline. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antithrombotic-therapy/>. (Last update : 11 February 2021)
 35. Abdulrab, S., Al-Maweri, S., and Halboub, E. 2020. Ursodeoxycholic acid as a therapeutic candidate to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Medical Hypotheses*. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109897>
 36. Subramanian, S., Iles, T., Ikramuddin, S., and Steer, CJ. 2020. Merit of an Ursodeoxycholic Acid Clinical Trial in COVID-19 Patients. *Vaccines (Basel)* : 8 (2), 320
 37. Chen, L., Xiong, J., Boo, L., and Shi, Y. 2020. Convalescent Plasma as A Potential Therapy for COVID-19. *Lancet*: 20, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)

Laporan Kasus

Emfisema Subkutis Derajat 5 pada Pasien Rekuren Pneumotoraks Spontan Sekunder : Sebuah Laporan Kasus

Grade V Subcutaneous Emphysema in a Patient with Recurrent Secondary Spontaneous Pneumothorax: A Case Report

Intan Dwikarlina¹, Rendy Wijaya¹, Genta Antariksa¹, Fitri Indah Sari², Christian Surya Eka Putra²

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, 65145, Jawa Timur, Indonesia.

² Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

Diterima 18 September 2023; direvisi 10 September 2023; publikasi 25 Oktober 2023

INFORMASI ARTIKEL

ABSTRAK

Penulis Koresponding:

Intan Dwikarlina, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Jawa Timur, Indonesia, 65145

Email: contact.intandks@gmail.com

Pendahuluan: Emfisema subkutis merupakan kondisi terdapatnya udara di lapisan subkutan kulit. Emfisema subkutis terjadi melalui berbagai etiologi, salah satunya yakni akibat pecahnya alveoli yang menyebabkan infiltrasi udara diantara jaringan ikat pada kasus pasien dengan pneumotoraks spontan.

Laporan Kasus: Pria usia 57 tahun datang dengan keluhan sesak nafas yang muncul tiba-tiba setelah pasien BAB. Keluhan sesak disertai pembengkakan luas pada seluruh tubuh dimulai dari area genitalia pasien hingga seluruh wajah pasien. Pasien memiliki riwayat pneumotoraks spontan sekunder dan memiliki riwayat menderita tuberkulosis yang kambuh pada tahun 2021.

Diskusi: Emfisema subkutis terjadi ketika udara masuk ke jaringan di bawah kulit dan jaringan lunak. Emfisema subkutis dapat diklasifikasikan menjadi lima tingkatan berdasarkan tingkat keparahannya. Pada laporan kasus ini, emfisema subkutis derajat 5 terjadi karena riwayat pneumotoraks pada paru kanan pasien. Pneumotoraks bisa bersifat traumatik atau spontan. Pneumotoraks spontan bisa dibagi menjadi primer (tanpa penyebab yang jelas) atau sekunder (terkait dengan penyakit paru). Pasien juga memiliki riwayat penyakit tuberkulosis dan sindrom obstruksi pasca tuberkulosis (SOPT). Penanganan pasien meliputi pemasangan *chest tube*, terapi oksigen, dan tindakan dekompresi udara subkutan.

Ringkasan: Pada laporan kasus ini, emfisema subkutis derajat 5 dengan riwayat infeksi tuberkulosis berespon baik terhadap pemasangan chest tube tergambar dengan penurunan derajat emfisema secara bertahap. Dokter umum diperlukan untuk melakukan anamnesis dan pemeriksaan medis secara holistik dan komprehensif terkait faktor risiko penyebab emfisema subkutis derajat 5.

Kata Kunci: Emfisema subkutis, Pneumotoraks, Tuberkulosis

ABSTRACT

Background: Subcutaneous emphysema is a condition where persistent air exists in the subcutaneous layer of the skin. Subcutaneous emphysema occurs through various etiologies, one of which is due to the rupture of the alveoli that causes air infiltration between the connective tissues in patients with spontaneous pneumothorax.

Case Presentation: A 57-year-old man complained of shortness of breath that appeared suddenly after the patient defecated. Complaints of chest tightness accompanied by extensive swelling throughout the body, from the patient's genital to the entire patient's face. The patient had a history of secondary spontaneous pneumothorax and had a history of suffering from tuberculosis recurrence in 2021 after completing treatment.

Discussion: Subcutaneous emphysema occurs when air enters the tissues under the skin and soft tissues. Subcutaneous emphysema can be classified into five grades

based on its severity. In this case report, grade 5 subcutaneous emphysema occurred because of a patient's right lung history of pneumothorax. Pneumothorax can be traumatic or spontaneous. Spontaneous pneumothorax can be divided into primary (without a clear cause) or secondary (associated with lung disease). The patient also has a history of tuberculosis and post-tuberculosis obstructive syndrome (SOPT). Patient management includes chest tube placement, oxygen therapy, and subcutaneous air decompression measures.

Conclusion: *In this case report, a grade 5 subcutaneous emphysema with a history of tuberculosis infection responded well to chest tube insertion, as illustrated by the gradual reduction in emphysema degrees. A general practitioner is suggested to carry out a holistic and comprehensive medical examination regarding the risk factors for grade 5 subcutaneous emphysema.*

Keywords: Subcutaneous emphysema, Pneumothorax, Tuberculosis

PENDAHULUAN

Emfisema subkutis adalah kondisi dimana terjadi infiltrasi udara di lapisan subkutan pada kulit.^[1] Secara anatomis, kulit terdiri atas struktur epidermis dan dermis dengan jaringan subkutan terletak di bawah dermis. Udara pada kondisi emfisema subkutis bergerak di sepanjang gradien tekanan antara interstitium intra-alveolar dan perivaskular. Udara menyebar dari alveoli yang ruptur ke *interstitial space* dan sepanjang pembuluh darah paru, masuk ke mediastinum dan berlanjut menyebar ke kepala, leher, dada, dan perut.^[2]

Emfisema subkutis dapat disebabkan oleh berbagai etiologi. Salah satu diantaranya terjadi melalui 'Efek Macklin', yakni efek yang diakibatkan pecahnya alveoli pada kasus pneumotoraks spontan diikuti oleh bocornya udara ke jaringan ikat longgar yang mengelilingi paru dan pembuluh darah.^[3] Pneumotoraks spontan terbagi menjadi dua tipe, primer dan sekunder tergantung pada penyakit paru potensial yang mendasari. Pada pneumotoraks sekunder, didapatkan penyakit paru seperti infeksi kronis tuberkulosis maupun penyakit paru obstruksi kronis (PPOK). Pasien dengan tuberkulosis paru sekunder mungkin memiliki fibrosis lokal dan kontraksi sisa paru sehingga pneumotoraks dapat terjadi setelah ruptur bula sekunder. Telah dilaporkan bahwa perkiraan kejadian pneumotoraks spontan terkait dengan tu-

berkulusis aktif hanya terjadi sekitar 1-2%.^[9]

Pada laporan kasus ini, penulis akan membahas kasus seorang pasien berusia 57 tahun yang mengalami emfisema subkutis derajat 5 dengan pneumotoraks sekunder sebagai komplikasi dari sindrom obstruktif post tuberkulosis (SOPT) dan penyakit paru kronis (PPOK) stabil populasi B.

LAPORAN KASUS

Pasien laki-laki, Tn. M, berusia 57 tahun datang ke IGD RSUD dengan keluhan sesak napas. Sesak muncul setelah pasien BAB pasca operasi pelepasan *thorax drain* sebelumnya di RS Swasta. Keluhan sesak diikuti dengan pembengkakan seluruh tubuh pasien dimulai dari ekstremitas bawah, genitalia, selangkangan, perut, dada, ekstremitas atas hingga wajah. Setelah pembengkakan terjadi, dokter setempat segera membuka jahitan pasien dan melakukan pemasangan ulang selang dada atau *thorax drain* sebelum pasien dirujuk ke RSUD. Sebelumnya, pasien mengalami sesak napas berulang sejak 3 tahun dan dirasakan semakin memberat dalam 12 hari terakhir, terutama ketika pasien dalam posisi mengangkat beban berat, jongkok, dan batuk.

Sebelumnya pasien dirawat di RS Swasta selama 12 hari dengan diagnosis pneumotoraks sekunder. Pasien telah dilakukan pemasangan *thorax drain* dan

mendapatkan terapi suplementasi O₂ 3 lpm dengan NC, IVFD NS 0,9% 7 tpm, Inj. Ceftriaxone 2x1 gr IV (H+12), Inj. Methylprednisolone 3x1/2 (H+12), Combivent nebul 3x/h, PO NAC 3X1 tab, dan PO Lactulose 3x2 cth selama masa perawatan. Pasien juga pernah dilakukan pemasangan *thorax drain* sebanyak 3 kali sejak tahun 2020.

Pada tahun 2008, pasien terdiagnosis TB paru terkonfirmasi bakteriologis serta klinis dan telah mendapatkan obat anti tuberculosis (OAT) selama 6 bulan di RS. Pasien telah dinyatakan sembuh dan pengobatan tuntas. Tahun 2021 pasien dinyatakan terinfeksi TB kembali berdasarkan klinis dan dilakukan pemasangan *thorax drain* yang ke-3 dan mendapatkan OAT kembali selama 6 bulan.

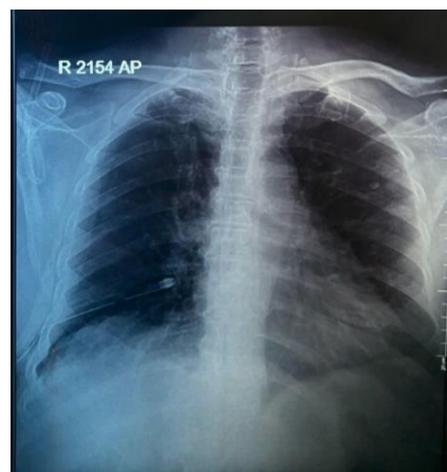
Pasien sehari-hari bekerja sebagai supir kendaraan berat di gudang beras sejak tahun 1997 dan masih bekerja hingga sebelum rawat inap. Pasien merupakan mantan perokok aktif selama 10 tahun dengan jumlah batang 10 batang per hari dan telah berhenti selama 16 tahun terakhir. Pasien juga sering terpapar asap dari lingkungan kerja.

Pada pemeriksaan fisik awal didapatkan kondisi umum pasien tampak sakit berat kompos mentis, tekanan darah meningkat (209/115 mmHg), takikardi (130 denyut per menit), suhu tubuh normal (36,8°C), saturasi oksigen 99% on NRBM 10 lpm, takipneu (35 kali per menit) dengan berat badan pasien 84 kg dan tinggi badan 170 cm. Pemeriksaan kepala dan leher dalam batas normal. Pada pemeriksaan dada didapatkan gambaran *barrel chest* serta *chest tube* terpasang pada ICS 5 AAL D yang terhubung dengan *Water Seal Drainage* (WSD) *suction* pasif. Pemeriksaan paru ditemukan suara bronkovesikuler pada lapang anteromedial paru bilateral dan ronkhi pada basal paru bilateral. Pemeriksaan jantung teraba iktus pada ICS V AAL S. Teraba krepitasi pada area wajah, leher, seluruh regio toraks, aksila D-S, perge-

langan tangan D-S, seluruh regio abdomen, skrotum, paha D-S, betis D-S.

Pada hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan peningkatan kadar leukosit menjadi 18,68 (nilai normal 4,790-11,340) dan pemeriksaan EKG didapatkan sinus takikardi 130x/menit. Pada pemeriksaan analisis gas darah didapatkan pH 7,36 (nilai normal 7,35-7,45), pCO₂ 64,5 mmHg (nilai normal 35-45 mmHg), pO₂ 47,2 mmHg (nilai normal 80-100 mmHg), HCO₃ 36,6 mmol/L (nilai normal 21-28 mmol/L), saturasi O₂ 79,4 (nilai normal 95%) dengan kesimpulan hasil saturasi O₂ dan PO₂ rendah untuk sampel darah arteri.

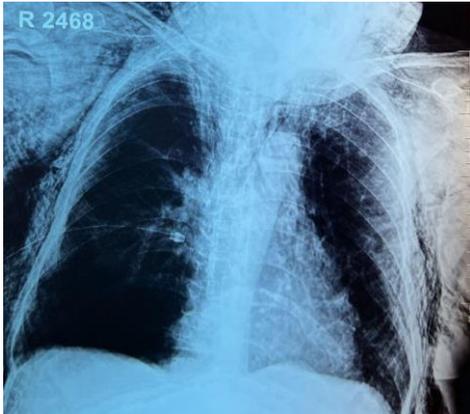
Pada pemeriksaan foto polos thorax AP tanggal 12 Maret 2023 di RS Swasta ditemukan gambaran cor terdorong ke sisi kiri, hemidiafragma kanan dan kiri mendatar, dan tampak *clear space* dengan *pleural visceral line* pada lapang paru kanan serta gambaran fibroinfiltrat pada suprahiler lapang paru kiri dan kanan. Kesimpulan foto adalah pneumotoraks dekstra, *emphysematous lung* dengan infiltrat suprahiler suspek TB paru. Hasil pemeriksaan foto thorax dapat dilihat pada Gambar 1 berikut.



Gambar 1. Foto Polos Thorax AP RS Swasta (12/03/23)

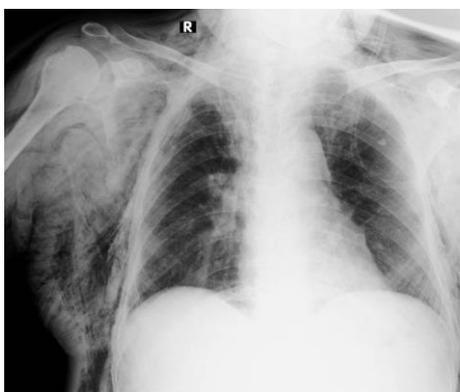
Pada pemeriksaan foto polos thorax AP tanggal 24 Maret 2023 di RS Swasta didapatkan gambaran *clear space* dengan *pleura visceral line* kanan, tampak terpasang

chest tube pada hemitoraks kanan, gambaran cor membesar dengan CTR 62% dengan kesimpulan pneumotoraks kanan 44% dengan metode choi dan kardiomegali. Hasil pemeriksaan foto thorax dapat dilihat pada Gambar 2.

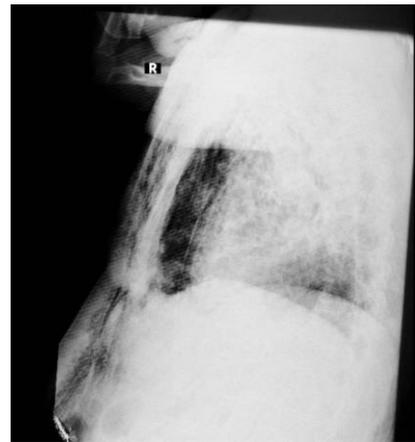


Gambar 2. Foto Polos Thorax AP RS Swasta (24/03/23)

Pada pemeriksaan foto polos thorax setelah dirujuk ke RSUD tanggal 25 Maret 2023 didapatkan gambaran lusensi udara luas pada hemitoraks kanan kiri, bahu kanan kiri, dan leher kanan kiri. Tampak gambaran *chest tube* terpasang pada hemitoraks kanan dengan ujung distal mengarah ke superior setinggi ICS 3-4 posterior kanan dengan kesimpulan emfisema subkutis luas pada daerah hemitoraks bilateral, aksila bilateral, dan supraklavikula bilateral. Hasil pemeriksaan foto thorax dapat dilihat pada Gambar 3 dan 4.



Gambar 3. Foto Polos Thorax AP RSUD (25/03/23)



Gambar 4. Foto Polos Thorax Lateral RSUD (25/03/23)

Tatalaksana rawat inap pasien diberikan antara lain tirah baring, terapi cairan rumatan IVFD NS 0,9% 1500 cc setiap 24 jam, terapi oksigen O₂ 3-4 lpm melalui nasal kanul, terapi intravena antibiotik levofloxacin 1x750 mg, terapi oral mukolitik N-acetylcysteine 3x200 mg dan terapi inhalasi bronkodilator berupa inhaler dengan kandungan Indacaterol 100 mcg dan Glycopyrronium 50 mcg. Pasien juga dilakukan pemasangan WSD *suction* aktif dengan tekanan -20 cm H₂O dengan monitoring undulasi, *bubbling*, dan produksi cairan. Monitoring foto polos dievaluasi kembali dalam 5 hari pada gambar 5. Pada pemeriksaan foto polos thorax tanggal 27 Maret 2023 didapatkan gambaran lusensi udara berkurang pada hemitoraks bilateral, aksila bilateral dan supraklavikula bilateral.



Gambar 5. Foto Polos Thorax AP RSUD (27/03/23)

Pada pemeriksaan foto polos thorax tanggal 02 April 2023 (Gambar 6) didapatkan gambaran fibrosis pada apeks paru kanan sebagai bekas peradangan, gambaran

opasitas *lobulated* berbatas tegas pada hilus kanan, tampak lusensi avaskular dengan *pleural visceral line* pada hemitoraks kanan dengan kesimpulan lesi baru pneumotoraks kanan yang terlokulasi pada hemitoraks kanan bawah. Gambaran lusensi udara berkurang pada hemitoraks bilateral, aksila bilateral dan supraklavikula bilateral.



Gambar 6. Foto Polos Thorax AP RSUD (02/04/23)

Pasien responsif terhadap terapi ditunjukkan dengan sesak yang berkurang. Tekanan darah pasien menurun 109/63, HR pasien 97x/menit, RR pasien 20x/menit dan asesmen emfisema subkutis pasien mengalami perbaikan menjadi derajat 1-2.

Pasien kemudian dilakukan operasi torakotomi dekortikasi pada tanggal 3 April 2023 untuk perbaikan fistula bronkopleura. Pada pemeriksaan foto polos thorax tanggal 03 April 2023 didapatkan gambaran *costae* 7 yang telah terpasang *clipping costae*. Gambaran fibrosis pada hemitoraks kanan ditemukan tetap disertai temuan infiltrat pada lapang paru tengah dan bawah kiri. Pada foto juga tampak opasitas pada hemitoraks kanan yang menutup sudut *costophrenicus* kanan. Dari foto disimpulkan terdapat perbaikan gambaran pneumotoraks dengan gambaran efusi pleura kanan dan emfisema subkutis regio hemitoraks bilateral dan coli anterior bilateral yang tetap.



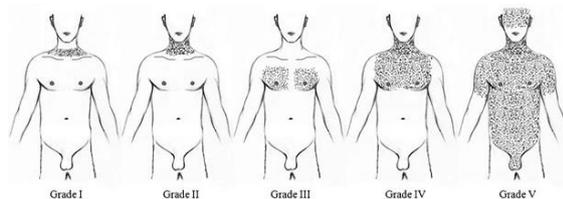
Gambar 7. Foto Polos Thorax AP RSUD (03/04/23)

Tabel 1. Hasil Pemeriksaan Laboratorium

| | H1MRS (24/03/23) | H9MRS (03/04/23) |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Darah Lengkap | | |
| Hemoglobin (g/dL) | 16,00 | 13,10 |
| Leukosit (g/dL) | 18,68 | 14,15 |
| Eritrosit (juta/cmm) | 4,73 | 3,88 |
| Trombosit (%) | 251,00 | 248,000 |
| Hitung Jenis Leukosit | | |
| Pemeriksaan Fungsi Liver | | |
| Billirubin Total | 1,03 | |
| Billirubin Direk | 0,59 | |
| Billirubin Indirek | 0,44 | |
| SGOT (mU/ml) | 43 | |
| SGPT (mU/ml) | 107 | |
| Albumin (g/dl) | 3,70 | 3,01 |
| Serum Elektrolit | | |
| Kalium (mmol/L) | 4,06 | |
| Natrium (mmol/L) | 132 | |
| Klorida (mmol/L) | 100 | |
| Pemeriksaan Fungsi Ginjal | | |
| BUN (mg/dl) | | |
| Ureum | 26,7 | 13,1 |
| Serum Kreatinin (mg/dl) | 0,92 | 0,55 |
| eGFR (ml/min/1,73 m2) | 92,00 | 115,673 |
| Gula Darah Sewaktu (mg/dl) | 147 | 227 |
| Pemeriksaan Fungsi Hemostasis | | |
| PPT | | |
| Pasien (detik) | 10,90 | |
| INR (detik) | 1,05 | |
| APTT | | |
| Pasien (detik) | 22,50 | |
| Analisis Gas Darah | | |
| pH | 7,36 | 7,41 |
| pCO2 (mmHg) | 64,5 | 47,3 |
| pO2 (mmHg) | 47,2 | 138,6 |
| Bikarbonat (HCO3) | 36,6 | 30,2 |
| Kelebihan Basa (BE) | 10,9 | 5,3 |
| Saturasi O2 (%) | 79,4 | 98,7 |
| Hb (g/dL) | 16,00 | 13,30 |
| Suhu (°C) | 37 | 37 |

PEMBAHASAN

Emfisema subkutis merupakan kondisi yang terjadi ketika udara masuk ke jaringan dibawah kulit dan jaringan lunak (dinding dada, leher maupun pada bagian tubuh lainnya). Emfisema subkutis dapat diakibatkan oleh proses trauma tumpul atau tembus, barotrauma, infeksi, proses keganasan, atau sebagai komplikasi dari prosedur pembedahan. Berdasarkan tingkat keparahannya secara anatomis, emfisema subkutis dapat diklasifikasikan menjadi 5 tingkatan. Tingkat pertama yakni emfisema subkutis yang terjadi pada pangkal leher, tingkat kedua yakni semua area leher, tingkat ketiga yakni area subpektoralis mayor, tingkat keempat yakni dinding dada dan seluruh area leher, dan tingkat kelima yakni mengenai dinding dada, leher, orbita, kulit kepala, dinding perut, tungkai atas dan skrotum.^[8] Emfisema subkutis yang spontan terjadi mengikuti kondisi yang menyebabkan peningkatan tekanan intratoraks, yang dalam kasus pasien ini didukung oleh riwayat mengejan pada pasien dimana terjadi manuver valsava akibat aktivitas defekasi pasien tepat setelah jahitan *chest tube* dibuka. Peningkatan tekanan intrathoraks secara mendadak akan meningkatkan resiko alveolar mengalami *over stretch* hingga ruptur dengan konsekuensi penyebaran udara ke dalam interstitium paru, keluar ke mediastinum dan bidang fasia menyebabkan emfisema subkutis terbentuk.^[4]



Gambar 4. Tingkat keparahan Emfisema Subkutis.^[8]

Pada laporan kasus ini, emfisema subkutis pada pasien terjadi akibat adanya riwayat pneumotoraks pada paru kanan pasien. Secara garis besar, pneumotoraks dapat dibagi menjadi pneumotoraks tra-

matik maupun pneumotoraks non traumatik (spontan). Udara yang berasal dari paru dapat menyebabkan emfisema subkutis melalui dua mekanisme. Pertama, ketika pleura parietal ditusuk atau tertusuk, menyebabkan udara dari pneumotoraks dapat langsung masuk ke dinding dada dan jaringan subkutan. Kedua, emfisema subkutis dapat terjadi melalui efek Macklin, dimana terjadi ruptur pada dasar alveoli akan memasukkan udara kedalam adventitia perivaskular yang dapat secara proksimal membedah selubung bronkovaskular menuju mediastinum. Karena ada kontinuitas ruang viseral antara kompartemen jaringan lunak leher, mediastinum dan retroperitoneum, udara yang berasal dari ruptur alveolar dapat terdekompresi dari mediastinum ke area ini atau melewati *fascia endothoracic* ke jaringan subkutan. Udara dari leher kemudian dapat menyebar ke area wajah dan kelopak mata yang lebih lanjut dapat mengakibatkan penutupan palpebra.^[11]

Pneumotoraks spontan dapat di kategori lebih lanjut berdasarkan penyebabnya yaitu pneumotoraks primer dan pneumotoraks sekunder. Pneumotoraks spontan primer merupakan kondisi pneumotoraks yang terjadi tanpa adanya penyebab yang jelas maupun penyakit paru yang signifikan. Umumnya kondisi ini paling sering terjadi pada pasien muda dengan sedikit komorbiditas. Adapun pneumotoraks spontan sekunder ialah kondisi pneumotoraks yang disebabkan adanya patologi paru.^[5] Pneumotoraks spontan sekunder terjadi akibat pecahnya bleb viseralis atau bulla subpleura yang berhubungan dengan penyakit yang mendasarinya. Penyakit yang paling sering/atau atipikal antara lain penyakit saluran napas (emfisema, fibrosis kistik, asma berat), penyakit paru interstitial (fibrosis paru idiopatik, sarcoidosis, halikositosis, limfangioleiomiomatosis), penyakit jaringan ikat (rheuma-

toid arthritis, skleroderma, ankylosing spondylitis, Marfan's syndrome, Ehlers Danlos).^[6] Pada pasien ini didapatkan riwayat penyakit TB pada tahun 2008 dan mengalami kekambuhan pada 2 tahun terakhir. Sehingga pada pemeriksaan terakhir, penyakit paru pasien yang mendasari adalah Sindrom Obstruksi Post-TB (SOPT).

Sindrom Obstruksi Post-TB atau SOPT merupakan sekumpulan gejala yang terjadi sebagai akibat kerusakan jaringan parenkim paru oleh proses infeksi TB. SOPT juga dapat terjadi akibat reaksi imunologi individu yang mengakibatkan reaksi peradangan atau inflamasi nonspesifik yang luas di parenkim paru akibat keterlibatan aktif neutrofil dan makrofag. Peradangan ini bersifat kronis dan menyebabkan proses proteolisis serta meningkatkan proses oksidatif. Proses ini akan menghancurkan matriks alveoli dan menyebabkan gangguan fungsi paru.^[7]

Mekanisme TB paru yang dapat menyebabkan pneumotoraks umumnya terjadi pada kasus yang sangat berat. Salah satu mekanisme kemungkinan terjadinya kasus ini yakni terbentuknya fistula bronkopleura pada kasus pneumotoraks akibat tb paru yang dapat terjadi spontan sesuai riwayat perjalanan penyakit atau akibat trauma iatrogenik saat operatif. Infeksi dari jaringan intersisial dan bronkus dapat menyebar melalui fistula bronkopleural ke subpleura. Di subpleura dapat terbentuk lesi kaseosa yang menyebabkan terjadinya empiema kronis lalu menyebarkan infeksi pada pleura dan disertai pembentukan kavitas. Bakteri penyebab tuberkulosis akan menginvasi pleura dan menyebabkan terbentuknya nekrosis cair yang mudah pecah jika terjadi peningkatan tekanan intraalveolar, seperti batuk, sehingga mudah terjadi ruptur pleura.^[13]

Foto rontgen umumnya digunakan untuk menegakkan serta mengkonfirmasi diagnosis emfisema subkutis. *Computed Tomography* (CT-Scan) juga menjadi pilihan

yang dianjurkan untuk mengidentifikasi perluasan udara atau gas. Pada pasien kami telah dilakukan foto polos yang menunjukkan gambaran udara bebas menginfiltrasi jaringan subkutan area wajah, leher, dan dada.

Berdasarkan hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang, disimpulkan diagnosis klinis pasien yaitu emfisema subkutis derajat 5 dengan rekuren pneumotoraks spontan sekunder, sindrom obstruktif pasca tuberkulosis (SOPT), dan penyakit paru obstruksi kronis (PPOK) stabil populasi B.

Penatalaksanaan pada kasus ini, yang pertama dilakukan adalah *primary survey* karena merupakan kasus kegawatan. Setelah pasien dipastikan stabil, pemberian terapi suportif seperti tirah baring, suplementasi oksigen 10 lpm menggunakan *non-rebreathing mask*, dan observasi tanda-tanda vital dapat dilakukan. Tujuan utama penatalaksanaan emfisema subkutis luas adalah untuk mendekompresikan *thoracic inlet* dan leher dengan tujuan mempertahankan jalan napas.^[11] Trakeostomi darurat umumnya sering dianjurkan untuk mempertahankan patensi jalan napas. Cerfolio dan kolega membahas metode lain yang dapat menjadi pilihan, yaitu pemasangan *chest tube* dan *suction* bertekanan tinggi (hingga -40 m H₂O).^[12] *Suction* berfungsi untuk meredakan emfisema subkutis pada dua per tiga kasus dan jika kondisi emfisema masih progresif (dengan kriteria masih terjadi penutupan palpebra), maka pemasangan *chest tube* kedua dapat dipertimbangkan untuk dilakukan. Prosedur insisi kulit kecil pada area supraklavikula dan infraklavikula (sekitar 2 cm pada garis midklavikula, di tengah antara puting dan klavikula) yang berfungsi sebagai *blow holes* atau lubang tiup untuk dekompresi udara subkutan manual telah dilaporkan dapat membantu menatalaksana emfisema subkutis.^[12]

Pada kasus yang disajikan, pada

kedatangan awal pasien di IGD pasien dilakukan reinserti *chest tube* pada ICS 5 AAL hemithoraks dekstra yang selanjutnya dihubungkan dengan *Water Seal Drainage (WSD) suction* pasif. Setelah pasien cukup stabil, pasien dipindahkan ke ruang *High Care Unit*, pasien dilakukan pemasangan *WSD suction* aktif dengan tekanan awal -10 cm H₂O, undulasi (+), *bubbling* (+) dengan produksi cairan pertama sejumlah 20 cc serous-hemoragik. Keluhan sesak pasien dirasakan membaik. Pada perjalanan kasus, pasien dilakukan pembedahan torakostomi dekortikasi dalam upaya memperbaiki fistula bronkopleura. Penempatan kateter pleura atau tabung torakostomi umumnya dilakukan pada kasus pneumotoraks spontan sekunder besar yang bergejala, atau spontan sekunder bersifat bilateral.^[14]

Selama perawatan rawat inap, pasien diberikan terapi intravena antibiotik levofloxacin 1x750 mg sebagai lini pertama pengobatan *community-acquired pneumonia* pasien sesuai dengan hasil kultur pada pasien. Terapi oral mukolitik *N-acetylcysteine* 3x200 mg dan suplemen penambah albumin juga diberikan pada pasien serta terapi inhalasi bronkodilator berupa inhaler dengan kandungan *Indacaterol* 100 mcg dan *Glycopyrronium* 50 mcg.

Pasien dipulangkan dalam kondisi *thorax drain* yang telah dilepas setelah masa perawatan selama 18 hari dengan kondisi terakhir sesak minimal serta emfisema subkutis dan pneumotoraks telah mengalami perbaikan. Rencana selanjutnya pasien akan menjalani fisioterapi untuk mengembalikan kemampuan respirasi dengan latihan pernapasan aktif, meliputi *deep breathing exercise*, *chest expansion exercise*, *pursed lip breathing*, dan *straw blowing*.

KESIMPULAN

Emfisema subkutis pada dewasa dapat disebabkan oleh berbagai penyebab. Mengingat pentingnya menentukan penyebab pasti, perlu dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang dan secara komprehensif menggali faktor-faktor resiko pada pasien. Pada laporan kasus ini, laki-laki usia 57 tahun terdiagnosis emfisema subkutis derajat 5 dengan rekuren pneumotoraks spontan sekunder. Keluhan dimulai dengan sesak napas diikuti pembengkakan anggota tubuh sesuai dengan deskripsi tingkat kelima yakni mengenai dinding dada, leher, orbita, kulit kepala, dinding perut, ekstremitas atas, dan skrotum. Riwayat infeksi didapatkan positif yang kemudian mendasari terjadinya rekurensi pneumotoraks spontan pada pasien. Pasien dipulangkan setelah dirawat inap selama 18 hari dengan kondisi terakhir sesak minimal, emfisema subkutis dan pneumotoraks telah mengalami perbaikan. Selanjutnya pasien akan direncanakan menjalani fisioterapi untuk mengembalikan kemampuan respirasi dengan latihan pernapasan aktif, meliputi *deep breathing exercise*, *chest expansion exercise*, *pursed lip breathing*, dan *straw blowing*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kukuruzza K, Aboeed A. Subcutaneous Emphysema. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022. PMID: 31194349.
2. Milyarona FP, Sijabat SI. Tatalaksana Emfisema Subkutis pada Pneumothorax: Review Literatur. Proceeding Book Call for Papers Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2022 Dec 12:140-50.
3. Melhorn J, Davies HE. The management of subcutaneous emphysema in pneumothorax: a literature review. *Current Pulmonology Reports*. 2021 Jun;10:92-7.
4. Al Ramzi A, Barghash A, Kassem M. Valsalva-type maneuver induced cervicofacial subcutaneous emphysema: A case report. *Future Dental Journal*. 2018 Jun 1;4(1):96-8.
5. Gottlieb M, Long B. Managing spontaneous pneumothorax. *Annals of Emergency*

- Medicine. 2022 Oct 31.
6. Simamora RP, Rasyidah R. Laporan Kasus: Radiografi Thorax pada Pasien Tb Paru dengan Pneumothorax Spontan Sekunder. *Jurnal Majority*. 2020 Jul 2;9(1):141-5.
 7. Tarigan AP, Pandia P, Eyoer P, Tina D, Pratama R, Fresia A. Obstructive lung disease as a complication in post pulmonary TB. *InIOP Conference Series: Earth and Environmental Science* 2018 Mar (Vol. 125, No. 1, p. 012154). IOP Publishing.
 8. Aghajanzadeh M, Dehnadi A, Ebrahimi H, Fallah Karkan M, Khajeh Jahromi S, Amir Maafi A, Aghajanzadeh G. Classification and management of subcutaneous emphysema: a 10-year experience. *Indian Journal of Surgery*. 2015 Dec;77:673-7.
 9. Li T, Li YH, Zhang M. Bronchial tuberculosis with recurrent spontaneous pneumothorax: A case report. *BMC Pulmonary Medicine*. 2023 Dec;23(1):1-4.
 10. Andani NM, Savitri PD. Persistent secondary spontaneous pneumothorax as a complication of tuberculosis infection: a case report. *Intisari Sains Medis*. 2022 Feb 28;13(1):131-5.
 11. Tran Q, Mizumoto R, Mehanna D. Management of extensive surgical emphysema with subcutaneous drain: A case report. *International journal of surgery case reports*. 2018 Jan 1;44:126-30.
 12. Cerfolio RJ, Bryant AS, Maniscalco LM. Management of subcutaneous emphysema after pulmonary resection. *The Annals of thoracic surgery*. 2008 May 1;85(5):1759-65.
 13. Putri PP, Kaniya TD. Evaluasi Radiologis Pneumotoraks Spontan Sekunder pada Pasien dengan Tuberkulosis Paru Kasus Relaps. *Medical Profession Journal of Lampung*. 2019 Jul 31;9(2):359-65.
 14. Costumbrado J, Ghassemzadeh S. Spontaneous pneumothorax. *InStatPearls [Internet]* 2022 Jul 25. StatPearls Publishing.