



PROCEEDING BOOK

PKB XXVI 2018

PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN (PKB) XXVI
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNUD/RSUP SANGLAH 2018

“Controversies in Internal Medicine”



UDAYANA UNIVERSITY PRESS

PKB XXVI 2018

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) XXVI
Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD/RSUP Sanglah 2018

“Controversies in Internal Medicine”

PROCEEDING BOOK

Prime Plaza Hotel-
Gedung Angsoka Lantai 4 RSUP Sanglah Denpasar
1-3 November 2018

EDITORS :

Prof. DR. dr. I Made Bakta, Sp.PD-KHOM, FINASIM
Prof. DR. dr. I Dewa Nyoman Wibawa, Sp.PD-KGEH, FINASIM
Prof. DR. dr. Ketut Suastika, SpPD-KEMD
Prof. DR. dr. Tjok Raka Putra, SpPD-KR
Prof. DR. dr. K Tuti Parwati, SpPD-KPTI
Prof. DR. dr. IB Ngurah Rai, SpP (K)
Prof. DR. dr. Gde Raka Widiana, SpPD-KGH
DR. dr. Tuty Kuswardani, SpPD-KGer, MARS
DR. dr. K Rina, SpPD, SpJP



UDAYANA UNIVERSITY PRESS

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
KONTRIBUTOR	ii
DAFTAR ISI	viii
JADWAL ACARA	xiv
<i>MATERI</i>	
<u>SYMPOSIUM</u>	
CONTROVERSIES IN MEDICINE: CHALLENGES AND OPPORTUNITIES I Made Bakta	1
GOAL ORIENTED IN HYPERTENSION: UNDER CONTROL WITH SINGLE PILL COMBINATION: AMLODIPINE/ VALSARTAN I Wayan Sudhana	11
CURRENT CONCEPTS IN CHRONIC HEPATITIS B TREATMENT I D N Wibawa	19
ANTIVIRAL THERAPY: SHOULD IT BE LIFELONG? I G A Suryadharma	28
ROLE OF KIDNEY IN GLUCOSE HOMEOSTASIS I Gde Raka Widiana	31

LINKING TYPE 2 DIABETES MEDICATION WITH CARDIOVASCULAR OUTCOME Ketut Suastika	58
DIAGNOSTIC MODALITY FOR LUNG TUBERCULOSIS I Made Bagiada	72
ROLE OF IGRA IN DIAGNOSIS OF LUNG TUBERCULOSIS Elva Aprilia Nasution	88
CONTROVERSION OF PHARMACOLOGIC THERAPY FOR ANOREXIA IN ELDERLY Tuty Kuswardhani	89
CHOOSING AMINO ACIDS FOR TREATING SARCOPENIA IN ELDERLY: WHICH ONE IS BETTER? I G P Suka Aryana	106
OVERVIEW OF OSTEOARTHRITIS Tjokorda Raka Putra	113
CURRENT TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS Gde Kambayana	127
CORTICOSTEROID HARMFUL EFFECTS ON SEPSIS I Ketut Agus Somia	136
MANAGEMENT OF DIABETES: START WITH THE RIGHT CHOICE I Ketut Suastika	142
MANAGEMENT OF HYPERTHYROIDISM Made Ratna Saraswati	152

REPLACEMENT THERAPY IN HYPOTHYROIDISM Risa Anwar	160
INSULIN THERAPY IN THE DIABETES EMERGENCY: WHAT'S THE GUIDELINE SAID TO IMPROVE PATIENT OUTCOME Ketut Suastika	165
THE ROLE OF RAPID INSULIN ANALOGUE IN DIABETES MANAGEMENT: FOCUS ON GLULISINE CLINICAL EVIDENCE Made Ratna Saraswati	177
MECHANISM OF DRUG ALLERGY Ketut Suryana	184
DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF DRUG ALLERGY Ketut Suardamana	194
CURRENT DIABETES ORAL TREATMENT: ARE THEY STILL EFFECTIVE AND SAFE? Made Ratna Saraswati	207
IS GLYCEMIC CONTROL STILL AT THE CORE OF T2D MANAGEMENT IN THE ERA OF CV OUTCOME STUDIES? Ketut Suastika	217
LONG TERM BENEFITS ON INTENSIVE GLUCOSE CONTROL FOR PREVENTING END-STAGE KIDNEY DISEASES A. A. Budhiarta	227
ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: HOW TO REVEAL THE TRUE CAUSE? I Gde Raka Widiana	232

ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: IS IT ERYTHROPOETIN RESPONSIBILITY?	238
Yenny Kandarini	
THROMBOEMBOLIC EVENT PREVENTION: WHICH PATIENT AND WHEN?	246
Renny Anggreni Rena	
THROMBOSIS: TO PREVENT OR TO THREAT? WHICH DRUG?	253
I Wayan Losen Adnyana	
RATE CONTROL FOR ATRIAL FIBRILATION	264
Adelia Yasmin	
RHYTM CONTROL FOR ATRIAL FIBRILATION	268
I Made Putra Swi Antara	
<u>WORKSHOP</u>	
OVERVIEW: GENERAL CONSIDERATION OF LOCAL INJECTION IN MUSCULOSKELETAL PROBLEM	272
Gede Kambayana	
ROLE OF CORTICOSTEROID (TRIAMCINOLONE) IN MUSCULOSKELETAL INJECTION	280
Pande Ketut Kurniari	
ROLE OF ULTRASONOGRAPHY-GUIDED INJECTION IN JOINT PAIN: PLANTAR FASCIITIS, KNEE, SHOULDER, AND LOW BACK PAIN	288
Arif Soemarjono	
OVERVIEW OF PLEURAL EFFUSION: ETIOLOGY, DIAGNOSIS, AND TREATMENT	313
IGNB Artana	

MANAGEMENT OF PLEURAL EFFUSION USING MINI WATER SEALED DRAINAGE (MINI WSD) I Gede Ketut Sajinadiyasa	327
CLINICAL REASONING OF CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS (CAPD) Yenny Kandarini	332
TEHNIQUE OF CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS (CAPD) I Gusti Ngurah Agung Tresna Erawan	346
RECENT INFECTION COMPLICATION MANAGEMENT IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS Nyoman Paramita Ayu	362
PRE TRAVEL PREVENTIVE CARE Ni Made Dewi Dian Sukmawati	371
VACCINATION SAFETY AND VACCINE RELATED ADVERSE REACTION I Made Susila Utama	372
<i>VACCINE HANDLING AND PREPARATION</i> Ni Made Dewi Dian Sukmawati	374
MANAGEMENT OF THYROID NODULE: MEDICAL ASPECT PRE AND POST OPERATION I Made Siswadi Semadi	375
FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY (FNAB): METHOD AND PATHOLOGY ANATOMY RESULT INTERPRETATION Luh Putu Iin Indrayani Maker	381
<u>ABSTRAK POSTER PENELITIAN DAN LAPORAN KASUS</u>	392

**OVERVIEW PENYAKIT MUSCULOSKELETAL
DENGAN POTENSI TERAPI INJEKSI LOKAL**

Gede Kambayana

Divisi Reumatologi

Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

PENDAHULUAN

Injeksi intra-artikuler merupakan salah satu tindakan dibidang rematologi yang sangat penting dan sering dilakukan. Injeksi intraartikuler adalah suatu tindakan melakukan suntikan intra-artikuler atau peri-artikuler (tendon, bursa). Dengan tindakan ini dalam bidang reumatologi mempunyai manfaat yang sangat besar dalam memulihkan keluhan penderita serta mempercepat penyembuhan artritis sehingga dapat mengurangi kecacatan sendi akibat artritis. Injeksi intra-artikuler sudah lama dikenal, yang pertama kali melakukan tindakan injeksi ini adalah Hollander (1951).

Injeksi intra artikuler bisa digunakan untuk tindakan diagnostik misalnya aspirasi sendi serta untuk terapi misalnya membuang kelebihan cairan sendi, injeksi obat. Injeksi obat yang sering digunakan antara lain kortikosteroid, anestetik lokal, obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) dan hyaluronan. Yang paling sering digunakan dibidang rematologi adalah injeksi intra-artikuler kortikosteroid. Pada umumnya untuk mengurangi efek samping terapi kortikosteroid sistemik. Injeksi Kortikosteroid intraartikuler biasanya digunakan terutama untuk pengobatan artritis atau nyeri sendi yang hebat.

Sebelum melakukan injeksi intra-artikuler hal yang penting diperhatikan adalah mengetahui tehnik serta syarat-syarat penyuntikan. Pengetahuan tentang bagaimana tehnik yang benar dalam melakukan tindakan injeksi intra-artikuler sangatlah penting karena dengan mengetahui tehnik serta syarat penyuntikan kita dapat menghindari efek samping dan penggunaan injeksi intra artikuler yang berlebihan yang mana kedua hal ini akan dapat menimbulkan kerusakan sendi dan akhirnya menimbulkan kecacatan sehingga bukan manfaat yang kita peroleh. Demikian juga kita harus tahu indikasi maupun kontra indikasi injeksi intra-artikuler

Teknik injeksi intra-artikuler pada umumnya tidak terlalu rumit, banyak sendi atau tendon yang dapat diinjeksi tanpa bimbingan radiologi, tetapi pada sendi sendi tertentu yang sulit untuk kita mencari lokasi sendinya kadang kita memerlukan ultra sonografi untuk menuntun kita dalam melakukan tindakan injeksi intra-artikuler misalnya injeksi sendi pinggul. Hati-hati bila injeksi tendon bila tidak dilakukan dengan baik dan secara gentle maka akan menimbulkan komplikasi yang fatal yaitu putus tendon. Setiap injeksi sendi maupun tendon mempunyai teknik yang berbeda-beda.

INDIKASI

1. Diagnostik (aspirasi sendi)

Yang dimaksud dengan aspirasi sendi adalah membuang atau mengambil cairan sinovia yang kemudian dilakukan analisa. Aspirasi sendi sendiri selain untuk diagnostik bisa sekaligus bermanfaat untuk terapi karena dengan kita membuang cairan sendi yang maka tekanan intra-artikuler akan menurun sehingga nyeri sendi berkurang.

Aspirasi cairan sendi untuk analisis sangatlah penting terutama untuk evaluasi awal monoarthritis akut, karena untuk menyingkirkan artritis infeksi, karena infeksi merupakan kondisi gawat darurat dibidang reumatologi cairan sendi merupakan kondisi yang emergency karena dapat mengancam jiwa bila tidak dilakukan terapi dengan benar akan menimbulkan kerusakan sendi bahkan kematian penderita. Analisis dari sendi yang terinfeksi biasanya ditemukan leukosit dalam jumlah yang sangat banyak biasanya mencapai 100.000/mL .

Keuntungan lain dari aspirasi sendi kita bisa membedakan apakah artnitisnya suatu artritis inflamasi atau non inflamasi.

Dalam analisa cairan sendi maka harus dilakukan

- a. Hitung leukosit serta jumlah PMN
- b. Pengecatan gram stain serta kultur,
- c. Mencari kristal urat atau pirophosphate
- d. Mengukur kadar glukosa

2. Tindakan terapi :

Injeksi obat-obat tertentu digunakan untuk terapi dibidang reumatologi dengan syarat tidak ada infeksi sendi. Indikasi terapi injeksi intra-artikuler :

- a. hanya 1 atau beberapa sendi yang meradang
- b. hanya 1 atau beberapa sendi yang lebih meradang dari sendi-sendi lain

- c. Ada kontra indikasi sistemik
- d. sebagai pelengkap terapi sistemik untuk peradangan sendi yang sulit diatasi
- e. Untuk menghilangkan nyeri dengan cepat sehingga mempercepat mobilisasi dan mencegah deformitas sendi
- f. Rematik non intra artikuler : bursitis, tenosinovitis, *nerve entrapment syndrome*

KONTRA INDIKASI

1. Infeksi lokal
2. Hipersensitivitas terhadap bahan yang disuntikkan
3. Diatesa hemoragik
4. Sendi yang tidak stabil
5. Fraktur intra-artikuler
6. Sendi yang tidak dapat dicapai
7. Osteoporosis juxta-artikuler yang berat
8. Kegagalan suntikan terdahulu
9. Tidak ada indikasi yang tepat
10. Lesi yang mungkin tidak akan memberikan respon terhadap suntikan

TEKNIK INJEKSI atau ASPIRASI

Semua perlengkapan yang dipakai harus steril. Umumnya dipakai spuit dan jarum yang disposable. Ukuran jarum yang dipakai disesuaikan dengan besar sendi yang akan disuntik. Misalnya jarum nomor 19 atau 21 untuk sendi besar, sedangkan untuk sendi kecil dan jaringan peri-artikuler menggunakan jarum nomor 23 atau 25. Selain jarum ukuran spuit juga penting, ukuran spuit 3-10 ml biasanya digunakan untuk sendi kecil, ukuran 10- 20 ml digunakan aspirasi sendi besar. Perlengkapan lain adalah ballpoint untuk menandai titik yang akan disuntik, anestetik lokal (lidokain atau spray etilklorida), kapas alkohol, kain kasa dan larutan pembersih kulit (misalnya larutan yang mengandung yodium). Juga tak boleh dilupakan botol kecil tempat menampung aspirat guna pemeriksaan cairan sendi lebih lanjut. Sarung tangan sangat penting untuk melindungi dokter dari kontaminasi cairan sendi

Penentuan tempat yang tepat sangat penting. Keberhasilan suntikan lokal sangat bergantung pada pengetahuan anatomis sendi maupun tendon . Sebelum melakukan penyuntikan, dokter harus mempunyai gambaran jelas tentang tempat

yang akan disuntik (diperjelas dengan penekanan ujung ballpoint atau diberi tanda dengan kuku) dan jalur yang akan dilalui oleh jarum suntik. Kemudian dilakukan pembersihan serta tindakan aseptis dan antisepsis pada tempat yang akan disuntik. Draping hanya diperlukan pada penderita imunokompromis atau jika diperkirakan prosedur akan berlangsung lama atau sulit.

Umumnya pendekatan dilakukan di daerah ekstensor untuk menghindarkan atau mengurangi kemungkinan trauma neurovaskuler. Mengenai penggunaan anestetik lokal, terdapat beberapa variasi. Tindakan untuk mengurangi sensasi tusukan jarum (misalnya semprotan etilklorida atau anestesi lokal dengan infiltrasi lidokain melalui jarum yang sangat halus) kadang-kadang diperlukan. Ada yang tidak menggunakannya sama sekali, ada yang hanya pada tempat tertentu saja dan bagi yang memberikannya mungkin sebelum atau bersama-sama dengan kortikosteroid. Pengenceran dengan lidokain dapat menghilangkan nyeri dengan cepat walaupun sementara dan akan meyakinkan dokter bahwa suntikan yang diberikan mencapai sasaran dengan tepat. Di samping itu dapat juga merupakan sarana bagi kortikosteroid untuk mencapai seluruh daerah sendi.

Pasien diminta untuk terlentang dan santai, pemeriksa duduk disebelah pasien, pemeriksa membuat tanda dengan tepat pada tempat jarum masuk, Persiapan sebelumnya aspirasi kulit dibersihkan dengan kapas steril yang mengandung alkohol, diikuti dengan iodine dan kemudian dibersihkan dengan alkohol lagi. Untuk mengurangi nyeri pada permukaan kulit, dapat diberikan anestesi lokal dengan *ethyl chloride spray*. Jarum kecil dengan ukuran 25 gauge ditusukkan pada tempat yang telah diberi tanda ke dalam artikuler . Saat jarum menembus artikuler , maka tidak terasa tahanan pada jarum yang masuk. Jarum kemudian ditarik, dan kulit bekas jarum tersebut ditutup dengan kasa. Sebelum melakukan injeksi sebaiknya dilakukan aspirasi cairan sendi untuk memastikan jarum sudah berada dalam ruang sendi. Jika didapat cairan sendi, cairan ini harus dikeluarkan terlebih dahulu untuk meminimalisir pengenceran obat yang disuntikkan. Selanjutnya analisis cairan sinovial tersebut harus segera dilakukan untuk menghindari penurunan jumlah sel dan kristal, atau munculnya kristal artefak.

Prosedur injeksi

1. Sendi jari –jari *Finger and Metacarpophalangeal*.

Indikasi : arthritis Rheumatoid Arthritis, arthritis psoriatic, Bouchard's nodes aktif

Dosis kortikosteroid : 10-15 mg metylprednisone acetate (no. 25 or no. 27 needle)

Tehnik : injeksi dilakukan pada area sendi dorso lateral dengan sendi seminim flexi. Yang perlu diperhatikan jangan melakukan ever distensi sendi

Komplikasi: *joint hiperlaxiti*, kalsifikasi kapsul sendi

2. *Flexor tendon sheath*

Indikasi : *trigger finger; flexor tenosynovitis pada RA, arthritis psoriatic*

Dosis kortikosteroid : 15-20 mg metylprednisone acetate campur dengan 1-2 ml lidocaine (no. 25 or no. 27 needle atau no. 23 butterfly)

Tehnik distal dari *palmar crease* dari ibu jari, proximal palmar crease, distal *palmar crease* dengan posisi injeksi 45°, dan sebelum obat dimasukkan periksa dahulu apakah jarum benar menusuk tendon sheath dengan cara penderita disuruh melakukan gerakan sendi dan jarum ikut bergerak maka berarti jarum telah mencapai tendon hindari injeksi yang terlalu dalam, bila akan melakukan injeksi ulang maka tegang waktu yang dibutuhkan sekitar 2- 3 minggu post injeksi

Komplikasi : extravasasi superfisial menimbulkan *focal palmar fat atrophy*, ruptur tendon dan infeksi iatrogenik.

3. *Carpal tunnel syndrome*

Dosis : 30-40 mg metylprednisolone acetate dicampur 2-3 ml lidocaine (no. 22, no. 25 or no. 27 needle or no. 23 butterfly)

Tehnik : distal dari wrist crease dan medial dari tendon palmaris longitudinal , posisi injeksi 45 derajat , yang perlu diperhatikan sebelum obat dimasukkan penderita diminta untuk menggerakkan jari jarinya untuk melihat apakah jarum tidak mengenai tendon bila jari jari digerakkan dan jarum tidak bergerak mengindikasikan bahwa jarum tidak menusuk tendon bila telah pasti jarum tidak menusuk tendon maka injeksi dapat dilakukan Komplikasi. Parestesis sementara

4. Pergelangan tangan

Indikasi : *acute arthritis* pada kasus CPPD, gout, RA

Dosis : 30-40 mg metylprednisone acetate (no. 25 or no. 27 needle).

Tehnik : pada *joint line* dasar dari metacarpophalang I, jarum masuk pada sendi sesuai dengan anatomi sendi yaitu persis diantara tendon abductor policis longus dan exten- sor policis brevis anterior dan extenxor policis longus posterior, hindari arteri radialis posterior

Yang perlu diperhatikan neovaskular struktur sekitar tempat injeksi.

Komplikasi : tidak ada

5. Sendi siku

Indikasi : *aspiration in acute arthritis, injection in RA and psoriatic arthritis*

Dosis : 30-40 mg metylprednisone acetate (no. 22, no. 25 or no. 27 needle).

Tehnik :

- Injeksi pada bagian posterior : cari atau raba terlebih dahulu darah tengah antara 2 tendon tricep dan palpasi sendi siku bagian belakang . jarum dimasukkan fossa olekranon aspirasi dulu sebelum injeksi
- Injeksi lateral pada sisi lateral : injeksi masuk melalui sendi radiocapitelar

6. Tennis elbow

Indikasi : pada yang gagal dengan terapi konservatif

Dosis : 10-20 mg metylprednisone acetate (no. 25 or no. 27 needle).

Tehnik pada titik nyeri, jarum dimasukkan sampai menyentuh daerah periostal dan campurkan lidocain saat injeksi, bila nyeri masih menetap setelah post injeksi menandakan injeksi yang salah, jangan injeksi terlalu superficial untuk mendapatkan hasil yang baik, hati hatri jangan injeksi berulang ulang karena akan menimbulkan nyeri kronik

7. Sendi bahu

Shoulder (sendi glenohumeral)

Indikasi : *aspiration pada arthritis akut, RA, spondyloarthropathy, frozen shoulder; OA*

Dosis : 40-60 mg metylprednisone acetate (no. 22 needle).

Tehnik : Pendekatan posterior : pasien dalam posisi duduk, palpasi daerah tepi posterior dari acromion, kemudian turun satu 1 cm dan bergerak medial 1 cm dari akromion kemudian jarum dimasukkan secara posteroanterior Pendekatan anterior : pasien dalam posisi duduk, pasien diminta rileks posisi lengan fleksi 90 derajat. Raba prosesus coracoid, turun 1 cm dan bergerak lateral 1 cm, injeksi jarum dilakukan secara anteroposterior, injeksi biasanya dicampur dengan lidocain.

Komplikasi : vasovagal refleks

8. Sendi Lutut

Indikasi : aspirasi sendi, *RA, spondyloarthropathies, OA, crystal-induced synovitis*

Dosis : 40-60 mg methylprednisone acetate (no. 22 needle).

Tehnik : Pendekatan lateral : palpasi patella, kemudian 1/3 dari patella palpasi kebawah sampai ketemu daerah sendi, biasanya celah sendi berbentuk segitiga, masukkan jarum kearah anterior proximal

Pedekatan medial : palpasi patella, tentukan batas tengahnya, lalu palpasi turun kebawah sampai ketemu sendi antara femur dan tibia. Jarum dimasukkan secara langsung

Daftar Pustaka :

1. Cohen As , goldenberg D, Synovial fluid in cahen As . editor Laboratory diagnostic procedure in the rheumatic diseases 3rd edition. Orlando FL. Grune & straton 1985 1-54Cush
2. Cush JJ.Synovial FluidAnalysis Arthrocentesis and Joint Injection Techniques:Rheumatology Di- agnosis and Therapeutics.Ed:Cush JJ,KavanaughAF. 1st ed. Pensylvania:Lippincott Williams and Wilkins 1999 : 61.
3. Cush JJ. Approach to Articular and Musculoskeletal Disorders. In:Horrison's Principles Internal Medicine.Ed:Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Martin, Fauci, Root. 15thed. New York:Mc Graw-Hill. 2001 :1883.
4. Dieppe P.Identification of Crystals in Synovial Fluid.*Ann Rheum Dis*. 1999;58:261.
5. Fye KH.Aspiration & Joint Injection.In:Current Rheumatology Diagnosis & Treatment.Ed:Imboden J,Hellmann DB,Stone JH.1sted. United States:McGraw-Hill Companies,. 2004: 10.
6. Gardner GC.Synovial Fluid Analysis.*Artech Diagnostics* 1997;8:1.
7. Hughes RA.Septic Arthritis.MRCP MD Rheumatology Department St Peter's Hospital Guildford RoadChertseyKT.1996:6OPZ.
8. Radin.Synovial Fluid.In:Arthritis andAllied Conditions.Ed:Koopman WJ.1sted. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins.2001: 83.
9. Wener MH(2005).Synovial Fluid Analysis.Am College of Rhematology. [http:// www.rheumatology.org/publications/primary care/number6/hrh0033698.asp.aud=m/](http://www.rheumatology.org/publications/primary_care/number6/hrh0033698.asp.aud=m/)

MODALITAS TERAPI INJEKSI LOKAL DI BIDANG REUMATOLOGI

Pande Ketut Kurniari

Divisi Reumatologi

Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

(Disampaikan pada Workshop PKB XXVI 2018)

Pendahuluan

Terapi dengan injeksi local berupa injeksi intraartikuler, periartikuler dan soft tissue terhadap kasus muskuloskeletal sudah dilaksanakan selama lebih dari 50 tahun. Injeksi dapat berupa tindakan melakukan suntikan kedalam sendi (intraartikuler) atau disekitar sendi (peri artikuler) (bursa atau tendon) atau kedalam struktur *soft tissue*. Tindakan injeksi ini memberikan manfaat yang sangat besar dibidang rematologi untuk memulihkan keluhan pasien sehingga mempercepat penyembuhan pada kasus artritis sehingga mengurangi kecacatan sendi akibat artritis.

Secara garis besar tujuan injeksi intraartikuler ada dua yaitu untuk diagnostik dan terapiutik. Injeksi intraartikuler untuk tujuan diagnostik dilakukan dengan melakukan artrosintesis (aspirasi cairan sendi). Hasil aspirasi cairan sendi selanjutnya dilakukan analisa dan kultur bila diperlukan. Beberapa keadaan yang dapat diagnosis dari analisa cairan sendi adalah artritis septik, artritis gout, artritis kristal lainnya serta hamartrosis.

Injeksi intraartikuler untuk tujuan terapi dilakukan dengan menyuntikkan beberapa pilihan obat kedalam sendi atau ke jaringan sekitar sendi (periartikuler).

Indikasi tindakan injeksi :

Table 1. Common Indications for Therapeutic Injections

Inflammatory arthritides

Adult and juvenile rheumatoid arthritis
Crystal-induced arthritis (gout; pseudogout)
Spondyloarthropathies (Reiter syndrome; psoriatic arthritis)

Noninflammatory arthritides

Osteoarthritis (most commonly of knee, distal interphalangeal, proximal interphalangeal, carpometacarpal and metatarsophalangeal joints)

Periarticular/soft-tissue injections*

Bursitis
Carpal tunnel syndrome
Epicondylitis
Tenosynovitis

**—Therapeutic injections can be used for other nonarticular conditions as well.*

Beberapa modalitas yang dipilih untuk injeksi intra/periartikuler

1. Kortikosteroid

Steroid intraartikuler telah digunakan sebagai terapi sejak 1950 an, digunakan untuk terapi inflamasi dan nyeri pada lutut. Steroid telah terbukti efektif secara sementara mengatasi keluhan sendi pada kasus osteoarthritis dan inflamasi lainnya. Disisi lain penggunaan jangka panjang juga memberikan efek negatif terhadap kartilago.¹

Mekanisme kerja steroid intraartikuler atau periartikuler adalah mengurangi reaksi peradangan dengan membatasi dilatasi kapiler dan permeabilitas struktur vaskuler. Mekanisme lainnya adalah membatasi akumulasi leukosit polimorfonuklear dan makrofag dan mengurangi pelepasan kinin. Efek lainnya adalah menghambat pelepasan enzim destruktif yang dapat merangsang pembentukan debris yang dapat menghancurkan sendi terutama tulang rawan sendi. Beberapa

penelitian lain menyebutkan bahwa steroid juga menghambat pelepasan asam arakhidonat sehingga mengurangi pembentukan prostaglandin yang dapat merangsang pengeluaran sitokin proinflamasi dan dapat menyebabkan nyeri. Efek selanjutnya adalah meningkatkan sintesis asam hyaluronat, stabilisasi membran lisosom, dan peningkatan viskositas cairan sendi. Pemakaian obat ini bertujuan untuk mengontrol inflamasi steril sendi, menghilangkan inflamasi sendi secara cepat dan membantu terapi fisik pada kontraktur sendi.

Indikasi penggunaan steroid intra ataupun periartikuler adalah pada kondisi efusi sendi, osteoarthritis, gouty arthritis, bursitis dan tendinitis.

Kontraindikasi penggunaan steroid injeksi adalah :

- Infeksi : infeksi lokal ataupun infeksi umum yang dapat menyebabkan bakterimia.
- Antikoagulan : pasien yang mendapatkan obat-obat antikoagulan harus berhati-hati terhadap risiko perdarahan
- Diabetes mellitus yang tidak terkontrol
- Deformitas atau destruksi sendi yang luas, misalnya pada kondisi lutut yang tidak stabil atau kontraktur luas. Pada kondisi diatas masih diindikasikan injeksi steroid jika terdapat efusi sendi yang berat dan pasien setuju untuk tidak melakukan aktifitas berlebih dalam beberapa hari setelah tindakan.
- Obesitas: karena sulitnya penetrasi serta tingginya beban lutut.

Komplikasi yang dapat timbul dari tindakan injeksi intraartikuler ini antara lain :

- Efek sistemik : efek rebound fenomena, hiperkortisonism walaupun jarang
- Infeksi
- Peradangan lokal.
- Atrofi kulit dan subkutis
- Nyeri sampai syok neurogenik
- Alergi bahan yang disuntikkan
- Kerusakan rawan sendi
- Nekrosis aseptik
- Ruptur tendon dan ligamen

Semua komplikasi tersebut diatas dapat diminimalisasi dengan memperhatikan indikasi, kontraindikasi serta memenuhi prosedur tindakan yang baik.

Beberapa jenis steroid yang sering digunakan untuk injeksi intraartikuler adalah Triamcinolone, dexamethason, betamethason, hidrokortison, prednisolon. Perbedaannya terletak pada susunan kimia dan sifat farmakologinya

Tabel 1. Preparat steroid yang dapat digunakan untuk injeksi lokal

Preparat	Sediaan (mg/ml)	Dosis (mg)	Durasi kerja IA (jam)
Hydrocortisone acetate	50	25	6
Betametasone acetate	6	1,5-6	9
Triamcinolone acetate	10	5-40	14
Triamcinolone hecatonide	20	5-40	21

2. Asam Hyaluronat

Asam Hyaluronat adalah salah satu komponen dari cairan sendi, merupakan suatu glikosaminoglikan berat molekul tinggi yang diproduksi oleh sinoviosit dan didrainase melalui aliran limfatik. Asamhyaluronat (AH) merupakan polisakarida yang terdiri dari N-acetylglucosamine dan glucuronic acid (asam glukoronik). AH yang dijual dihasilkan dari hewan, talipusat, jenger ayam.³

Sendi yang mengalami osteoarthritis mengandung cairan synovial yang sudah berkurang viskositas dan konsentrasinya serta molekulnya menjadi lebih rendah sehingga fungsinya untuk absorpsi, lubrikasi dan pelindung sendi menjadi berkurang. AH memiliki efek kondroproteksi, sintesis proteoglikan, anti inflamasi, analgetik, efek mekanik dan memperbaiki kerusakan subkondral. AH dapat menghambat apoptosis dari kondrosit dan meningkatkan proliferasi dari kondrosit. AH diduga berikatan dengan *cluster determinant* 44 (CD 44) dan menghambat IL-1 β dan menurunkan sintesis MMP-1,2,3,9 dan 13. Efek ini lebih poten pada *high molecular* dibandingkan dengan *low molecular* hyaluronat. Penghambatan apoptosis kondrosit juga diperantarai oleh ikatan AH dengan CD44 menurunkan ekspresi ADAMTS yang memecah agrekan,

vesikan dan protein penyusun matriks lainnya, ikatan ini juga menurunkan sintesis prostaglandin dan meningkatkan ekspresi HSP 70. AH juga meningkatkan sintesis proteoglikan dan glikosaminoglikan. AH juga menekan degradasi agrekan (suatu proteoglikan utama), efek ini diperantarai interaksi antara AH dengan ICAM-1. AH juga memiliki efek antiinflamasi melalui penghambatan IL-1 β . AH juga menekan mediator proinflamasi IL-8, IL-6, PGE2 dan TNF α . AH sebagai viskosuplemen memiliki efek sebagai pelumas dan mencegah friksi, kapsul sendi terlindungi melalui efek peredamnya. AH memiliki efek pada tulang subkondral melalui supresi MMP-13 dan IL-6 yang menghambat metabolisme tulang subkondral yang abnormal pada penderita osteoarthritis. AH menurunkan aksi dari nosiseptor sendi yang memberikan efek analgesik. AH berfungsi sebagai pelumas dari *shear stress* dan juga sebagai peredam pada *compressive stress*. Sediaan AH dapat dibagi menjadi berat molekul rendah 0,5 -1,5 juta Dalton (*low molecular weight*) mencapai konsentrasi maksimum dalam sendi dan diduga memiliki efek antiinflamasi. Sedangkan berat molekul tinggi (*high molecular weight*) 6-7 juta Dalton memiliki retensi dalam sendi yang lebih baik dan diduga memiliki efek antiinflamasi yang lebih poten.²

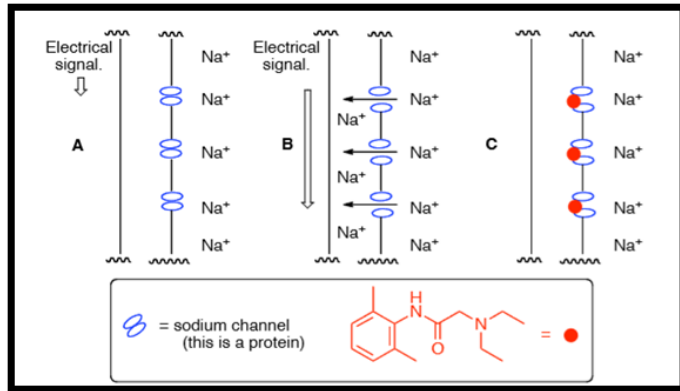
Indikasi pemberian AH intraartikular sendi lutut sebagai viskosuplemen adalah pada pasien osteoarthritis yang tidak memberikan respon terapi yang adekuat atau gagal terapi konservatif seperti NSAID atau modalitas non farmakologi seperti rehabilitasi medis. Kontraindikasi injeksi AH adalah pasien memiliki alergi terhadap komponen protein hewani, dalam kondisi hamil atau menyusui atau terdapat infeksi baik dalam sendi maupun sekitar sendi.

Tabel 2. Beberapa produk asam hyaluronat :

Produk	Euflexa® (1 % sodium hyaluronate)	Hyalgan® (sodium hyaluronate)	Orthovisc® (hyaluronan BM tinggi)	Supartz® (sodium hyaluronate)	Synvisc® (hyalan G-F 20)
Dosis per injeksi (mg)	20	20	30	25	16
Jumlah injeksi per terapi	3	3-5	3 atau 4	5	3
Durasi bebas nyeri	3 bln	3 injeksi : 2 bln 5 injeksi: 6 bulan	6 bulan	6 bulan	6 bulan
Berat molekul (x10 ⁶ d)	2,4-3,6	0,5-0,7	1,0-2,9	0,6-1,2	6,0

3. Anestesi lokal

Anestesi lokal bekerja dengan memblokir konduksi saraf secara reversibel di area dekat injeksi sehingga mengakibatkan hilangnya sensasi nyeri di area terbatas. Konduksi impuls saraf dihambat dengan cara menghambat saluran sodium (*channel*) di serabut saraf akhir (*nerve ending*) dan sepanjang axon. Hambatan ini akan menurunkan permeabilitas membran sel terhadap ion sodium dengan cara berkompetisi dengan tempat ikatan kalsium yang mengatur permeabilitas sodium. Perubahan permeabilitas ini akan mengakibatkan turunnya depolarisasi dan meningkatnya ambang eksitabilitas yang mencegah potensial aksi dari saraf.⁷



Gambar 1. Cara kerja lidokain⁷

Table 4

Comparative Table of LAs

Generic Name	Trade Name	Relative Potency	Protein Binding (%)	pKa Value*	Lipid Solubility	Onset	Duration of Action (min)
Procaine hydrochloride	Novocain	1	5.8	8.9	1.7	Moderate	30–60
Lidocaine hydrochloride	Xylocaine	2	55	7.8	25	Rapid	80–120
Bupivacaine hydrochloride	Marcaine	8	96	8.1	346	Longest (2–10 min)	180–360
Ropivacaine hydrochloride	Naropin	6	95	8.1	115	Moderate	140–200

Note.—Information obtained from package inserts.

* pKa = logarithmic acid dissociation constant.

Beberapa macam anestesi lokal yang yang dipakai :

Anestesi lokal yang sering dipakai untuk kasus musculoskeletal adalah Lidokain hydrochloride karena onsetnya cepat tetapi efeknya juga cepat. Kontraindikasi penggunaan lidokain adalah alergi. Pada sediaan lidokain yang bercampur dengan epinefrin harus berhati-hati pada penderita hipertensi dengan gangguan jantung. Efek samping penggunaan lidokain adalah akibat rangsangan simpatetik yaitu toksisitas terhadap CNS dan kardiak. Gejala toksisitas CNS antara lain tremor, *shivering*, *muscle twitching*, hypoventilation, respiratory arrest, and generalized convulsion. Gejala kardiaktoksitas antara lain aritmia sampai henti jantung.⁷

Kesimpulan

Modalitas injeksi pada kasus muskuloskeletal dapat dilakukan sebagai alternatif terapi pada kasus gagal atau alergi terapi oral. Penggunaan steroid injeksi intra dan periartikuler seperti pada kasus efusi sendi, bursitis, tendinitis. Penggunaan AH merupakan pilihan terapi yang aman dan efektif pada osteoarthritis yang bergejala. Pemberian injeksi ini dengan tetap memperhatikan indikasi dan kontraindikasi serta perlu teknik yang tepat untuk dapat mencapai efek terapi yang diharapkan.

Daftar Pustaka

1. Wernecke C, Braun H J., and Dragoo J L The Effect of Intra-articular Corticosteroidson Articular CartilageA Systematic Review. The Orthopaedic Journal of Sports Medicine,2015:1-7.
2. Aggarwal A, Sempowski I P. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis Systematic review of the literature. Can Fam Physician 2004;50:249-256.
3. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *JEADV* (2005) 19; 308–318
4. Migliore A, Granata A Intraarticular use of hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis. *Clinical Intervention in Aging*. 2008;3(2)265-269.
5. Maheu E, Rannou F,Reginster J. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Evidence fromreal-lifesetting trial sand surveys. *Seminarsin Arthritisand Rheumatism*:45(2016)S28–S33
6. Moreland L W. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for thetreatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther*2003, 5:54-67
7. MacMahon P J, EustaceS J, Kavanagh EC.Injectable Corticosteroid and Local Anesthetic Preparations: A Reviewfor Radiologists. *Radiology* 2009; 252(3): 647-661.
8. Stephen M B,Beutler A I, and o'Connor FG. Musculoskeletal Injections: A Review of the Evidence. *Am Fam Physician* ;2008;78(8):971-976
9. RD Altman, A. Manjoo, A. Fierlinger, F. Niazi and M. Nicholls The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorder* 2015 (16): 321.

**THE ROLE OF ULTRASONOGRAPHY-GUIDED INJECTION IN JOINT PAIN :
PLANTAR FASCIITIS, KNEE, SHOULDER AND LOW BACK PAIN**

Arif Soemarjono

Bandung Musculoskeletal Rehabilitation Care
Jakarta FlexFree Musculoskeletal Rehabilitation Clinic

Pendahuluan

Ultrasonografi muskuloskeletal adalah suatu pemeriksaan menggunakan modalitas pencitraan *ultrasound* (USG) dengan resolusi tinggi untuk mendiagnosis kelainan jaringan lunak seperti otot, tendon, ligamen, saraf, sendi, dan juga digunakan sebagai panduan untuk berbagai tindakan intervensi.¹ Mengapa ultrasonografi muskuloskeletal sangat penting ? Hal ini dikarenakan beberapa kelebihan yang dimiliki ultrasonografi yaitu nyaman, relatif tidak mahal, dapat diulang berkali-kali, non-invasif, tidak mengeluarkan radiasi, dapat membandingkan dengan sisi yang normal dan dapat melakukan pemeriksaan dinamik secara *real-time*.²

Berbagai kelebihan dari ultrasonografi muskuloskeletal menjadikan ultrasonografi sebagai pilihan utama modalitas pencitraan bagi dokter spesialis yang menangani kasus-kasus muskuloskeletal dan neuromuskuler (ortopedi, saraf, reumatologi, ilmu kedokteran fisik dan rehabilitasi, kedokteran olah raga, radiologi sub-bagian muskuloskeletal dan spesialis nyeri / anestesi sub-bagian intervensi nyeri) dalam menangani penderita. Ultrasonografi telah menjadi stetoskop kedua yang menunjang anamnesis dan pemeriksaan klinis, sebagai alat untuk memantau perkembangan penderita secara obyektif setelah mendapatkan program terapi, dan sebagai alat panduan untuk melakukan tindakan intervensi atau injeksi.

Untuk mendapatkan hasil injeksi dengan panduan ultrasonografi yang signifikan diperlukan pengetahuan dasar mengenai ultrasonografi diagnostik dan teknik injeksi dengan panduan ultrasonografi, terutama adalah visualisasi jarum dan target injeksi secara tepat. Dalam *workshop* kali ini akan dibicarakan mengenai teknik injeksi muskuloskeletal dengan panduan ultrasonografi secara umum dan pada beberapa kasus muskuloskeletal yang sering dijumpai yaitu *plantar fasciitis, knee joint pain, shoulder joint pain* dan *low back pain*.

Injeksi muskuloskeletal dengan panduan ultrasonografi Kapan dan mengapa kita memerlukan panduan ultrasonografi dalam injeksi muskuloskeletal?

Ada beberapa indikasi dan latar belakang untuk melakukan injeksi muskuloskeletal dengan panduan ultrasonografi, yaitu:³

1. Ketika kita membutuhkan injeksi yang akurat, misal: injeksi *PRP*, *stem-cells* maupun kortikosteroid pada daerah tertentu seperti *Achilles tendon*, *tibialis posterior tendon*, *biceps femoris caput brevis tendon*, *rhomboid*, *patellar tendon* dll.
2. Ketika target injeksi secara anatomi letaknya dalam, dekat dengan struktur-struktur yang penting seperti saraf, pembuluh darah, organ dalam vital (jantung, paru) dan sulit menentukan target injeksi dengan pemeriksaan fisik seperti bursa, *tendon sheath* dll.
3. Ketika kita hendak melakukan intervensi pada kasus yang sebelumnya memerlukan tindakan pembedahan tetapi bisa dilakukan dengan tindakan intervensi minimalis seperti pada kasus *calcific tendinitis*. Prosedur ini disebut "*barbotage*" atau "*percutaneous lavage and aspiration of calcific tendinitis*".
4. Pada kondisi yang harus menghindari paparan radiasi seperti pada anak kecil, pada penderita keganasan, dan wanita hamil.
5. Injeksi muskuloskeletal dengan panduan ultrasonografi dibandingkan tanpa panduan ultrasonografi memiliki keakuratan, penurunan nyeri, peningkatan luas gerak sendi (LGS), nyeri setelah dan pada saat injeksi dan *cost effectiveness* yang lebih baik.⁴

Teknik Injeksi muskuloskeletal dengan panduan ultrasonografi^{5,6,7}

Tujuan injeksi muskuloskeletal dengan panduan ultrasonografi adalah menghantarkan injektan tepat ke target yang hendak kita capai dengan aman sehingga menghasilkan hasil terapi yang signifikan. Hal-hal yang harus diperhatikan dalam teknik injeksi muskuloskeletal dengan panduan ultrasonografi yaitu pemeriksaan ultrasonografi sebelum injeksi, posisi penderita dan operator, posisi jarum terhadap *transducer*, visualisasi jarum yang baik, pemeriksaan ultrasonografi dan perawatan paska injeksi.

Metode injeksi muskuloskeletal dengan panduan ultrasonografi meliputi :

1. **Guided-injection technique.** Menggunakan alat khusus pemegang jarum , diperlukan ukuran jarum khusus yang sesuai dengan alat pemegang jarum, untuk target yang dalam, membutuhkan sudut yang tepat, memerlukan lebih banyak latihan dan lebih sulit (gambar 1).



Gambar 1. Needle guide-kits and biopsy.

2. **Free-hand technique** dibagi menjadi **direct** dan **indirect technique**. Tidak memerlukan alat khusus. **Indirect technique** yaitu operator menentukan terlebih dahulu target injeksi dengan menggunakan ultrasonografi kemudian menandai daerah tersebut dan melakukan injeksi tanpa panduan ultrasonografi. Teknik ini sederhana, tidak memerlukan persiapan dan peralatan lain, dapat dilakukan pada semua sendi kecuali sendi kecil, sendi yang dalam, dan untuk aspirasi cairan yang minimal. Kekurangan teknik ini adalah tidak bisa mengikuti jalannya jarum sampai ke target. (gambar 2). **Direct technique** adalah teknik yang paling ideal dimana seluruh tindakan injeksi dari awal sampai akhir dipandu ultrasonografi. Teknik ini digunakan untuk injeksi daerah yang dekat dengan organ vital, dan diperlukan posisi jarum dengan *transducer* yang tepat dengan tangan dominan memegang jarum dan tangan non-dominan memegang *transducer* (gambar 3).



Gambar 2. Free-hand indirect technique.



Gambar 3. *Free-hand direct technique.*

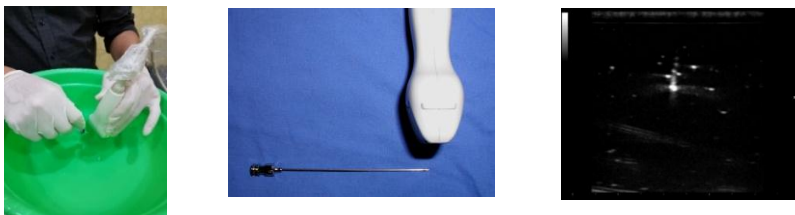
Posisi jarum terhadap *transducer* pada saat kita melakukan injeksi dengan panduan ultrasonografi :

1. ***In-plane.*** Posisi jarum terletak di bawah dan paralel dengan *transducer* pada posisi *long-axis*. Ini adalah posisi ideal karena dengan posisi ini kita bisa melihat ujung jarum dan keseluruhan jarum dengan jelas (gambar 4).



Gambar 4. *In plane.*

2. ***Out of plane.*** Posisi jarum terletak di bawah dan tegak lurus dengan *transducer* pada posisi *long-axis*, jarum akan terlihat sebagai titik *hyperechoic*. Teknik ini biasanya digunakan untuk injeksi sendi superfisial (gambar 5).



Gambar 5. *Out of plane.*

Posisi operator dan penderita saat melakukan injeksi dengan panduan ultrasonografi (gambar 6):

1. Ruang dengan penerangan yang cukup tetapi tidak menyilaukan layar monitor USG.
2. Posisi penderita nyaman mungkin dan tidak menghalangi tindakan operator.
3. Posisi layar harus selalu berada di depan operator setinggi pandangan operator (*eye's level*)
4. Saat hendak memasukkan jarum lihat posisi jarum terhadap *transducer* terlebih dahulu, diusahakan paralel dengan *transducer*, setelah jarum masuk baru melihat layar USG.
5. Posisi operator; siku fleksi 90° dekat dengan tubuh, tinggi kedua bahu rata dan rileks, tangan dominan memegang jarum, tangan non dominan memegang *transducer* dan mata dominan digunakan sama dengan tangan dominan.
6. Untuk memperbaiki posisi jarum atau merubah arah jarum menuju target yang diinginkan Jangan menggerakkan jarum dan *transducer* secara bersamaan melainkan gerakkan salah satunya



Gambar 6. Posisi operator dan penderita pada saat melakukan injeksi dengan panduan ultrasonografi

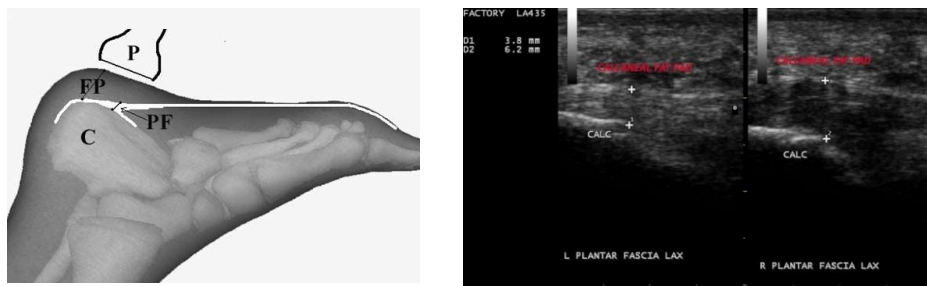
Perawatan paska injeksi muskuloskeletal dengan panduan ultrasonografi ⁷

Perawatan paska injeksi muskuloskeletal terdiri dari segera setelah injeksi dan beberapa hari setelah injeksi.

1. Segera setelah injeksi gerakan secara pasif daerah yang diinjeksi sebanyak 10 repetisi dengan tujuan untuk mendistribusikan injektan secara merata kemudian kompres dingin dengan *cold pack* selama 5-10 menit.
2. Istirahatkan daerah yang diinjeksi selama 3 hari dengan menggunakan alat bantu berjalan atau *orthosis*.
3. Tidak diperbolehkan melakukan olah raga yang membebani daerah yang diinjeksi selama 1 minggu. Latihan luas gerak sendi dan penguatan otot isometrik boleh dilakukan 3 hari paska injeksi.
4. Lanjutkan terapi ilmu kedokteran fisik dan rehabilitasi setelah 1 minggu paska injeksi.

Injeksi *Plantar fasciitis* dengan panduan ultrasonografi

Plantar fasciitis adalah penyebab nyeri tumit tersering dimana sebagian besar proses patologi yang terjadi adalah proses degeneratif *plantar apponeurosis*, sehingga *plantar fasciitis* sering disebut juga *plantar fasciosis*.⁸ Faktor risiko *plantar fasciitis* sebagian besar adalah faktor mekanik seperti obesitas, *pronated feet*, *high-arch feet*, *marathon*, keterbatasan luas gerak sendi pergelangan kaki, berdiri lama (> 2jam), dan faktor sistemik yang bisa menyebabkan kerusakan *plantar fascia* seperti pada *rheumatoid arthritis (RA)*, *ankylosing spondylitis (AS)* dan *seronegative arthropathies* lain yang disertai entesopati.^{9,10} Gambaran klinis *plantar fasciitis* meliputi nyeri tumit terutama pagi hari ketika pertama kali menginjakkan kaki ke lantai dan setelah berjalan beberapa lama nyeri akan berkurang, kekakuan telapak kaki, nyeri tekan dan bengkak pada medial *calcaneus* dan nyeri saat dilakukan peregangan *plantar apponeurosis* dengan ekstensi sendi MTP.¹¹ Gambaran ultrasonografi *plantar fasciitis* ; penebalan fusiform *plantar apponeurosis* > 4mm, hilangnya gambaran normal, *hypoechoic* dan batas yang kabur dari *plantar apponeurosis* (gambar 7).^{12,13,14}



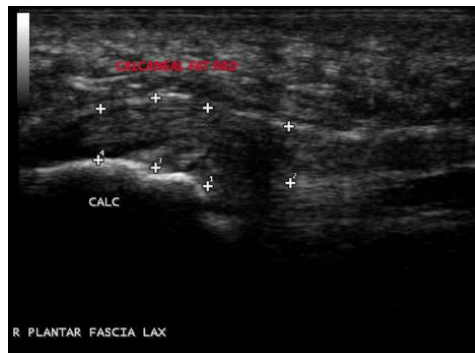
Gambar 7. *Plantar fasciitis*. Ultrasonografi proyeksi long axis; penebalan fusiform plantar apponeurosis kanan (6,2mm), hilangnya gambaran normal plantar apponeurosis dengan daerah *hypoechoic* di dalamnya, batas tepian plantar apponeurosis kabur dibandingkan dengan gambaran normal plantar apponeurosis kiri. *PF*= *plantar fascia*, *FP*= *fat pad*, *C*= *calcaneus*, *P*=*probe*.

Injeksi *plantar fasciitis* dapat berupa injeksi kortikostroid, *PRP* (*Platelet Rich Plasma*), *dextrose prolotherapy*, *hyaluronic acid* (*HA*), *NaCl* dan lidokain dengan teknik *tenotomy*.¹³ Injeksi dapat dilakukan dengan panduan atau tanpa panduan ultrasonografi dimana keduanya mempunyai keakuratan yang baik bila dilakukan dengan benar. *Kane et al.* mengatakan bahwa angka keberhasilan injeksi *plantar fasciitis* tanpa panduan ultrasonografi adalah sebesar 80% dan 93% dengan panduan ultrasonografi, meskipun demikian *Kayhan A et al.* melaporkan angka kejadian ruptur *plantar apponeurosis* dengan injeksi tanpa panduan ultrasonografi adalah sebesar 9,8% dan 15% untuk terjadinya atrofi *calcaneal fat pad* terutama pada injeksi kortikosteroid berulang.^{15,16}

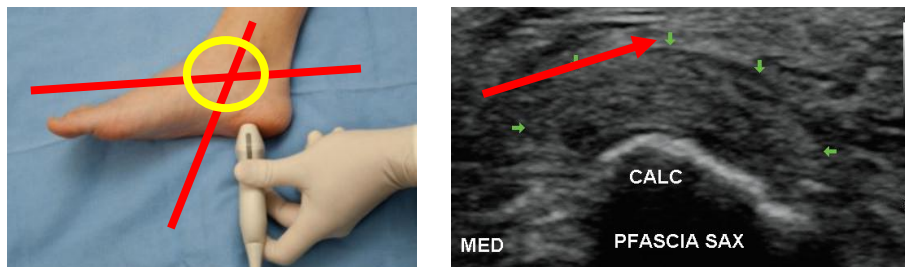
Teknik injeksi plantar fasciitis dengan panduan ultrasonografi (gambar 8 & 9):^{7,14,17}

1. **Posisi transducer dan jarum** : *transducer long axis* terhadap *plantar fascia* dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane* atau *transducer short axis* terhadap *plantar fascia* dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane*. Khusus untuk *tenotomy*, injeksi D15%, injeksi *PRP* dan injeksi *hyaluronic acid* kita harus menggunakan *transducer long axis* dengan posisi jarum terhadap *transducer in plane* karena dengan posisi ini kita bisa melakukan tendon fenestrasi paralel dengan serabut *plantar apponeurosis*, lebih jelas melihat kortek *calcaneus* dan insersi *plantar apponeurosis*.

2. **Target injeksi** : untuk kortikosteroid dan *hyaluronic acid* adalah *perifascial* (di atas *plantar apponeurosis* atau *paratenon*), untuk PRP, D15% dan *tenotomy* maka target injeksi adalah daerah *hypoechoic* dan korteks *calcaneus* yang irregular.
3. **Posisi penderita** : tengkurap dan kaki menggantung pada ujung tempat tidur, posisi kaki *plantigrade* atau ekstensi sendi *MTP* untuk meregang *plantar apponeurosis*, *posisi transducer long axis* dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane*. Lateral dekubitus untuk posisi *transducer short axis* dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane*.
4. **Teknik** : aspirasi diikuti injeksi dengan posisi jarum tegak lurus, paralel di bawah *transducer*, *bevel up*. Gunakan jarum 22G atau 23 G tergantung bentuk tubuh penderita, ketebalan *fat pad* dan hasil pengukuran jarak target.



Gambar 8. Injeksi *plantar fasciitis* dengan panduan ultrasonografi, *transducer long axis* terhadap *plantar fascia* dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane*, paralel terhadap *transducer*.



Gambar 9. Injeksi *plantar fasciitis* dengan panduan ultrasonografi, *transducer short axis* terhadap *plantar fascia* dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane*. Target injeksi adalah *paratenon* atau *perifascial* yaitu di atas *plantar apponeurosis*. Lingkaran kuning = lokasi insersi jarum suntik. Panah merah = posisi jarum suntik.

Injeksi sendi lutut dengan panduan ultrasonografi

Injeksi dengan panduan ultrasonografi sendi lutut yang sering dilakukan adalah *arthrocentesis* dan injeksi intraartikuler, injeksi *pes anserinus* tendinitis, aspirasi dan injeksi bursa, aspirasi *Baker's cyst* dan injeksi distal *iliotibial band (ITB)*.⁷

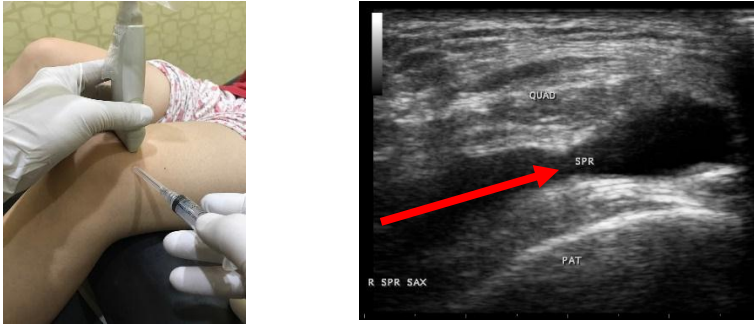
Arthrocentesis dan injeksi intraartikuler sendi lutut

Arthrocentesis dan injeksi intraartikuler sendi lutut dapat dilakukan tanpa panduan ultrasonografi dan relatif mudah dibandingkan sendi lain. Tetapi pada efusi minimal, adanya penebalan sinovial, sinovitis dan adanya *dry aspirate* atau tidak ada cairan yang bisa diaspirasi maka kita harus menggunakan panduan ultrasonografi. Beberapa studi mengatakan bahwa tindakan *arthrocentesis* dan injeksi intraartikuler dengan panduan ultrasonografi lebih baik daripada tanpa panduan ultrasonografi dalam hal jumlah aspirat yang bisa diaspirasi dan berkurangnya nyeri pada saat dan sesudah injeksi.^{4,6}

Teknik arthrocentesis dan injeksi intra-artikuler sendi lutut dengan panduan ultrasonografi (gambar 10) :^{7,14,18}

1. **Posisi transducer dan jarum :** *transducer short axis* terhadap tendon *quadriceps* dan posisi jarum terhadap *transducer in plane* dengan arah jarum dari lateral ke medial.
2. **Target injeksi :** *suprapatellar recess*.
3. **Posisi penderita :** berbaring terlentang dengan fleksi lutut 20°.
4. **Teknik :** aspirasi dan injeksi dengan posisi jarum tegak lurus dari lateral ke medial, paralel di bawah *transducer*, *bevel up* kemudian kita

ubah posisi jarum menjadi *bevel down* setelah jarum mencapai target. Gunakan jarum 22G atau 23 G tergantung bentuk tubuh penderita dan hasil pengukuran jarak target.



Gambar 10. *Arthrocentesis* dan injeksi intraartikuler sendi lutut dengan panduan ultrasonografi, *transducer short-axis* terhadap tendon *quadriceps* dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane*, paralel terhadap *transducer*.

Injeksi *pes anserinus* tendinitis

Pes anserinus adalah *conjoint tendon* dari tendon otot *sartorius*, *semintendinosus* dan *gracilis* yang berada di medial sendi lutut. *Pes anserinus tendinitis* atau *bursitis* merupakan salah satu penyebab tersering nyeri bagian medial sendi lutut terutama pada penderita *OA tibiofemoral medial*. Secara patomekanik penderita *OA tibiofemoral medial* sering disertai dengan *medial meniscus extruded* dan osteofit pada tepi sendi yang akan menyebabkan penekanan dan friksi berulang *pes anserinus* saat fleksi dan ekstensi sehingga menyebabkan *pes anserinus tendinitis* atau *bursitis*.¹⁹

Teknik injeksi *pes anserinus* tendinitis dengan panduan ultrasonografi (gambar 11) :^{7,14,20}

1. **Posisi *transducer* dan jarum** : *transducer long axis* terhadap *pes anserinus* dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane* dengan arah jarum dari distal ke proksimal.
2. **Target injeksi** : di bawah *pes anserinus* dan di atas *medial collateral ligament (MCL)*.
3. **Posisi penderita** : berbaring terlentang dengan sedikit eksternal rotasi sendi panggul.

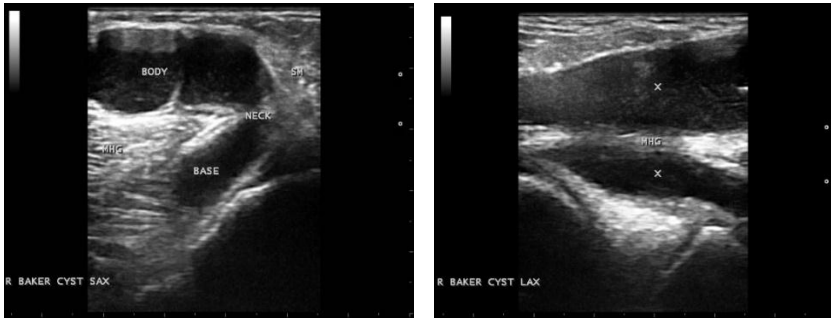
4. **Teknik** : aspirasi kemudian injeksi dengan posisi jarum 45° dari distal ke proksimal, paralel di bawah *transducer*, *bevel up* kemudian kita ubah posisi jarum menjadi *bevel down* setelah jarum mencapai target. Gunakan jarum 22G atau 23 G tergantung bentuk tubuh penderita dan hasil pengukuran jarak target.



Gambar 11. Injeksi *pes anserinus* dengan panduan ultrasonografi, *transducer in-plane* terhadap *pes anserinus* dan posisi jarum *in-plane* terhadap *transducer* dengan target injeksi di bawah *pes anserinus* (X) dan di atas *medial collateral ligament* (MCL). Panah merah = posisi jarum.

Aspirasi dan injeksi Baker's cyst

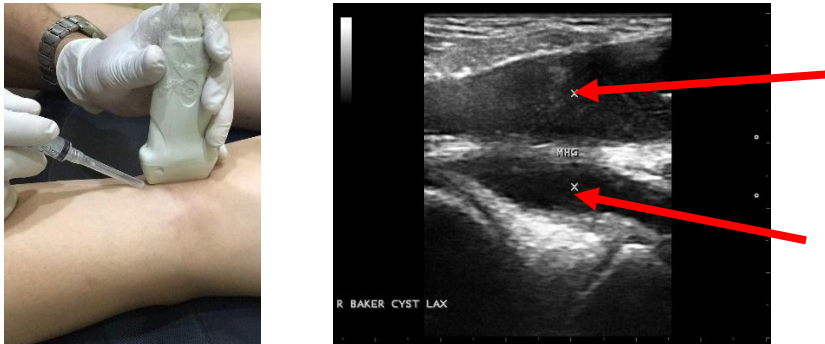
Baker's cyst adalah kista pada bagian posterior sendi lutut yaitu bursa antara tendon otot *gastrocnemius caput medial* dengan *semimembranosus*. *Baker's cyst* sering ditemukan pada kelainan intraartikuler *inflammatory* atau *non inflammatory arthritis* (*tibiofemoral medial OA*) sendi lutut, robekan *meniscus* (*medial meniscus*) dan *internal derangement*. *Baker's cyst* sering tidak menimbulkan gejala nyeri kecuali bila sudah terjadi ruptur menyebabkan sindroma kompartemen, *Baker's cyst* yang terinfeksi, *Baker's cyst* yang besar dengan kompresi struktur neurovaskuler di daerah fossa poplitea; nervus tibialis, arteri dan vena poplitea yang menimbulkan gejala nyeri, *paresthesia* dan *vascular claudicatio intermittens*. Ultrasonografi dapat membedakan antara simple dengan complex *Baker's cyst* (berlobus atau bersepta), *Baker's cyst* yang terinfeksi atau mengalami peradangan dengan yang tidak (dengan pemeriksaan *power doppler* dan gambaran cairan *intra cyst*) dan antara ruptur *Baker's cyst* dengan yang masih intak (gambar 12).^{14,21,22}



Gambar 12. Baker's cyst ultrasonografi posisi *short-axis* (A), posisi *long-axis* (B)

Teknik aspirasi dan injeksi Baker's cyst dengan panduan ultrasonografi (gambar 13):^{7,14,23}

1. **Posisi *transducer* dan jarum** : *transducer long axis* terhadap Baker's cyst dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane* dengan arah jarum dari distal ke proksimal.
2. **Target injeksi** : Baker's cyst.
3. **Posisi penderita** : tengkurap.
4. **Teknik** : aspirasi tidak hanya pada satu lobus jika terdapat beberapa lobus, dengan posisi jarum 45° dari distal ke proksimal, paralel di bawah *transducer*, *bevel up* kemudian kita ubah posisi jarum menjadi *bevel down* setelah jarum mencapai target. Gunakan jarum yang besar; 22G atau 18G untuk memudahkan aspirasi. Berikan *verband elastic* atau *compression bandage* sampai sebatas bagian atas lutut paska tindakan aspirasi dan injeksi.



Gambar 13. Aspirasi dan injeksi *Baker's cyst* dengan panduan ultrasonografi, *transducer in-plane* terhadap *Baker's cyst* dan posisi jarum *in-plane* terhadap *transducer* dengan target setiap lobus pada *Baker's cyst* (X). Panah merah = posisi jarum

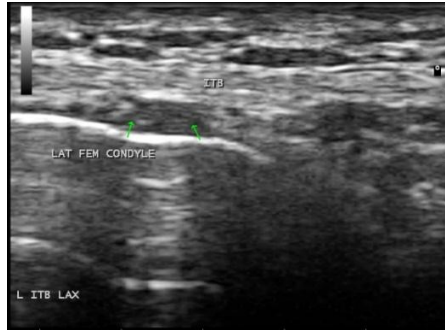
Injeksi distal *iliotibial band* (ITB)

Distal *iliotibial band* (ITB) sering mengalami tendinitis dan bursitis yang disebut dengan *iliotibial band friction syndrome* (ITBFS) atau *runner's knee* dengan gejala nyeri bagian lateral sendi lutut. Secara patomekanik *iliotibial band* adalah otot *stabilizer* bagian lateral sendi lutut yang melalui bagian atas *condylus femoris lateralis*. Saat fleksi-ekstensi, *iliotibial band* mengalami iritasi dan peradangan karena gesekan berulang dengan *condylus femoris lateralis* yang menyebabkan terjadinya ITBFS. Gambaran ultrasonografi ITBS adalah adanya bursitis ITB yang terletak di bawah bagian distal ITB di atas *condylus femoris lateralis*, penebalan dan gambaran tendinosis dari ITB disertai kortek *condylus femoris lateralis* yang ireguler (gambar 14).^{14,24,25}

Teknik injeksi distal ITB dengan panduan ultrasonografi (gambar 15):^{7,14,26}

1. **Posisi *transducer* dan jarum** : *transducer short axis* terhadap ITB di atas *condylus femoris lateralis* dan posisi jarum terhadap *transducer in plane* dengan arah jarum dari posterior ke anterior.
2. **Target injeksi** : bagian bawah distal ITB di atas *condylus femoris lateralis*.
3. **Posisi penderita** : *lateral decubitus* dengan bagian yang nyeri menghadap ke operator dan fleksi lutut 20°.
4. **Teknik** : aspirasi kemudian injeksi dengan posisi jarum 45° dari posterior ke anterior, paralel di bawah *transducer*, *bevel up* kemudian

kita ubah posisi jarum menjadi *bevel down* setelah jarum mencapai target. Gunakan jarum 22G atau 23G tergantung bentuk tubuh penderita dan hasil pengukuran jarak target.



Gambar 14. ITBFS. *Ultrasound* proyeksi *long-axis* distal ITB di atas *condylus femoris lateralis* terlihat adanya *fluids collection* (panah hijau) disertai penebalan dari ITB.



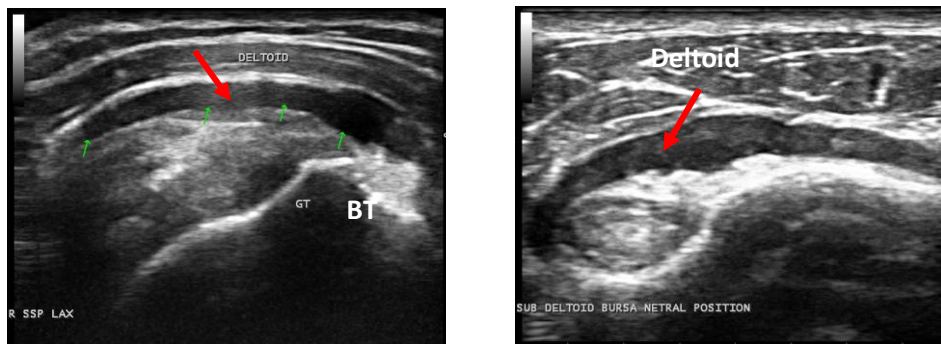
Gambar 15. Injeksi distal ITB dengan panduan ultrasonografi, *transducer short-axis* terhadap ITB di atas *condylus femoris lateralis* dan posisi jarum *in-plane* terhadap *transducer* dengan target bagian bawah ITB di atas *condylus femoris lateralis*. Panah putih = posisi jarum.

Injeksi sendi bahu dengan panduan ultrasonografi

Injeksi dengan panduan ultrasonografi sendi bahu yang sering dilakukan adalah injeksi *bursa sub-acromial-sub-deltoid (SASD)*, *biceps tendon sheath*, sendi *acromioclavicular (AC)* dan “*barbotage*”.⁷

Injeksi *bursa sub-acromial-sub-deltoid (SASD)*

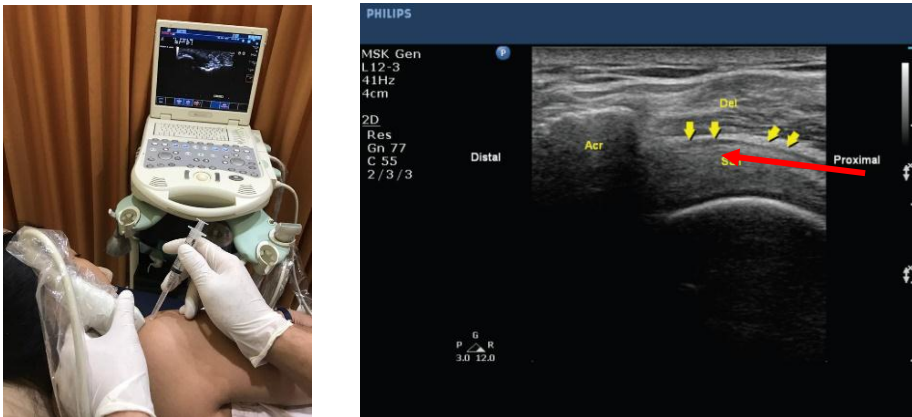
Sub-acromial-sub-deltoid bursitis merupakan kelainan yang sering dijumpai pada nyeri bahu dengan keterbatasan luas gerak sendi terutama gerakan mengangkat lengan ke depan dan ke samping yang disebabkan oleh sindroma *impingement* dan *rotator cuff tendinopathy (rotator cuff tear dan tendinosis)*. Gambaran ultrasonografi *sub-acromial-sub-deltoid* bursitis adalah adanya *fluids collection* pada bursa *Sub-acromial-sub-deltoid* yang terletak di bawah *acromion*, deltoid, di atas tendon *rotator cuff* dan sendi glenohumeral dan bagian atas *biceps tendon sheath*, bisa disertai penebalan sinovial dan tanda sinovitis (*power doppler positif*) (gambar 16).^{7,14,27}



Gambar 16. SASD bursitis.

Teknik aspirasi dan injeksi bursa *bursa sub-acromial-sub-deltoid (SASD)* dengan panduan ultrasonografi (gambar 17) ^{7,14,28}

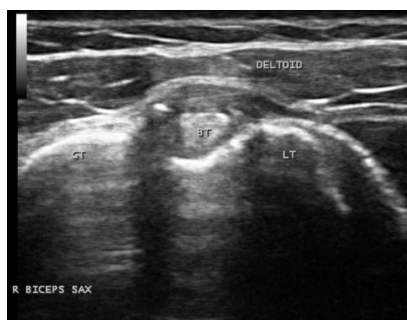
1. **Posisi *transducer* dan jarum** : *transducer* pada *scapular plane* di atas bagian tengah tendon supraspinatus di atas bagian lateral *acromion* dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane* dengan arah jarum dari lateral ke medial.
2. **Target injeksi** : *bursa sub-acromial-sub-deltoid (SASD)*.
3. **Posisi penderita** : *lateral decubitus* ke sisi normal, posisi bahu netral atau duduk dengan posisi bahu netral.
4. **Teknik** : aspirasi kemudian injeksi dengan posisi jarum tegak lurus dari lateral ke medial , paralel di bawah *transducer*, *bevel up* kemudian kita ubah posisi jarum menjadi *bevel down* setelah jarum mencapai target. Gunakan jarum 22G atau 23G tergantung bentuk tubuh penderita dan hasil pengukuran jarak targeti.



Gambar 17. Injeksi bursa SASD dengan panduan ultrasonografi, *transducer* pada *scapular plane* di atas bagian lateral *acromion* dan posisi jarum *in-plane* terhadap *transducer* dengan target bursa SASD (panah kuning) yang terletak di atas tendon supraspinatus (SST) dan di bawah otot deltoid (del) dan acromion (acr). Panah merah = posisi jarum

Injeksi *biceps tendon sheath*

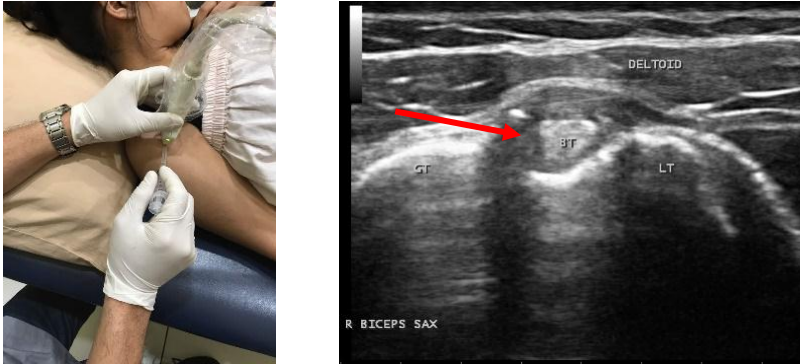
Fluids collection pada *biceps tendon sheath* bisa disebabkan karena *tenosynovitis* lokal atau difus. *Tenosynovitis* difus lebih sering dibandingkan *tenosynovitis* lokal dan merupakan gejala sekunder dari kelainan intra-artikuler sendi bahu dan rotator cuff tear. Ultrasonografi dapat membedakan antara *tenosynovitis* lokal dan difus dimana pada *tenosynovitis* lokal didapatkan gambaran tendinosis biceps, *fluids collection* mengelilingi tendon biceps (*“ring sign”*) (gambar 18) dan nyeri tekan lokal dengan kompresi *transducer* sedangkan pada *tenosynovitis* difus didapatkan tanda-tanda seperti *tenosynovitis* lokal tetapi tidak didapatkan gambaran tendinosis biceps dan tidak ada nyeri tekan lokal dengan kompresi *transducer*.^{14,29,30}



Gambar 18. *“Ring sign”* pada *tenosynovitis* biceps.

Teknik aspirasi dan injeksi *biceps tendon sheath* dengan panduan ultrasonografi (gambar 19):^{7,14,31}

1. **Posisi *transducer* dan jarum** : *transducer short-axis* di atas tendon biceps dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane* dengan arah jarum dari lateral ke medial.
2. **Target injeksi** : *biceps tendon sheath*.
3. **Posisi penderita** : berbaring terlentang dengan posisi bahu netral di samping tubuh.
4. **Teknik** : aspirasi kemudian injeksi dengan posisi jarum 45° dari lateral ke medial , paralel di bawah *transducer*, *bevel up* kemudian kita ubah posisi jarum menjadi *bevel down* setelah jarum mencapai target. Gunakan jarum 22G atau 23G tergantung bentuk tubuh penderita dan hasil pengukuran jarak target.



Gambar 19. Aspirasi dan injeksi biceps *tendon sheath* dengan panduan ultrasonografi, *transducer short-axis* di atas biceps tendon dan posisi jarum *in-plane* terhadap *transducer* dengan target *biceps tendon sheath*. Panah merah = posisi jarum.

Injeksi sendi *acromioclavicular* (AC)

Kelainan sendi *acromioclavicular* dapat berupa kelainan degeneratif (OA) atau karena suatu trauma langsung dan tidak langsung yang menyebabkan dislokasi sendi *acromioclavicular* (AC).

Teknik injeksi sendi *acromioclavicular* (AC) dengan panduan ultrasonografi (gambar 20):^{7,14,32}

1. **Posisi *transducer* dan jarum** : *coronal oblique* sejajar dengan *clavicular* di atas sendi *acromioclavicular* (AC) dan posisi jarum terhadap *transducer out of plane* dengan arah jarum dari anterior ke posterior.
2. **Target injeksi** : sendi *acromioclavicular* (AC).
3. **Posisi penderita** : berbaring terlentang atau duduk dengan posisi bahu netral di samping tubuh.
4. **Teknik** : aspirasi kemudian injeksi dengan posisi jarum 45° dari anterior ke posterior, *bevel up* kemudian kita ubah posisi jarum menjadi *bevel down* setelah jarum mencapai target. Gunakan jarum 22G atau 23G tergantung bentuk tubuh penderita dan hasil pengukuran jarak target.



Gambar 20. Injeksi sendi *acromioclavicular* (AC) dengan panduan ultrasonografi, *transducer coronal oblique* di atas sendi *acromioclavicular* dan posisi jarum *out of plane* terhadap *transducer* dengan target sendi *acromioclavicular* (AC). Panah merah = posisi jarum.

Injeksi sendi glenohumeral (GH)

Kelainan pada sendi glenohumeral (GH) dapat disebabkan karena suatu trauma akut (dislokasi bahu) atau *inflammatory arthritis* yang menyebabkan terjadinya *frozen shoulder* (*adhesive capsulitis*).

Teknik injeksi sendi glenohumeral (GH) dengan panduan ultrasonografi (gambar 21):^{7,14,33}

1. **Posisi *transducer* dan jarum :** *transverse oblique plane* sejajar dengan otot *infraspinatus* di atas sendi glenohumeral dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane* dengan arah jarum dari lateral ke medial.
2. **Target injeksi :** sendi glenohumeral (GH).
3. **Posisi penderita :** berbaring miring ke sisi yang normal dengan posisi bahu netral di samping tubuh dan wajah penderita menghadap operator.
4. **Teknik :** aspirasi kemudian injeksi dengan posisi jarum 45° dari lateral ke medial, *bevel up* kemudian kita ubah posisi jarum menjadi *bevel down* setelah jarum mencapai target. Gunakan jarum spinal 22G atau 20G tergantung bentuk tubuh penderita dan hasil pengukuran jarak target.



Gambar 21. Injeksi sendi glenohumeral (GH) dengan panduan ultrasonografi, *transducer transverse oblique plane* sejajar otot infraspinatus di atas sendi glenohumeral dan posisi jarum *in-plane* terhadap *transducer* dengan target sendi glenohumeral (GH). Panah merah = posisi jarum.

Injeksi pada Low Back Pain

Jenis injeksi yang dapat diberikan pada kasus *low back* meliputi injeksi sendi *facet*, blok saraf, otot piriformis dan sendi *sacroiliac (SI)*. Disini hanya akan dibahas mengenai injeksi otot piriformis dan sendi *sacroiliac (SI)*.

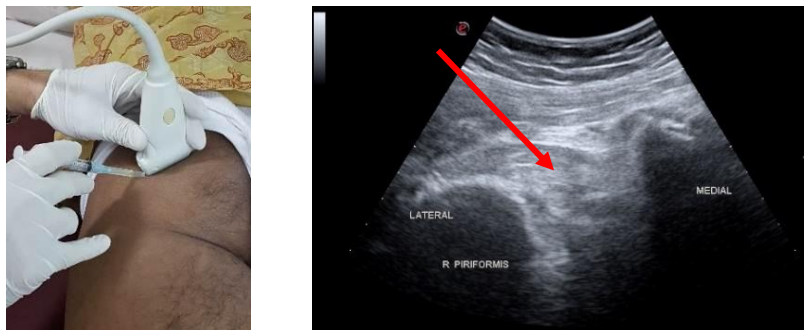
Injeksi otot piriformis

Kelainan otot piriformis meliputi *myofascial pain* berupa nyeri lokal pada bokong atau sindroma piriformis dimana terjadi penekanan *nervus ischiadicus* dan memberikan gejala nyeri bokong dan nyeri radikuler.

Teknik injeksi otot piriformis dengan panduan ultrasonografi (gambar 22)

7,14,34,35

1. **Posisi *transducer* dan jarum** : *transverse oblique plane* di atas otot piriformis dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane* dengan arah jarum dari inferolateral ke superomedial.
2. **Target injeksi** : otot piriformis.
3. **Posisi penderita** : telungkup dengan bantal di bawah panggul sehingga otot piriformis lebih terekspose.
4. **Teknik** : aspirasi kemudian injeksi dengan posisi jarum 45° dari inferolateral ke superomedial, *bevel up* kemudian kita ubah posisi jarum menjadi *bevel down* setelah jarum mencapai target. Gunakan jarum spinal 22G atau 20G tergantung bentuk tubuh penderita dan hasil pengukuran jarak target.



Gambar 22. Injeksi otot piriformis dengan panduan ultrasonografi, *transducer transverse oblique plane* di atas otot piriformis dan posisi jarum *in-plane* terhadap *transducer* dengan target otot piriformis. Panah merah = posisi jarum.

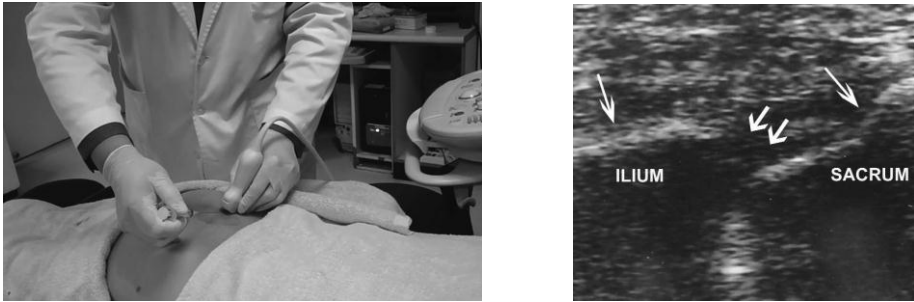
Injeksi sendi *sacroiliac* (SI)

Sacroilitis merupakan kelainan utama yang didapatkan pada penderita *ankylosing spondylitis* (AS). Pemeriksaan radiologis untuk sacroilitis adalah dengan X-ray dan MRI, ultrasonografi tidak bisa mendiagnosis sacroilitis karena letaknya yang dalam. Tetapi ultrasonografi dapat digunakan sebagai panduan injeksi secara efektif.

Teknik injeksi sendi *sacroiliac* dengan panduan ultrasonografi (gambar 23)

7,14,36,37

1. **Posisi *transducer* dan jarum :** *transverse* di atas *processus spinosus sacrum* sampai perbatasan dengan ilium dan posisi jarum terhadap *transducer in-plane* dengan arah jarum dari medial ke lateral.
2. **Target injeksi :** sendi *sacroiliac*.
3. **Posisi penderita :** tengkurap
4. **Teknik :** aspirasi kemudian injeksi menggunakan jarum spinal 20G dengan posisi jarum 45° dari medial ke lateral, *bevel up* kemudian kita ubah posisi jarum menjadi *bevel down* setelah jarum mencapai target.



Gambar 23. Injeksi sendi *sacroiliac* dengan panduan ultrasonografi, posisi *transducer transverse* di atas sendi *sacroiliac* dan posisi jarum *in-plane* terhadap *transducer* dengan target sendi *sacroiliac*, posisi jarum (dua panah putih kecil).

Kesimpulan

Ultrasonografi merupakan alat bantu pencitraan yang sangat penting dalam bidang muskuloskeletal baik sebagai alat diagnosis maupun alat bantu panduan tindakan intervensi. Injeksi muskuloskeletal dengan panduan ultrasonografi memiliki banyak keunggulan dibandingkan dengan injeksi tanpa panduan ultrasonografi dalam hal akurasi, keamanan, efektifitas, nyeri pada saat dan sesudah injeksi dan juga menambah rasa percaya diri penderita maupun operator. Untuk dapat melakukan injeksi muskuloskeletal dengan panduan ultrasonografi dengan hasil yang signifikan diperlukan pengetahuan dasar mengenai ultrasonografi diagnostik dan pengetahuan dasar teknik injeksi dengan panduan ultrasonografi terutama adalah visualisasi jarum dan target injeksi secara tepat.

Daftar Pustaka

1. Smith J, Finnoff JT: Diagnostic and interventional musculoskeletal ultrasound: Part I. Fundamentals. *PM R* 2009;1:64–75.
2. Özçakar L, Malas FU, Kara G, Kaymak B, Haşçelik Z. Musculoskeletal sonography use in physiatry: a single-center one-year analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 385–38.
3. American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation Position Statement Diagnostic Musculoskeletal Ultrasound or Musculoskeletal Ultrasound-Guided Procedures, 2014.
4. Sibbitt WL, Brand PA, Chavez-chiang NR, Norton HE, Bankhurst AD. A randomized controlled trial of the cost-effectiveness of ultrasound-guided intraarticular injection of inflammatory arthritis. *J Rheumatol.* 2011 Feb;38(2):252-63.
5. Jacobson JA. Interventional techniques. In: *Fundamentals of Musculoskeletal Ultrasound*. 3rd.ed. Saunders Elsevier; Philadelphia; 2018:407-443.
6. Finnoff JT, Hall MM, Adams E, et al: American Medical Society for Sports Medicine (AMSSM) position statement: interventional musculoskeletal ultrasound in sports medicine. *Br J Sports Med.* 2015; 49(3):145-150.
7. Soemarjono A. Ultrasound-guided musculoskeletal injection procedures in physical medicine and rehabilitation. *FlexFree musculoskeletal rehabilitation clinic, musculoskeletal ultrasound workshop 2016*.
8. Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation. *J Am Podiatr Med Assoc* 2003;93:234–237.
9. Irving DB, Cook JL, Young MA, Menz HB. Obesity and pronated foot type may increase the risk of chronic plantar heel pain: A matched case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:41.
10. Riddle DL, Pulisic M, Pidcoe P, Johnson RE. Risk factors for plantar fasciitis: A matched case-control study. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:872-877.
11. Toomey EP. Plantar heel pain. *Foot Ankle Clin.* 2009;14:229-245.
12. Puttaswamaiah R, Chandran P. Degenerative plantar fasciitis: A review of current concepts. *Foot* 2007;17:3-9.
13. Goff JD, Crawford R. Diagnosis and treatment of plantar fasciitis. *Am Fam Physician* 2011;84:676-682.

14. Soemarjono A. Musculoskeletal ultrasound case compilation pictures. Bandung musculoskeletal rehabilitation care 2010-2018.
15. Kane D, Greaney T, Shanahan M, et al. The role of ultrasonography in the diagnosis and management of idiopathic plantar fasciitis. *Rheumatology(Oxford)* 2001; 40:1002–1008.
16. Kayhan A, Gokay NS, Alpaslan R, Demirok M, Yilmaz I, Gokce A. Sonographically guided corticosteroid injection for treatment of plantar fasciitis. *J Ultrasound Med* 2011; 30:509–515.
17. Malanga G, Mautner K. Plantar fascia perifascial injection. In: *Atlas of ultrasound-guided musculoskeletal injections*. McGrawHill; New York; 2014:397-400.
18. Malanga G, Mautner K. Intraarticular injection of the knee. In: *Atlas of ultrasound-guided musculoskeletal injections*. McGrawHill; New York; 2014:252-57.
19. Martinoli C, Bianchi S. Pes anserinus bursitis. In: *Ultrasound of the Musculoskeletal System*. Springer; Berlin Heidelberg New York; 2007;690-1.
20. Malanga G, Mautner K. Pes anserine bursa injection. In: *Atlas of ultrasound-guided musculoskeletal injections*. McGrawHill; New York; 2014:303-6.
21. Ward EE, Jacobson JA, Fessell DP, Hayes CW, Holsbeeck MV. Sonographic Detection of Baker’s Cysts: Comparison with MR Imaging. *AJR* 2001;176:373–380.
22. Mendieta EDM, Ibanez TC, Jaeger JU, Hernan GB, Mola EM. Clinical and ultrasonographic findings related to knee pain on osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:540-544.
23. American Institute for Ultrasound in Medicine (AIUM) ; AIUM Practice Parameter for the Performance of Selected Ultrasound-Guided Procedures www.aium.org.
24. Ellis R, Hing W, Reid D. Iliotibial band friction syndrome—a systematic review. *Man Ther* 2006;12:200-208.
25. Jelsing EJ, Finnoff J, Levy B, Smith J. The Prevalence of Fluid Associated With the Iliotibial Band in Asymptomatic Recreational Runners: An Ultrasonographic Study. *PM R* 2013;5:563-567.
26. Malanga G, Mautner K. Distal iliotibial band: Peritendinous injection and percutaneous tenotomy. In: *Atlas of ultrasound-guided musculoskeletal injections*. McGrawHill; New York; 2014:287-91.

27. Martinoli C, Bianchi S. Rotator cuff pathology. In: *Ultrasound of the Musculoskeletal System*. Springer; Berlin Heidelberg New York; 2007:246-58.
28. Malanga G, Mautner K. Sub acromial sub deltoid bursa injection. In: *Atlas of ultrasound-guided musculoskeletal injections*. McGrawHill;New York;2014:36-9..
29. Patton WC, McClusky GM III. Biceps tendinitis and subluxation. *Clin Sports Med*.2001;20(3):505-529.
30. Jacobson JA. Shoulder ultrasound.In: *Fundamentals of Musculoskeletal Ultrasound*. 3rd.ed. Saunders Elsevier; Philadelphia; 2018:55-125.
31. Malanga G, Mautner K.Biceps tendon sheath injection. In: *Atlas of ultrasound-guided musculoskeletal injections*. McGrawHill;New York;2014:40-43.
32. Malanga G, Mautner K.Acromioclavicular joint injection. In: *Atlas of ultrasound-guided musculoskeletal injections*. McGrawHill;New York;2014:28-32.
33. Malanga G, Mautner K. Glenohumeral joint injection. In: *Atlas of ultrasound-guided musculoskeletal injections*. McGrawHill;New York;2014:24-27.
34. Malanga G, Mautner K. Piriformis injection. In: *Atlas of ultrasound-guided musculoskeletal injections*. McGrawHill;New York;2014:198-200.
35. Smith J,Hurdle MF,Locketz AJ,Wisniewski SJ. Ultrasound-Guided Piriformis Injection: Technique Description and Verification. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:1664-67.
36. Pekkafali MZ,Kiralp MZ,Basekim CC,Silit E,Mutlu H,Ozturk E,Kizilkaya E,Dursun H. Sacroiliac Joint Injections Performed With Sonographic Guidance. *J Ultrasound Med* 2003;22:553–559.
37. Chang WH, Lew HL, Chen Carl PC. Ultrasound-Guided Sacroiliac Joint Injection Technique. *Am. J. Phys. Med. & Rehabil.* 2013;92:278-9.

EFUSI PLEURA

IGN Bagus Artana

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Efusi pleura adalah pengumpulan cairan di dalam rongga pleura akibat transudasi atau eksudasi yang berlebihan dari permukaan pleura. Rongga pleura adalah rongga yang terletak diantara selaput yang melapisi paru dan rongga dada, diantara permukaan viseral dan parietal. Dalam keadaan normal, rongga pleura hanya mengandung sedikit cairan sebanyak 10-20 ml yang membentuk lapisan tipis pada pleura parietalis dan viseralis, dengan fungsi utama sebagai pelicin gesekan antara permukaan kedua pleura pada waktu pernafasan. Jenis cairan lainnya yang bisa terkumpul di dalam rongga pleura adalah darah, nanah, cairan seperti susu dan cairan yang mengandung kolesterol tinggi. Efusi pleura bukan merupakan suatu penyakit, akan tetapi merupakan tanda suatu penyakit.

Pada kepustakaan dari beberapa negara di Eropa, efusi pleura terutama disebabkan oleh gagal jantung kongestif, sirosis hati, keganasan, dan pneumonia bakteri, sementara di negara-negara yang sedang berkembang, lebih sering diakibatkan oleh infeksi tuberkulosis. Efusi pleura keganasan merupakan salah satu komplikasi yang biasa ditemukan pada penderita keganasan dan terutama disebabkan oleh kanker paru dan kanker payudara. Efusi pleura merupakan manifestasi klinik yang dapat dijumpai pada sekitar 50-60% penderita keganasan pleura primer atau metastatik. Sementara 5% kasus mesotelioma (keganasan pleura primer) dapat disertai efusi pleura dan sekitar 50% penderita kanker payudara akhirnya akan mengalami efusi pleura.

Diperlukan penatalaksanaan yang baik dalam menanggulangi efusi pleura ini, yaitu pengeluaran cairan dengan segera serta pengobatan terhadap penyebabnya. Berdasarkan hal-hal tersebut di atas, maka kami berikan overview singkat mengenai efusi pleura agar dapat menjadi bahan masukan kita semua untuk dapat mendiagnosis serta memberikan terapi yang tepat pada pasien efusi pleura.

Anatomi dan Fisiologi Pleura

Pleura terletak dibagian terluar dari paru-paru dan mengelilingi paru. Pleura disusun oleh jaringan ikat fibrosa yang didalamnya terdapat banyak kapiler limfa dan kapiler darah serta serat saraf kecil. Pleura disusun juga oleh sel-sel (terutama fibroblast dan makrofag). Pleura ini juga dilapisi oleh selapis mesotel. Pleura merupakan membran tipis, halus, dan licin yang membungkus dinding anterior toraks dan permukaan superior diafragma. Lapisan tipis ini mengandung kolagen dan jaringan elastik.

Pleura terdiri atas pleura parietalis dan pleura viseralis. Pleura parietalis melapisi toraks atau rongga dada sedangkan pleura viseralis melapisi paru-paru. Kedua pleura ini bersatu pada hilus paru. Dalam beberapa hal terdapat perbedaan antara kedua pleura ini yaitu pleura viseralis bagian permukaan luarnya terdiri dari selapis sel mesotelial yang tipis (tebalnya tidak lebih dari 30 μm). Diantara celah sel ini terdapat beberapa sel limfosit. Di bawah sel-sel mesotelia ini terdapat endopleura yang berisi fibrosit dan histiosit. Seterusnya dibawah ini (dinamakan lapisan tengah) terdapat jaringan kolagen dan serat-serat elastik. Pada lapisan terbawah terdapat jaringan interstitial subpleura yang sangat banyak mengandung pembuluh darah kapiler dari a. pulmonalis dan a. bronkialis serta pembuluh getah bening.

Keseluruhan jaringan pleura viseralis ini menempel dengan kuat pada jaringan parenkim paru. Pleura parietalis mempunyai lapisan jaringan lebih tebal dan terdiri dari sel-sel mesotelial juga dan jaringan ikat (jaringan kolagen dan serat-serat elastik). Dalam jaringan ikat, terdapat pembuluh kapiler dari a. interkostalis dan a. mammae interna, pembuluh getah bening dan banyak reseptor saraf-saraf sensorik yang peka terhadap rasa sakit dan perbedaan temperatur. Sistem persarafan ini berasal dari nervus intercostalis dinding dada. Keseluruhan jaringan pleura parietalis ini menempel dengan mudah, tapi juga mudah dilepaskan dari dinding dada di atasnya.

Di antara pleura terdapat ruangan yang disebut *spasium pleura*, yang mengandung sejumlah kecil cairan yang melicinkan permukaan dan memungkinkan keduanya bergeser secara bebas pada saat ventilasi. Cairan tersebut dinamakan cairan pleura. Cairan ini terletak antara paru dan thoraks. Tidak ada ruangan yang sesungguhnya memisahkan pleura parietalis dengan pleura viseralis sehingga apa yang disebut sebagai rongga pleura atau kavitas pleura hanyalah suatu ruangan potensial. Tekanan dalam rongga pleura lebih rendah daripada tekanan atmosfer sehingga mencegah kolaps paru.

Cairan pleura berfungsi untuk memudahkan kedua permukaan pleura parietalis dan pleura viseralis bergerak selama pernapasan dan untuk mencegah pemisahan toraks dan paru yang dapat dianalogkan seperti dua buah kaca objek yang akan saling melekat jika ada air. Kedua kaca objek tersebut dapat bergeseran satu dengan yang lain tetapi keduanya sulit dipisahkan. Cairan pleura dalam keadaan normal akan bergerak dari kapiler di dalam pleura parietalis ke ruang pleura kemudian diserap kembali melalui pleura viseralis. Hal ini disebabkan karena perbedaan tekanan antara tekanan hidrostatik darah yang cenderung mendorong cairan keluar dan tekanan onkotik dari protein plasma yang cenderung menahan cairan agar tetap di dalam. Selisih perbedaan absorpsi cairan pleura melalui pleura viseralis lebih besar daripada selisih perbedaan pembentukan cairan oleh pleura parietalis dan permukaan pleura viseralis lebih besar dari pada pleura parietalis sehingga dalam keadaan normal hanya ada beberapa mililiter cairan di dalam rongga pleura.

Etiologi Efusi Pleura

Ruang pleura normal mengandung sekitar 1 mL cairan, hal ini memperlihatkan adanya keseimbangan antara tekanan hidrostatik dan tekanan onkotik dalam pembuluh darah pleura viseral dan parietal dan drainase limfatik luas. Efusi pleura merupakan hasil dari ketidakseimbangan tekanan hidrostatik dan tekanan onkotik. Efusi pleura merupakan indikator dari suatu penyakit respirasi maupun non respirasi, dapat bersifat akut atau kronis. Meskipun spektrum etiologi efusi pleura sangat luas, efusi pleura sebagian disebabkan oleh gagal jantung kongestif, pneumonia, keganasan, atau emboli paru. Mekanisme sebagai berikut memainkan peran dalam pembentukan efusi pleura. (Gambar 1).

Berdasarkan patofisiologi terjadinya, maka beberapa hal di bawah ini dapat menyebabkan efusi pleura:

- Perubahan permeabilitas membran pleura (misalnya, radang, keganasan, emboli paru)
- Pengurangan tekanan onkotik intravaskular (misalnya, hipoalbuminemia, sirosis)
- Peningkatan permeabilitas kapiler atau gangguan pembuluh darah (misalnya, trauma, keganasan, peradangan, infeksi, infark paru, obat hipersensitivitas, uremia, pankreatitis)

- Peningkatan tekanan hidrostatik kapiler dalam sirkulasi sistemik dan / atau paru-paru (misalnya, gagal jantung kongestif, sindrom vena kava superior)
- Pengurangan tekanan dalam ruang pleura, mencegah ekspansi paru penuh (misalnya, atelektasis yang luas, mesothelioma)
- Penurunan drainase limfatik atau penyumbatan lengkap, termasuk obstruksi duktus toraks atau pecah (misalnya, keganasan, trauma)
- Peningkatan cairan peritoneal, dengan migrasi di diafragma melalui limfatik atau cacat struktural (misalnya, sirosis, dialisis peritoneal)
- Perpindahan cairan dari edema paru ke pleura viseral
- Peningkatan tekanan onkotik di cairan pleura yang persisten menyebabkan adanya akumulasi cairan di pleura
- Pembentukan cairan yang berlebihan, karena radang (tuberkulosis, pneumonia, virus, bronkiektasis, abses amuba subfrenik yang menembus ke rongga pleura), karena tumor dan trauma

Klasifikasi Efusi Pleura

Efusi pleura umumnya diklasifikasikan berdasarkan mekanisme pembentukan cairan dan karakteristik cairan menjadi dua, yaitu transudat dan eksudat. Transudat hasil dari ketidakseimbangan antara tekanan onkotik dengan tekanan hidrostatik, sedangkan eksudat adalah hasil dari peradangan pleura atau drainase limfatik yang menurun. Dalam beberapa kasus mungkin terjadi kombinasi antara karakteristik cairan transudat dan eksudat.

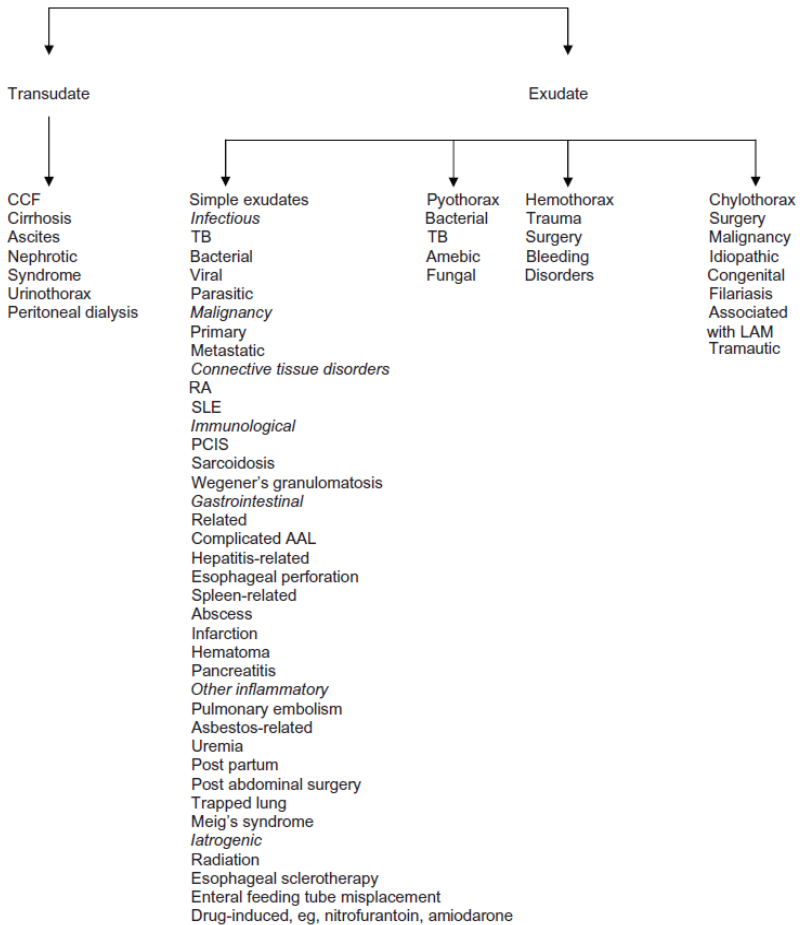
Efusi pleura transudat

Dalam keadaan normal cairan pleura yang jumlahnya sedikit itu adalah transudat. Transudat terjadi apabila terjadi ketidakseimbangan antara tekanan kapiler hidrostatik dan koloid osmotik, sehingga terbentuknya cairan pada satu sisi pleura melebihi reabsorpsinya oleh pleura lainnya. Biasanya hal ini terjadi pada:

1. Meningkatnya tekanan kapiler sistemik
2. Meningkatnya tekanan kapiler pulmoner
3. Menurunnya tekanan koloid osmotik dalam pleura
4. Menurunnya tekanan intra pleura

Penyakit-penyakit yang menyertai transudat adalah:

- Gagal jantung kiri (terbanyak)
- Sindrom nefrotik
- Obstruksi vena cava superior
- Asites pada sirosis hati (asites menembus suatu defek diafragma atau masuk melalui saluran getah bening)



Gambar 1. Etiologi Efusi Pleura

Efusi pleura eksudat

Eksudat merupakan cairan yang terbentuk melalui membrane kapiler yang permeabelnya abnormal dan berisi protein berkonsentrasi tinggi dibandingkan protein transudat. Bila terjadi proses peradangan maka permeabilitas kapiler pembuluh darah pleura meningkat sehingga sel mesotelial berubah menjadi bulat atau kuboidal dan terjadi pengeluaran cairan ke dalam rongga pleura. Penyebab pleuritis eksudativa yang paling sering adalah karena mikobakterium tuberkulosis dan dikenal sebagai pleuritis eksudativa tuberkulosa. Protein yang terdapat dalam cairan pleura kebanyakan berasal dari saluran getah bening. Kegagalan aliran protein getah bening ini (misalnya pada pleuritis tuberkulosis) akan menyebabkan peningkatan konsentrasi protein cairan pleura, sehingga menimbulkan eksudat. Penyakit yang menyertai eksudat, antara lain:

- Infeksi (tuberkulosis, pneumonia)
- Tumor pada pleura
- Infark paru,
- Karsinoma bronkogenik
- Radiasi,
- Penyakit dan jaringan ikat/ kolagen/ SLE (Sistemic Lupus Eritematosus).

Patofisiologi Efusi Pleura

Dalam keadaan normal, selalu terjadi filtrasi cairan ke dalam rongga pleura melalui kapiler pada pleura parietalis tetapi cairan ini segera direabsorpsi oleh saluran limfe, sehingga terjadi keseimbangan antara produksi dan reabsorpsi. Kemampuan untuk reabsorpsinya dapat meningkat sampai 20 kali. Apabila antara produk dan reabsorpsinya tidak seimbang (produksinya meningkat atau reabsorpsinya menurun) maka akan timbul efusi pleura.

Patofisiologi terjadinya efusi pleura tergantung pada keseimbangan antara cairan dan protein dalam rongga pleura. Dalam keadaan normal cairan pleura dibentuk secara lambat sebagai filtrasi melalui pembuluh darah kapiler. Filtrasi yang terjadi karena perbedaan tekanan osmotik plasma dan jaringan interstitial submesotelial kemudian melalui sel mesotelial masuk ke dalam rongga pleura. Selain itu cairan pleura dapat melalui pembuluh limfe sekitar pleura. Pergerakan cairan dari pleura parietalis ke pleura visceralis dapat terjadi karena adanya perbedaan tekanan hidrostatis dan tekanan koloid osmotik. Cairan kebanyakan diabsorpsi oleh sistem limfatik dan hanya sebagian kecil yang diabsorpsi oleh sistem kapiler pulmonal. Hal yang memudahkan penyerapan

cairan pada pleura visceralis adalah terdapatnya banyak mikrovili di sekitar sel-sel mesothelial.

Bila penumpukan cairan dalam rongga pleura disebabkan oleh peradangan. Bila proses radang oleh kuman piogenik akan terbentuk pus/nanah, sehingga terjadi empiema/piotoraks. Bila proses ini mengenai pembuluh darah sekitar pleura dapat menyebabkan hemotoraks. Beberapa hal yang menyebabkan terjadinya penumpukan cairan pleura adalah:

- Meningkatnya tekanan intravaskuler dari pleura meningkatkan pembentukan cairan pleura melalui pengaruh terhadap hukum Starling. Keadaan ini dapat terjadi pada gagal jantung kanan, gagal jantung kiri dan sindroma vena kava superior.
- Tekanan intra pleura yang sangat rendah seperti terdapat pada atelektasis, baik karena obstruksi bronkus atau penebalan pleura visceralis.
- Meningkatnya kadar protein dalam cairan pleura dapat menarik lebih banyak cairan masuk ke dalam rongga pleura
- Hipoproteinemia seperti pada penyakit hati dan ginjal bisa menyebabkan transudasi cairan dari kapiler pleura ke arah rongga pleura
- Obstruksi dari saluran limfe pada pleum parietalis. Saluran limfe bermuara pada vena untuk sistemik. Peningkatan dari tekanan vena sistemik akan menghambat pengosongan cairan limfe, gangguan kontraksi saluran limfe, infiltrasi pada kelenjar getah bening.

Efusi pleura akan menghambat fungsi paru dengan membatasi pengembangannya. Derajat gangguan fungsi dan kelemahan bergantung pada ukuran dan cepatnya perkembangan penyakit. Bila cairan tertimbun secara perlahan-lahan maka jumlah cairan yang cukup besar mungkin akan terkumpul dengan sedikit gangguan fisik yang nyata. Kondisi efusi pleura yang tidak ditangani, pada akhirnya akan menyebabkan gagal nafas. Gagal nafas didefinisikan sebagai kegagalan pernafasan bila tekanan partial Oksigen ($P_a O_2$) \leq 60 mmHg atau tekanan partial Karbondioksida arteri ($P_a CO_2$) \geq 50 mmHg melalui pemeriksaan analisa gas darah.

Manifestasi Klinis Efusi Pleura

Biasanya manifestasi klinisnya adalah yang disebabkan oleh penyakit dasar. Pneumonia akan menyebabkan demam, menggigil, dan nyeri dada pleuritis, sementara efusi malignan dapat mengakibatkan dispnea dan batuk. Ukuran efusi akan menentukan keparahan gejala. Pada kebanyakan penderita umumnya asimtomatis atau memberikan gejala demam, ringan, dan berat badan yang menurun seperti pada efusi yang lain.

Dari anamnesis didapatkan beberapa keluhan, yaitu:

- Sesak nafas bila lokasi efusi luas. Sesak napas terjadi pada saat permulaan pleuritis disebabkan karena nyeri dadanya dan apabila jumlah cairan efusinya meningkat, terutama kalau cairannya penuh
- Rasa berat pada dada
- Batuk pada umumnya non produktif dan ringan, terutama apabila disertai dengan proses tuberkulosis di parunya, Batuk berdarah pada karsinoma bronchus atau metastasis
- Demam subfebris pada TBC, demam menggigil pada empiema

Pada pemeriksaan fisik pada sisi yang sakit akan didapatkan dinding dada lebih cembung dan gerakan tertinggal, vokal fremitus menurun, perkusi dullness sampai flat, bunyi pernafasan menurun sampai menghilang, serta pendorongan mediastinum ke sisi yang sehat dapat dilihat atau diraba pada trachea

Pemeriksaan Penunjang untuk Efusi Pleura

Pemeriksaan yang biasanya dilakukan untuk memperkuat diagnosa efusi pleura adalah:

- **Ronsen toraks**

Ronsen toraks biasanya merupakan langkah pertama yang dilakukan untuk mendiagnosis efusi pleura yang hasilnya menunjukkan adanya cairan. Foto dada juga dapat menerangkan asal mula terjadinya efusi pleura yakni bila terdapat jantung yang membesar, adanya masa tumor, adanya lesi tulang yang destruktif pada keganasan, dan adanya densitas parenkim yang lebih keras pada pneumonia atau abses paru.

- **USG toraks**

USG bisa membantu menentukan lokasi dari pengumpulan cairan. Jumlahnya sedikit dalam rongga pleura. Pemeriksaan ini sangat membantu sebagai penuntun waktu melakukan aspirasi cairan dalam rongga pleura. Demikian juga dengan pemeriksaan CT Scan toraks.

- **CT Scan toraks**

CT scan dada dapat menunjukkan adanya perbedaan densitas cairan dengan jaringan sekitarnya sehingga sangat memudahkan dalam menentukan adanya efusi pleura. Selain itu juga bisa menunjukkan adanya pneumonia, abses paru atau tumor.

- **Torakosentesis**

- **Biopsi pleura**

Jika dengan torakosentesis tidak dapat ditentukan penyebabnya maka dilakukan biopsi dimana contoh lapisan pleura sebelah luar untuk dianalisa. Pemeriksaan histologi satu atau beberapa contoh jaringan pleura dapat menunjukkan 50 -75% diagnosis kasus-kasus pleuritis tuberkulosa dan tumor pleura. Bila ternyata hasil biopsi pertama tidak memuaskan, dapat dilakukan beberapa biopsi ulangan. Pada sekitar 20% penderita, meskipun telah dilakukan pemeriksaan menyeluruh, penyebab dari efusi pleura tetap tidak dapat ditentukan. Komplikasi biopsi antara lain pneumotoraks, hemotoraks, penyebaran infeksi atau tumor pada dinding dada.

- **Analisis cairan pleura**

Untuk diagnostic cairan pleura, dilakukan pemeriksaan :

- Warna Cairan

Biasanya cairan pleura berwarna agak kekuning-kuningan (serous-xantho-ctorne. Bila agak kemerah-merahan, ini dapat terjadi pada trauma, infark paru, keganasan. adanya kebocoran aneurisma aorta. Bila kuning kehijauan dan agak purulen, ini menunjukkan adanya empiema. Bila merah tengguli, ini menunjukkan adanya abses karena ameba

- Biokimia

- Secara biokimia efusi pleura terbagi atas transudat dan eksudat yang perbedaannya dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 1. Perbedaan karakteristik cairan pleura

Perbedaan	Transudat	Eksudat
Kadar protein dalam efusi (g/dl)	<3	>3
protein efusi/protein serum	<0,5	>0,5
LDH efusi (IU)	<200	>200
LDH efusi/ LDH Serum	<0,6	>0,6
Berat jenis cairan efusi	<1,016	>1,016
Rivalta	negatif	positif

○ **Sitologi**

Pemeriksaan sitologi terhadap cairan pleura amat penting untuk diagnostik penyakit pleura, terutama bila ditemukan sel-sel patologis atau dominasi sel-sel tertentu.

- Sel neutrofil : Menunjukkan adanya infeksi akut.
- Sel limfosit : Menunjukkan adanya infeksi kronik seperti pleuritis tuberkulosa atau limfoma malignan
- Sel mesotel : Bila jumlahnya meningkat, ini menunjukkan adanya infark paru, biasanya juga ditemukan banyak sel eritrosit.
- Sel mesotel maligna : Pada mesotelioma
- Sel-sel besar dengan banyak inti : Pada arthritis rheumatoid
- Sel L.E : Pada lupus eritematosus sistemik

○ **Bakteriologi**

Biasanya cairan pleura steril, tapi kadang-kadang dapat mengandung mikroorganisme, apalagi bila cairannya purulen, (menunjukkan empiema). Efusi yang purulen dapat mengandung kuman-kuman yang aerob ataupun anaerob. Jenis kuman yang sering ditemukan dalam cairan pleura

adalah : Pneumokok, E. coli, Kleibsiella, Pseudomonas, Entero-bacter. Pada pleuritis tuberkulosa, kultur cairan terhadap kuman tahan asam hanya dapat menunjukkan yang positif sampai 20%.

- **Torakoskopi**

Tatalaksana untuk Efusi Pleura

Efusi pleura harus segera mendapatkan tindakan pengobatan karena cairan pleura akan menekan organ-organ vital dalam rongga dada. Beberapa macam pengobatan atau tindakan yang dapat dilakukan pada efusi pleura masif adalah sebagai berikut

Obati penyakit yang mendasarinya

- **Hemotoraks**
Jika darah memasuki rongga pleura hemotoraks biasanya dikeluarkan melalui sebuah selang. Melalui selang tersebut bisa juga dimasukkan obat untuk membantu memecahkan bekuan darah (misalnya streptokinase dan streptodornase). Jika perdarahan terus berlanjut atau jika darah tidak dapat dikeluarkan melalui selang, maka perlu dilakukan tindakan pembedahan
- **Kilotoraks**
Pengobatan untuk kilotoraks dilakukan untuk memperbaiki kerusakan saluran getah bening. Bisa dilakukan pembedahan atau pemberian obat antikanker untuk tumor yang menyumbat aliran getah bening.
- **Empiema**
Pada empiema diberikan antibiotik dan dilakukan pengeluaran nanah. Jika nanahnya sangat kental atau telah terkumpul di dalam bagian fibrosa, maka pengaliran nanah lebih sulit dilakukan dan sebagian dari tulang rusuk harus diangkat sehingga bisa dipasang selang yang lebih besar. Kadang perlu dilakukan pembedahan untuk memotong lapisan terluar dari pleura (dekortikasi).
- **Pleuritis TB.**
Pengobatan dengan obat-obat antituberkulosis (OAT) selama 6-12 bulan. Dosis dan cara pemberian obat seperti pada pengobatan tuberkulosis paru. Pengobatan ini menyebabkan cairan efusi dapat diserap kembali, tapi untuk menghilangkan eksudat ini dengan cepat

dapat dilakukan torakosentesis. Umumnya cairan diresolusi dengan sempurna, tapi kadang-kadang dapat diberikan kortikosteroid secara sistematis (Prednison 1 mg/kgBB selama 2 minggu, kemudian dosis diturunkan).

Torakosentesis

Penyebab dan jenis dari efusi pleura biasanya dapat diketahui dengan melakukan pemeriksaan terhadap contoh cairan yang diperoleh melalui torakosentesis. Torakosentesis adalah pengambilan cairan melalui sebuah jarum yang dimasukkan diantara sel iga ke dalam rongga dada di bawah pengaruh pembiasan lokal dalam dan berguna sebagai sarana untuk diagnostik maupun terapeutik. Pelaksanaan torakosentesis sebaiknya dilakukan pada penderita dengan posisi duduk. Aspirasi dilakukan toraks, pada bagian bawah paru di sela iga v garis aksilaris media dengan memakai jarum Abbocath nomor 14 atau 16. Pengeluaran cairan pleura sebaiknya tidak melebihi 1000-1500 cc pada setiap kali aspirasi. Adalah lebih baik mengerjakan aspirasi berulang-ulang daripada satu kali aspirasi sekaligus yang dapat menimbulkan pleural shock (hipotensi) atau edema paru.

Edema paru dapat terjadi karena paru-paru mengembang terlalu cepat. Mekanisme sebenarnya belum diketahui betul, tapi diperkirakan karena adanya tekanan intra pleura yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan aliran darah melalui permeabilitas kapiler yang abnormal.

Chest tube

Jika efusi yang akan dikeluarkan jumlahnya banyak, lebih baik dipasang selang dada (chest tube), sehingga cairan dapat dialirkan dengan lambat tapi sempurna. Tidaklah bijaksana mengeluarkan lebih dari 500 ml cairan sekaligus. Selang dapat diklem selama beberapa jam sebelum 500 ml lainnya dikeluarkan. Drainase yang terlalu cepat akan menyebabkan distress pada pasien dan di samping itu dapat timbul edema paru.

Pleurodesis

Pleurodesis dimaksudkan untuk menutup rongga pleura sehingga akan mencegah penumpukan cairan pluera kembali. Hal ini dipertimbangkan untuk efusi pleura yang rekuren seperti pada efusi karena keganasan. Sebelum dilakukan pleurodesis cairan dikeluarkan terlebih dahulu melalui selang dada dan paru dalam keadaan mengembang.

Pleurodesis dilakukan dengan memakai bahan sklerosan yang dimasukkan ke dalam rongga pleura. Efektifitas dari bahan ini tergantung pada kemampuan untuk menimbulkan fibrosis dan obliterasi kapiler pleura. Bahan-bahan yang dapat dipergunakan untuk keperluan pleurodesis ini yaitu : Bleomisin, Adriamisin, Siklofosamid, ustard, Thiotepa, 5 Fluro urasil, perak nitrat, talk, Corynebacterium parvum dan tetrasiklin Tetrasiklin merupakan salah satu obat yang juga digunakan pada pleurodesis, harga murah dan mudah didapat dimana-mana. Setelah tidak ada lagi cairan yang keluar masukkanlah tetrasiklin sebanyak 500 mg yang sudah dilarutkan dalam 20-30 ml larutan garam fisiologis ke dalam rongga pleura, selanjutnya diikuti segera dengan 10 ml larutan garam fisiologis untuk pencucian selang dada dan 10 ml lidokain 2% untuk mengurangi rasa sakit atau dengan memberikan golongan narkotik 1,5-1 jam sebelum dilakukan pleurodesis. Kemudian kateter diklem selama 6 jam, ada juga yang melakukan selama 30 menit dan selama itu posisi penderita diubah-ubah agar tetrasiklin terdistribusi di seluruh rongga pleura. Bila dalam 24-48 jam cairan tidak keluar lagi selang dada dicabut.

Ringkasan

Efusi pleura adalah penimbunan cairan didalam rongga pleura akibat transudasi atau eksudasi yang berlebihan dari permukaan pleura. Efusi pleura bukan merupakan suatu penyakit, akan tetapi merupakan tanda suatu penyakit. Akibat adanya cairan yang cukup banyak dalam rongga pleura, maka kapasitas paru akan berkurang dan di samping itu juga menyebabkan pendorongan organ-organ mediastinum, termasuk jantung. Hal ini mengakibatkan insufisiensi pernafasan dan juga dapat mengakibatkan gangguan pada jantung dan sirkulasi darah. Manifestasi klinisnya adalah yang disebabkan oleh penyakit dasar. Ukuran efusi akan menentukan keparahan gejala. Pada kebanyakan penderita umumnya asimtomatis atau memberikan gejala demam, ringan, dan berat badan yang menurun seperti pada efusi yang lain. Efusi pleura harus segera mendapatkan tindakan pengobatan karena cairan pleura akan menekan organ-organ vital dalam rongga dada. Ada beberapa macam pengobatan atau tindakan yang dapat dilakukan pada efusi pleura masif.

Daftar Pustaka

1. Mayse ML. Non-Malignant Pleural Effusions. In: Fishmann AP, Elias JA, Fishman JA, et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 4th ed. 2008. New York. McGrawHill
2. Price, Sylvia A. dan Lorraine M. Wilson. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*. 6th ed. 2005. Jakarta. EGC.
3. Alsagaff, Hood dan H. Abdul Mukty. 2002. *Dasar-Dasar Ilmu Penyakit Paru*. Surabaya: irlangga University Press
4. Saguil A, Wyrick K, Hallgren J. Diagnostic Approach to Pleural Effusion. *Am Fam Physician*. 2014;90(2):99-104
5. Karkhanis VS, Joshi JM. Pleural effusion: diagnosis, treatment, and management. *Open Access Emergency Medicine* 2012;4 31–52

MANAJEMEN EFUSI PLEURA DENGAN SELANG DADA UKURAN KECIL

I Gede Ketut Sajinadiyasa

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis

Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Penyakit pleura utamanya efusi pleura merupakan penyakit yang cukup sering dijumpai. Penyakit pleura mengenai sekitar 3000 orang per satu juta penduduk di Inggris. 200.000 kasus baru terjadi tiap tahunnya.¹ Di Amerika Serikat didapatkan efusi pleura sebanyak 1,5 juta kasus tiap tahunnya. Di negara industri efusi pleura terjadi pada 1,3 juta orang tiap tahunnya dengan insiden tahunan diestimasi 320 per 100.000 orang.² Kondisi ini tentu merupakan beban kesehatan dan bertambahnya beban para dokter utamanya dokter bidang respirasi. Pemasangan selang dada merupakan prosedur yang umumnya dilakukan untuk penanganan penyakit pleura, dan kejadian penyakit pleura yang membutuhkan pemasangan selang dada juga meningkat. Kejadian penyakit infeksi pleura meningkat dua kalinya dalam dekade terakhir dan masih tetap meningkat. Kejadian kanker yang terus meningkat tiap tahunnya, kejadian metastase ke pleura sehingga meningkatkan kejadian efusi pleura malignan yang tentunya sering membutuhkan pemasangan selang dada.¹

Secara konvensional pemasangan selang dada ukuran besar dilakukan pada kasus-kasus dengan penyakit pleura dengan prosedur pembedahan (*blunt dissection*). Namun belakangan ini mulai sering digunakan selang dada dengan ukuran kecil dengan tehnik Seldinger. Tehnik ini lebih mudah, mengurangi trauma dan mengurangi ketidaknyamanan pasien. Penggunaan selang dada yang lebih kecil ini didukung juga oleh *British Thoracic Society* (BTS) pada pedoman penyakit pleura tahun 2010 merekomendasikan selang dada kecil untuk pneumotoraks dan efusi pleura malignan.^{1,2} *British Thoracic Society* mengklasifikasikan selang dada berdasarkan ukurannya menjadi tiga kelompok yaitu *selang dada kecil* (8-14 F), *selang dada menengah* (16-24 F), *selang dada besar* (>24 F).³ Pada tulisan ini dipaparkan indikasi dan tehnik pemasangan selang dada ukuran kecil serta perawatan dan evaluasinya pada efusi pleura.

Indikasi, Kontraindikasi dan Bukti Klinis Penggunaan Selang Dada Kecil

Indikasi pemasangan selang dada ukuran kecil dapat dilakukan pada pneumotorak, efusi pleura seperti: efusi pleura ganas, efusi pleura berulang, efusi parapneumonik atau empiema, pengobatan dengan agen sklerotik atau pleurodesis dan kilotoraks.^{2,4} Penelitian oleh Krisnnakumar dkk. membandingkan penggunaan selang dada kecil dengan selang dada besar pada evakuasi cairan pleura didapatkan hasil sebanding dalam mengembangkan kembali paru, membutuhkan perawatan dan analgetik yang lebih pendek pada kelompok menggunakan selang dada kecil. Komplikasi seperti empiema kutis, perdarahan, desaturasi dan hipotensi lebih sering pada selang dada lebih besar.⁵ Penelitian lainnya membandingkan untuk pleurodesis bahwa selang dada kecil memerlukan lama perawatan lebih pendek, keberhasilan pleurodesis hampir sama dan skor nyeri lebih rendah bermakna pada kelompok selang dada kecil.⁶ Penelitian lainnya menyimpulkan pemakaian selang dada kecil pada evakuasi efusi pleura merupakan metode yang efektif⁷

Kontraindikasi absolut pemasangan selang dada tidak ada. Namun perlu mendapat perhatian pada beberapa kondisi seperti adanya gangguan koagulasi, infeksi pada tempat insersi, adanya multipel lokulasi pada rongga pleura.^{2,4}

Persiapan Pemasangan Selang Dada

Persiapan pemasangan selang dada diawali dengan identifikasi kembali indikasi dan kontraindikasi pemasangan selang dada dan menyampaikan keuntungan dan risiko yang mungkin dapat terjadi. Memastikan kembali hasil pemeriksaan seperti ronsen dada faal hemostasis dan pemeriksaan lainnya. Menjelaskan prosedur pemasangan kepada pasien dan mendapatkan persetujuan (*informed consent*). Memastikan semua alat dan bahan yang diperlukan sudah tersedia dengan lengkap.² Adapun alat-alat yang dibutuhkan:⁸

- Set selang dada
- Trokar selang dada
- Lidokain
- S spuit 10 ml
- Jarum 25 G
- Pisau bisturi no 11
- Benang silk no 1
- Selang /tranfusi set

- Botol penampung cairan / kantong penampung
- Klem Kelly atau forsep arteri atau klem bengkok
- Pemegang jarum, jarum, pinset bedah

Tempat Pemasangan Selang Dada

Tempat pemasangan selang dada umumnya pada sela interkosta IV atau V pada anterior atau medial garis aksilaris. Tempat ini merupakan daerah segitiga aman yaitu aman untuk pemasangan selang dada. Pemasangan selang dada dengan ukuran kecil dapat dilakukan tempat lainnya tergantung lokasi cairan dan posisi nyaman pasien. Akan baik bila dapat dituntun dengan USG toraks.^{2,8}

Pemasangan Selang dada

Pemasangan selang dada dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu:^{2,8}

- *Operatif tube thoracostomy*
- *Trocar tube thoracostomy*
- *Guidewire tube thoracostomy* (teknik Seldinger)

Pemasangan selang dada kecil umumnya dilakukan dengan prosedur *guidewire tube thoracostomy* (teknik Seldinger)^{1,2}

Pemasangan selang dada dengan teknik seldinger

- Tindakan aseptik/antiseptic
- Anastesi lokal
- Insisi kulit sesuai ukuran selang dada
- Masukkan spuit dengan jarum 18 G ke dalam rongga pleura, aspirasi untuk memastikan adanya cairan
- Spuit dicabut tetapi jarum tetap di tempat, lalu masukkan *G wire* melalui jarum ke arah diinginkan
- Jarum dicabut, dapat tambahkan anastesi pada otot interkostal sekitar *G wire*
- Masukan dilator dengan gerakan memutar melalui *G wire* ke dalam rongga pleura, kemudian dilator dikeluarkan
- Masukkan selang dada melalui *G wire*, lalu *G wire* dicabut, selang dada diklem pada ujung proksimal
- Klem dapat dibuka setelah selang dada disambungkan ke sisten drainase untuk mencegah udara masuk ke dalam rongga pleura
- Jahit dan balut .

- Penjahitan pada selang dada dilakukan jahitan tabac sac yaitu jahitan yang memungkinkan menutup tanpa menjahit kembali setelah selang dada dicabut.⁸

Sistem drainase

Setelah sedang dada dipasang pada pasien dengan efusi pleura, selanjutnya sedang dada dihubungkan dengan penampung cairan. Sistem drainase ada menggunakan satu botol, dua botol dan tiga botol. System ini disebut *water seal drainage* (WSD) Perbedaan antara satu botol, dua botol dan tiga botol tidak hanya jumlah botolnya tetapi juga fungsinya. Satu botol dapat berfungsi sebagai penampung dan penyumbat agar udara tidak masuk. Sistem dua botol, botol pertama untuk menampung cairan dan botol kedua berfungsi sebagai penyumbat /water seal sehingga bagus untuk efusi plura yang banyak. Pada yang tiga botol, botol ketiga membuat tekanan negatif untuk keperluan cuction.^{2,8}

Evaluasi pasca pemasangan selang dada

Evaluasi pemasangan selang dada dilakukan setelah prosedur pemasangan dan setelah evakuasi cairan. Evaluasi untuk mencari potensi terjadinya komplikasi pemasangan selang dada (seperti gangguan pernapasan, pendarahan, rasa nyeri, batuk dan pneumotoraks). Foto toraks perlu dilakukan setelah proses pemasangan selang dada untuk memastikan bahwa posisi selang dada sudah tepat. Untuk kasus efusi pleura yang banyak/penuh, maka drainase hendaknya dikontrol untuk mencegah *re-expansion pulmonary edema* Untuk pertama kali sebaiknya cairan pleura yang dikeluarkan tidak melebihi 1500 ml.^{2,4}

Pencabutan Selang Dada

Pencabutan selang dada bergantung pada indikasi pemasangan dan perbaikan klinis pasien. Secara umum, selang dada dapat dicabut ketika tidak ada lagi indikasi untuk selang dada dipertahankan. Pada kasus efusi pleura, selang dada dapat dicabut saat paru sudah kembang sempurna dan produksi cairan harian sudah kurang dari 100-200 ml/hari. Selain itu pada kasus efusi pleura selang dapat dicabut jika cairan sudah berwarna serous (pada empiema) dan pada gambaran foto toraks tampak paru sudah kembang sempurna.^{2,3,4}

Ringkasan

Penggunaan selang dada ukuran kecil telah dikembangkan dalam decade terakhir yang memiliki keamanan dan pilihan terapi efektifitas untuk evakuasi cairan plaura. Selang dada kecil memiliki keuntungan lebih nyaman buat pasien, kurang invasiv mudah dan cepat prosedur pemasangannya. Luaran sebanding dengan selang dada ukuran besar pada sebagian besar kasus. Perlu latihan yang memadai untuk dapat memasang dengan baik dan mencegah komplikasi.

Daftar Pustaka

1. McCracken DJ,Psallidas I, Rahman NM. Chest drain size: Does itmatter?. *Eurasian J Pulmonol* 2018;20:1-6.
 2. Alazemi S. Small-Bore Drains and Indwelling Catheters. In. Ernst A, Herth FJF editors. *Principles and practice of Interventional Pulmonology*. Springer Science Business Media New York 2013 p58-603
 3. Laws D, Neville E, Duffy J. BTS guidelines for the insertion of a chest drain *Thorax* 2003;58(Suppl II):ii53–ii59
 4. Corbridge T, Ost D. Chest Tube. In Parsons PE, Heffner JE. Editors. *Pulmonary / Respiratory Therapy* 3rd ed. Mosby Philadelphia 2009 p.130-134
 5. Krishnakumar EV, Anas M, Rennis DK, Thomas VD, Vinod B. Efficacy of drainage of pleural effusion using small bore pleural catheter and conventional thoracostomy using large bore chest tube: a comparative study. *Int J Res Med Sci* 2015;3:3177-3181.
 6. Aktur UA, Kocak DN, Ozturk CA, Sengul A, Ernam D, Tepetam MA, Ersoz E. Small-bore versus large-bore catheters for talc pleurodesis of malignant pleural effusion: a tertiary hospital experience. *Biomedical Research* 2017; 28 (18): 8001-8006
 7. Khaled M. Abdelaal M.D., Ayman M. Abdelghafaar M.D., Karam Mosalam M.D. Small-Bore Catheter for Draining Most Types of Pleural Effusions: Upper Egypt Experience. *Journal of The Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery* 2012; 20(3-4): 227- 232
- Soehardiman D. Chest Tube in Swidarmoko B, Dwi Santosa A. editors. *Pulmonologi Intervensi dan Gawat Darurat Napas*. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Krdokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta 2010 p.223-237

**CLINICAL REASONING OF
CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS (CAPD)**

Yenny Kandarini

Divisi Ginjal dan Hipertensi

Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Dialisis peritoneal (DP) sudah dikenal sejak lama sebagai salah satu terapi pengganti ginjal pada pasien dengan ESRD (end-stage renal disease). Dialisis peritoneal merupakan bagian yang penting dari terapi pengganti ginjal dan sering kali merupakan pilihan pertama terapi pengganti ginjal karena kondisi pasien tidak memungkinkan untuk hemodialisis. Pada kasus tertentu DP merupakan pilihan dari pasien yang sebelumnya sudah menjalani hemodialisis, atau pada pasien setelah mengalami kegagalan transplantasi ginjal. Pemilihan DP atau HD biasanya didasarkan pada motivasi pasien, keinginan, geografis seperti jarak dari rumah pasien ke unit HD, dokter dan / atau perawat, dan edukasi pasien. Sayangnya, banyak pasien yang tidak teredukasi DP sebelum memulai dialisis.

Penderita penyakit ginjal kronik (PGK) stadium 5 yang memerlukan dialisis semakin meningkat jumlahnya. Tidak semua pasien PGK stadium 5 yang memerlukan dialisis mendapatkan pelayanan dialisis, karena keterbatasan fasilitas hemodialysis (HD) dan kurangnya sumberdaya manusia (SDM) serta biaya HD yang mahal. Dialisis peritoneal (DP) merupakan salah satu terapi pengganti ginjal yang masih kurang dimanfaatkan di Indonesia, namun dapat menjadi pilihan utama mengingat DP tidak memerlukan investasi yang besar, pasien dapat atau harus melakukannya sendiri dan karena kondisi geografis Indonesia yang berbentuk negara kepulauan, dengan medan yang luas dan sarana transportasi yang tidak selalu tersedia, mengakibatkan banyak pasien dengan ESRD menemui kesulitan untuk mencapai unit HD secara rutin. Hal ini pula yang menjadikan PD sebagai pilihan utama terapi pengganti ginjal. Keberhasilan suatu program DP tidak hanya tergantung dari SDM dan peralatan tapi juga sangat ditentukan oleh pemilihan pasien yang tepat. Masih

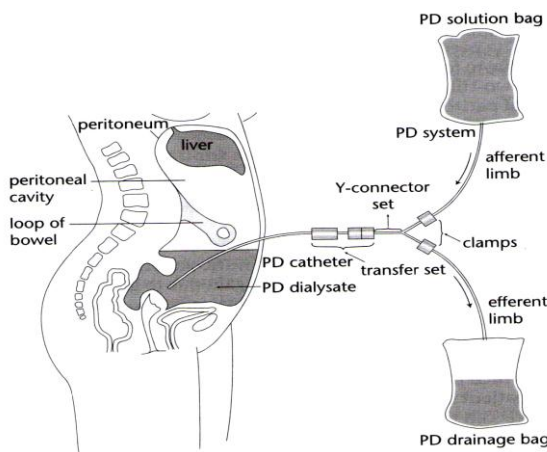
terdapat insidensi kejadian kegagalan teknik yang cukup tinggi pada DP, meskipun ada penurunan yang signifikan kejadian peritonitis.

Pada makalah ini akan dibahas mengenai CAPD baik fisiologi maupun peralatannya, indikasi, kontra indikasi, keuntungan maupun kelemahan.

Prinsip Dasar CAPD

Dialisis Peritoneal adalah suatu metode dialisis yang dilakukan melalui rongga peritoneum sebagai kantong tempat cairan dialisis dan memanfaatkan membran peritoneum sebagai filter yang semipermeabel untuk mengeluarkan sisa metabolisme dan cairan dari darah.

Skema dibawah ini menunjukkan proses CAPD. Pada CAPD diperlukan kateter PD dengan transfer set dan cairan PD. Skema dari CAPD dapat dilihat pada Gambar 1 di bawah ini.



Gambar 1. Skema CAPD (Harris D, 2005)

Membran peritoneal berfungsi sebagai filter dialisis yang alami. Keteter PD dimasukkan ke dalam rongga peritoneum melalui tindakan pembedahan. Cairan PD dimasukkan ke dalam rongga peritoneal melalui kateter dan dibiarkan selama 6-10 jam (dwell time), sehingga toksin uremik dan air berpindah melalui proses difusi, osmosis, konveksi dan ultrafiltrasi melalui

membrane peritoneum. Dalam 1 hari dilakukan 3 sampai 4 kali penggantian cairan PD.

Fisiologi PD

Peritoneum merupakan membran serosa yang melapisi rongga peritoneum. Bentuknya tipis, semipermeabel dengan luas permukaan yang besar sekitar 0,55 m². Peritoneum dibagi menjadi menjadi 2 bagian yaitu parietal peritoneum (20% area) dan visceral peritoneum (80% area). Peritoneum mengandung ± 100 ml cairan. Pada orang dewasa peritoneum dapat mentolerir cairan sebanyak 2 liter atau lebih cairan tanpa mengeluh rasa sakit atau mengganggu fungsi pernapasan. Pada pria rongga peritoneum tertutup sedangkan pada perempuan: rongga peritoneum berhubungan dengan saluran telur. Jumlah suplai darah peritoneum diperkirakan 60-100 mL/menit. Hanya 25% dari kapiler peritoneum diperfusi oleh darah. Jumlah kapiler peritoneum yang mengalami perfusi adalah penentu paling penting dari proses dialisis daripada total luas permukaan peritoneum. Faktor-faktor yang yang mempengaruhi efisiensi PD antara lain lama *dwell time*, aliran darah, luas permukaan peritoneum, membran permeabilitas, limfatik peritoneum, dan ultrafiltrasi.

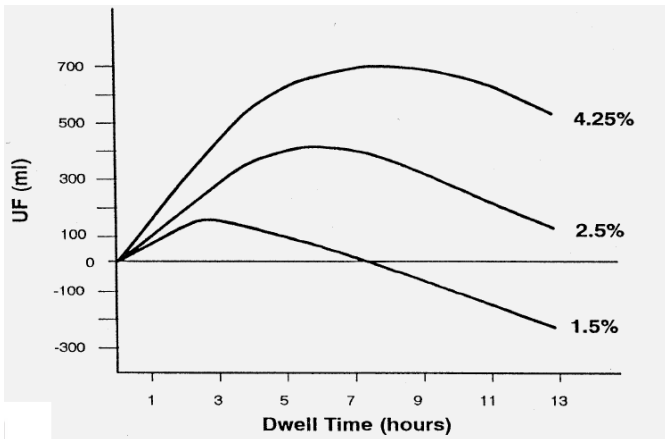
Pada proses dialisis pada PD terdapat beberapa zat yang hilang atau masuk ke dalam cairan dialisat dan beberapa zat diabsorpsi ke sirkulasi seperti tabel di bawah ini.

Tabel 1. Zat yang Hilang dan yang Diserap Peritoneum

Zat yang hilang ke dalam dialisat	Zat yang diabsorpsi ke dalam sirkulasi
Molekul kecil (urea, kreatinin)	Dekstrosa (jika cairan DP mengandung dektrosa)
Beberapa elektrolit (potassium)	Kalsium
Protein (5 – 10 g/d)	
Asam amino, <i>trace minerals</i> , hormon, obat	

Pada saat *dwell time* terjadi penarikan cairan atau ultrafiltrasi. Banyaknya cairan yang bisa UF tergantung konsentrasi dari dextrose yang digunakan.

Grafik dibawah ini menunjukkan besarnya UF pada masing-masing cairan dialisat.



Gambar 2. Efek ultrafiltrasi berdasarkan konsentrasi dextrosa cairan dialisat

Keuntungan dan Kelemahan CAPD

Ada beberapa kelebihan dari dialisis peritoneal, yaitu

1. Sebagian besar pasien ESRD bisa diberikan terapi CAPD
2. Survival pasien CAPD sama dengan HD, dan pada tahun-tahun pertama survival CAPD lebih baik daripada HD.
3. Penurunan RRF (residual renal function) lebih lambat dibandingkan dengan HD
4. Diet pada CAPD lebih bebas daripada HD.
5. Dalam 10 tahun terakhir terjadi penurunan risiko peritonitis terkait CAPD
6. Teknik CAPD simple, tidak membutuhkan mesin dan tidak memerlukan tusukan jarum
7. Pasien CAPD lebih mandiri dan dapat mengontrol diri sendiri. serta tidak tergantung dengan pusat dialisis dibandingkan dengan HD
8. Di banyak negara biaya CAPD lebih murah dripada HD.

Keuntungan Psikososial dari CAPD

CAPD menawarkan fleksibilitas yang lebih besar pada pasien untuk mengatur waktu:

1. Pasien yang menggunakan PD dilatih untuk beradaptasi sesuai dengan resep PD dalam kegiatan sehari-hari mereka
2. Kunjungan ke klinik PD dijadwalkan setiap 4-12 minggu dibandingkan dengan pasien yang menjalani HD sebanyak tiga kali seminggu ke Unit HD.
3. Kesederhanaan teknis PD memungkinkan pasien untuk melakukan dialisis saat bepergian, tanpa perlu dukungan fasilitas.
4. Dalam segala hal, PD menawarkan keleluasaan pasien yang menderita penyakit ginjal stadium akhir dibandingkan dengan pasien HD, dan ini juga terlihat di tingkat lapangan kerja pasien CAPD lebih jarang absen dibandingkan dengan pasien HD.

Bukti bahwa otonomi yang lebih besar terkait dengan PD mengarah ke peningkatan kualitas hidup belum banyak didukung oleh penelitian. Studi menunjukkan setidaknya kualitas hidup setara atau lebih baik bagi pasien PD dibandingkan dengan HD .

Kekurangan atau kelemahan PD dibandingkan dengan hemodialisis adalah:

1. Diperlukan 4 kali pertukaran sehari dan waktu 2 jam sehari untuk melakukan pertukaran (setiap kali pertukaran membutuhkan waktu sekitar 0,5 jam).
2. Resiko peritonitis besar jika tidak dilakukan dengan hati-hati dan tidak dilakukan berdasarkan prosedur yang telah diajarkan.
3. Dapat menambah berat badan karena adanya cairan dialisis dalam kavum peritoneum
4. Adanya kateter yang dipasang secara permanen di dinding abdomen.
5. Lingkungan rumah harus memungkinkan untuk melakukan PD.

Indikasi, Kontra Indikasi dan Persyaratan PD

Seleksi pasien berperan dalam keberhasilan program PD. Mengingat PD membutuhkan kemandirian pasien, maka seleksi pasien tidak hanya terbatas

pada indikasi dan kontra indikasi medis-non medis, tetapi perlu mempertimbangkan beberapa persyaratan yaitu; pasien mandiri atau ada yang membantu, tinggal di tempat yang bersih dan lingkungan yang sehat, dan bersedia menjalani pelatihan intensif dan mematuhi prosedur PD. Indikasi memulai PD adalah PGK stadium 5 yang memerlukan dialisis.

Kontraindikasi dan Hambatan CAPD:

Ada beberapa kontraindikasi absolut dari CAPD yaitu:

1. Kesulitan teknik operasi
2. Luka yang luas di dinding abdomen
3. Perlekatan yang luas dalam rongga peritoneum (akibat operasi daerah abdomen, riwayat inflamasi sebelumnya)
4. Tumor atau infeksi di dalam rongga abdomen (adneksitis)
5. Riwayat ruptur divertikel, hernia berulang yang tidak dapat dikoreksi
6. Fistel antara peritoneum dengan rongga pleura
7. Tidak dapat melakukan PD secara mandiri dan tidak ada yang membantu

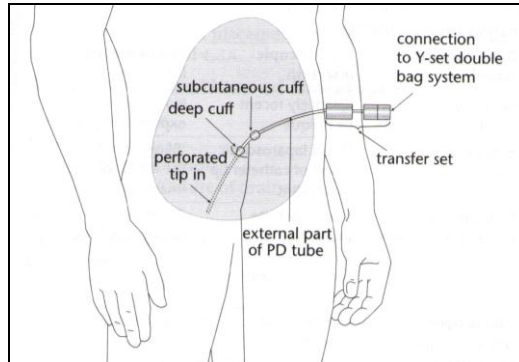
Kontra indikasi relatif

1. Obesitas tanpa *residual renal function*
2. Gangguan jiwa
3. Gangguan penglihatan
4. Hernia
5. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)
6. Inflamasi kronik saluran cerna

AKSES DAN PEMASANGAN KATETER PD

Akses peritoneal dialisis adalah kateter peritoneal dialisis (kateter Tenckhoff) dan sistem koneksi (*transfer set*). Akses kateter PD dapat dilihat pada Gambar 2 dibawah ini.

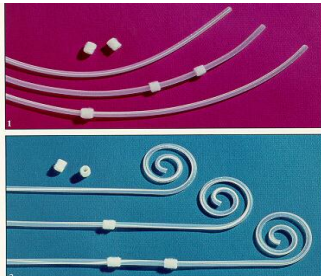
Tim akses PD terdiri dari dokter dan perawat yang berkompeten dan berdedikasi. Teknik pemasangan kateter mempunyai peranan yang sangat penting dalam pencegahan komplikasi infeksi dan keberhasilan program PD.



Gambar 3. Akses Peritoneal Dialisis dan *exit site*

Perlengkapan CAPD:

1. PD *catheter*
2. PD *solutions*/cairan dialisis
3. *Ultra clamp*
4. *Mini cup*



Gambar 4. Kateter Tenckoff



Gambar 5. Perlengkapan CAPD

Cairan Dialisis

Cairan dialisis konvensional

Cairan mengandung glukosa dan menggunakan laktat sebagai buffer. Cairan dialisis ini aman, efektif dan murah serta mudah dimetabolisme oleh tubuh.

Cairan dialisis juga mempunyai pH yang rendah dan bersifat hiperosmolar. Pada saat sterilisasi terbentuk GDP (*Glucose Degradation Product*).



Gambar 6. Cairan dialisis

Komposisi cairan PD

- Glukosa 1.5%, 2.3%, 4.25%
- Sodium 134 mmol/l
- Kalsium 1 mmol/l, 1.75mmol/l
- Magnesium 0.5 mmol/l
- Klorida 102 mmol/l
- Laktat 35 mmol/l

Catatan : Tidak ada potassium, Tidak ada urea, tidak ada creatinin

Glukosa sebagai agen osmotik

Setelah dilakukan *dwell* selama 4 jam untuk cairan dialisis sejumlah 2 liter akan terjadi rata-rata ultrafiltrasi seperti di bawah ini :

- 1.5% , ultrafiltrasi 200 ml
- 2.3%, ultrafiltrasi 200 - 400 ml
- 4.25%, ultrafiltrasi 600 ml – 800 ml

Di bawah ini merupakan rangkuman cairan dialisis.

Tabel 2. Rangkuman jenis cairan dialisis

	Manufacturer	Potential drawbacks	Potential benefits
Lactate buffered Balances® Gambrosol Trios®	Fresenius Gambro	More physiological pH, but not neutral Local and systemic glucose exposure	Lower GDP levels More physiological pH Improved peritoneal membrane biocompatibility Preserved membrane defence
Lactate/bicarbonate buffered Physioneals®	Fresenius	Local and systemic glucose exposure Does not eliminate peritoneal lactate exposure	Lower GDP levels More physiological pH Improved peritoneal membrane biocompatibility Preserved membrane defence
Bicarbonate buffered BicaVeras®	Fresenius	Local and systemic glucose exposure	Reduced infusion pain Lower GDP levels More physiological pH Improved peritoneal membrane biocompatibility Preserved membrane defence Improved correction of acidosis
Lactate-buffered glucose containing Dianeals	Baxter	Low pH High GDP content Poor peritoneal membrane biocompatibility Infusion pain Local and systemic glucose exposure	Ease of manufacture Low cost
Icodextrincontaining Lactate buffered	Baxter	Hypersensitivity Low pH Licensed for single daily use only	Sustained ultrafiltration Preservation of RRF Hypertonic glucose replacement

	Manufacturer	Potential drawbacks	Potential benefits
		Lactate containing	Reduced hyperglycemia Improved short term systemic hemodynamic profile Desirable effects on metabolic profile and body composition
Amino-acid containing Nutrineals	Baxter	Low pH Licensed for single daily use only (avoid exacerbation of uremic symptoms and acidosis)	No GDPs Avoid systemic and peritoneal glucose exposure Peritoneal membrane protection Enhance nutrition

PENATALAKSANAAN DAN PERAWATAN PD

Pemilihan cairan dialisat

- Cairan dialisat umumnya berbasis dekstrosa dengan konsentrasi 1,5%, 2,5% dan 4,25%. Selain itu terdapat cairan dialisat berbasis non-dekstrosa yaitu *icodextrin* dan *nutrineal*.
- Cairan dialisat juga mengandung elektrolit termasuk NaCl, kalsium, magnesium dan laktat sebagai prekursor bikarbonat
- Pemilihan cairan dialisat bersifat individual tergantung kondisi pasien

Penentuan dosis PD

Jenis cairan dialisat dan frekuensi pengantiannya ditentukan berdasarkan :

- Klirens kreatinin mingguan
- Klirens urea mingguan (Kt/V mingguan)
- *Peritoneal Equilibrium Test* (PET)

Progam perawatan :

- Dititik beratkan untuk mencegah komplikasi peritonitis
- Berbagai upaya yang perlu diperhatikan dalam pencegahan infeksi meliputi perawatan exit-site, prosedur pergantian cairan, mengganti

transfer set secara berkala, edukasi pasien, pencegahan konstipasi dan pelaksanaan prosedur medis lain (pencabutan gigi, kolonoskopi)

PELATIHAN PERITONEAL DIALISIS

Program dan materi pelatihan meliputi edukasi, konseling pre PD, pelatihan pasca pemasangan kateter PD dan pelatihan ulangan.

Edukasi / konseling pre-PD bertujuan untuk memberikan pemahaman umum mengenai PD. Pelatihan pasca pemasangan kateter PD bertujuan untuk melatih ketrampilan dalam melakukan aktifitas PD. Pelatihan ulang ditujukan bagi pasien yang diidentifikasi belum memahami dengan baik atau belum terampil melakukan program PD sebagaimana mestinya. Materi pelatihan disesuaikan dengan kebutuhan pasien tersebut

Masalah yang timbul pada CAPD

Masalah yang timbul dalam pelaksanaan CAPD dapat berupa *Technical Failure*, *Membrane Failure*, komplikasi infeksi dan non infeksi.

Adekuasi DP

Adekuasi dialisis adalah tingkat kecukupan dosis dari suatu teknik dialisis. Dosis dialisis adekuat bila pasien merasa sehat (*feel well-being*) dan bebas dari gejala uremia (mual, anoreksia, lemah/*fatigue*, *sleeplessness*). Dalam praktek klinis, konsep adekuasi dialisis diukur dengan klirens solut, khususnya klirens urea, yang diukur sebagai Kt/V_{urea} .

Adekuasi DP dipengaruhi oleh 2 faktor yaitu faktor pasien dan faktor pereseapan. Faktor pasien meliputi fungsi ginjal sisa (*RRF/residual renal function*), ukuran tubuh dan status atau tipe dari *membrane transport*. Faktor pereseapan terdiri dari frekuensi penukaran, volume *dwell* dan konsentrasi dari cairan dialisat yang digunakan.

MONITORING DAN EVALUASI

Monitoring dan evaluasi merupakan tahapan penting dalam menilai manfaat dan keberhasilan program DP

Monitoring dan evaluasi dilakukan secara berkala oleh tim DP dan unit DP yang bertujuan untuk menilai kondisi pasien, merencanakan dosis DP dan perbaikan status gizi serta pengelolaan program DP.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Monitoring dan evaluasi pada program DP meliputi : *Clinical Assessment, Nutritional Assessment, Clearance Assessment, Peritonitis rate, Technical survival.*

Risiko dan Manfaat CAPD vs HD

Di dalam penentuan pemilihan modalitas awal dalam banyak kasus klinisi harus bersabar di dalam mengarahkan pasien/keluarga, dengan pertimbangan utama difokuskan pada gaya hidup dan keadaan sosial seperti otonomi pasien, lokasi geografis —transportasi ke dan dari pusat dialisis sangat memengaruhi modalitas dialisis, keadaan kehidupan pasien, motivasi pasien, dan pekerjaan pasien dan keluarga. Pendidikan pasien tentang opsi modalitas diperlukan untuk pengambilan keputusan dan, dalam banyak kasus, akan agak tergantung pada masukan dan dorongan dari dokter yang merawatnya. Sinnakirouchenan dkk menunjukkan beberapa manfaat utama dari masing-masing modalitas seperti terlihat pada tabel 3

Tabel 3. Risiko dan manfaat dari DP dan HD

	Manfaat	Risiko
DP	<ul style="list-style-type: none">• <i>Survival years</i> 1-2• Kepuasan pasien• Pasien mandiri• Mempertahankan fungsi ginjal sisa• Biaya lebih murah	<ul style="list-style-type: none">• Kegagalan karena teknik tinggi (kegagalan membran, infeksi)• Pasien dan <i>caregiver</i> kelelahan
HD	<ul style="list-style-type: none">• Tanggung jawab pasien kurang• Pasien dapat bersosialisasi	<ul style="list-style-type: none">• Infeksi (bakteriemia, sepsis)• Komplikasi dari akses vaskular• Kematian lebih tinggi pada periode sebelum dan 12 jam sesudah menjalani terapi, disebabkan gangguan elektrolit

Ringkasan

Sebagian besar pasien ESRD yang memerlukan terapi pengganti ginjal dapat diterapi dengan peritoneal dialisis. CAPD merupakan modalitas dialisis yang efektif dan secara umum mempunyai survival yang mirip dengan HD tetapi dengan biaya yang lebih murah. Keuntungan yang lain pada DP adalah dialisis dilakukan di rumah sehingga pasien lebih nyaman, mempunyai atonemi untuk mengatur dialisisnya dan tidak tergantung pusat dialisis. Setiap pasien yang memerlukan terapi pengganti ginjal harus menerima penjelasan yang mendetail tentang semua modalitas dialisis.

Daftar Pustaka

1. Konsensus Peritoneal Dialisis Pada Penyakit Ginjal Kronik. Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) tahun 2011.
2. ISPD-Guidelines/Recommendation 2006. Guideline on Targets for Solute and Fluid Removal in Adult Patients on Chronic Peritoneal Dialysis.
3. Suhail Ahmad. (2009). Dose of Peritoneal Dialysis. In: Manual of Clinical Dialysis. 2nd Edition. Springer Science-Bussiness Media, New York.
4. Harris D. 2005. Basic Clinical Dialysis. In: Harris D, Elder G, Kairaitis L, Rangan G. editors. McGraw-Hill; New York.
5. ISPD Guidelines/Recommendations 2010 – Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Access.
6. Biesen WV, Williams JD, Covic AC, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, et al. Fluid Status in Peritoneal Dialysis Patients: The European Body Composition Monitoring (EuroBCM) Study Cohort. PLoS ONE. 2011;6:1-9.
7. Davies S. Clinical Practice Guidelines Module 3b: Peritoneal Dialysis. UK Renal Association Third Edition, 2006 Final Version
8. De Vecchi AF, Scalamogna A, Finazzi S, Colucci P, Ponticelli C. Preliminary Evaluation of Incrementa. Peritoneal Dialysis International, Vol. 20, pp. 412–417.
9. Figueiredo AE, Goodlad C, Clemenger M, Haddoub S, McGrory J, KimPryde, et al. Evaluation of Physical Symptoms in Patients on Peritoneal Dialysis. International Journal of Nephrology. Volume 2012:1-4.
10. François K, Bargman JM. Evaluating the benefits of home-based peritoneal dialysis. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2014;7 447–455. .

11. International Society for Peritoneal Dialysis. 2014. Patient Education And Care For Peritoneal Dialysis Catheter Placement: A Quality Improvement Study. *Peritoneal Dialysis International*, Vol. 34, pp. 12–23.
12. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(3):533–544
13. Perhimpunan Nefrologi Indonesia (PERNEFRI) 2011. Konsensus Peritoneal Dialisis pada Penyakit Ginjal Kronik.
14. The CARI Guidelines – Caring for Australians with Renal Impairment. Monitoring patients on peritoneal dialysis. *Dialysis Adequacy – Peritoneal Dialysis*. (July 2005).
15. Tranter, S., Cuesta, A. C., & Ong, S. Evaluation of a pre-peritoneal dialysis assessment and education programme. *Renal Society of Australasia Journal*, 2014;10(3);112-115
16. Woodrow G & Davies S. Clinical Practice Guidelines: Peritoneal Dialysis UK Renal Association. 2012.
17. Karlien François Joanne M Bargman .Evaluating the bene fits of home-based peritoneal dialysis. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2014;7 447–455
18. Johnson DW. The Current State of Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Nephrol* 27: 3238–3252, 2016. doi: 10.1681/ASN.2016010112
19. Wasse H. Factors related to patient selection and initiation of peritoneal dialysis. *J Vasc Access* 2017;18(Suppl 1):S39-S40
20. Sinnakirouchenan R, Holley JL. Peritoneal Dialysis Versus Hemodialysis: Risks, Benefits, and Access Issues. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2011; 18(6):428-432
21. Jaar BG, Gimenez LF. Dialysis Modality Survival Comparison: Time to End the Debate, It's a Tie. *AJKD* 2018;71(3) doi: 10.1053/j.ajkd.2017.10.022
22. Yang F, Khin LW, Chua HR, Vathsala A, Luo N. Hemodialysis versus Peritoneal Dialysis: A Comparison of Survival Outcomes in SouthEast Asian Patients with End-Stage Renal Disease. *PLOS ONE* 2015 DOI:10.1371/journal.pone.0140195
23. Bandiara R, *continuous ambulatory peritoneal dialysis* pada dewasa :Perbandingan dengan hemodialisis. KOPAPDI SOLO 2018

PROSEDUR DAN TEKNIK PENGGANTIAN CAIRAN CAPD DAN PERAWATAN EXIT SITE

I Gusti Ngurah Agung Tresna Erawan

Divisi Ginjal dan Hipertensi

Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Abstrak

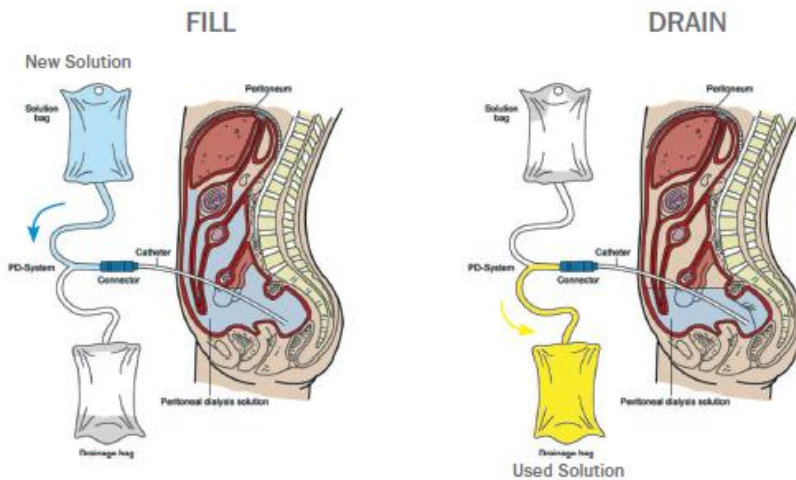
Kebutuhan akan terapi pengganti ginjal (TPG) semakin meningkat seiring dengan meningkatnya prevalensi penyakit ginjal kronik (PGK). Peritoneal dialisis (PD) merupakan salah satu pilihan yang tepat karena secara medik maupun non medik mempunyai keunggulan dibandingkan dengan HD. Kelebihan continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) bagi pasien diantaranya adalah kebebasan dalam tempat dan mesin sehingga tidak tergantung pada mesin di klinik/rumah sakit, begitu pula dengan kesulitan geografis. Komplikasi infeksi pada pasien yang menjalani CAPD adalah hal yang sering dialami akibat kurang tepatnya teknik dan prosedur dalam melakukan pertukaran cairan dan maupun dalam perawatan exit site. Pengenalan prosedur aseptik dan teknik yang tepat adalah penting karena terkait morbiditas pasien dan resiko terjadinya infeksi. Keberhasilan dalam melatih pasien dan pendamping pasien yang dilakukan dokter dan ataupun perawat CAPD diharapkan mampu mengurangi komplikasi, sehingga pelatihan prosedur dan teknik pergantian cairan dan perawatan exit site selalu menjadi perhatian khusus dalam program pelatihan CAPD.

Pendahuluan

Peritoneal dialisis merupakan salah satu modalitas dialisis dengan menggunakan rongga abdomen sebagai reservoir cairan dialisis dan memanfaatkan membran peritoneum sebagai membran semipermeabel. Sementara kateter PD (*Tenckhoff catheter*) merupakan akses untuk memasukan cairan dialisis dan mengeluarkan *effluent* dialisis, dan karenanya dipasang secara permanen.

Pada teknik dialisis ini dilakukan infus larutan dialisis kedalam rongga peritoneal dengan beragam variasi *dwelling time* dan kemudian diikuti pengeluarannya. *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis* (CAPD)

merupakan terapi kontinu dengan 4-5 kali penggantian 2 liter cairan dialisis dalam sehari (gambar 2A). Pertukaran cairan siang hari setiap 4-6 jam, sementara pada malam hari dibiarkan selama 6-8 jam. Pada *Continuous Cycling Peritoneal Dialysis* (CCPD) terapi kontinu dilakukan oleh *automated cyclor machine* (gambar 2B). Pertukaran ganda *short-dwell* pada malam hari dilakukan dengan bantuan *automated cyclor machine*.



Gambar 1. Teknik pengisian dan pengeluaran cairan dialisis.

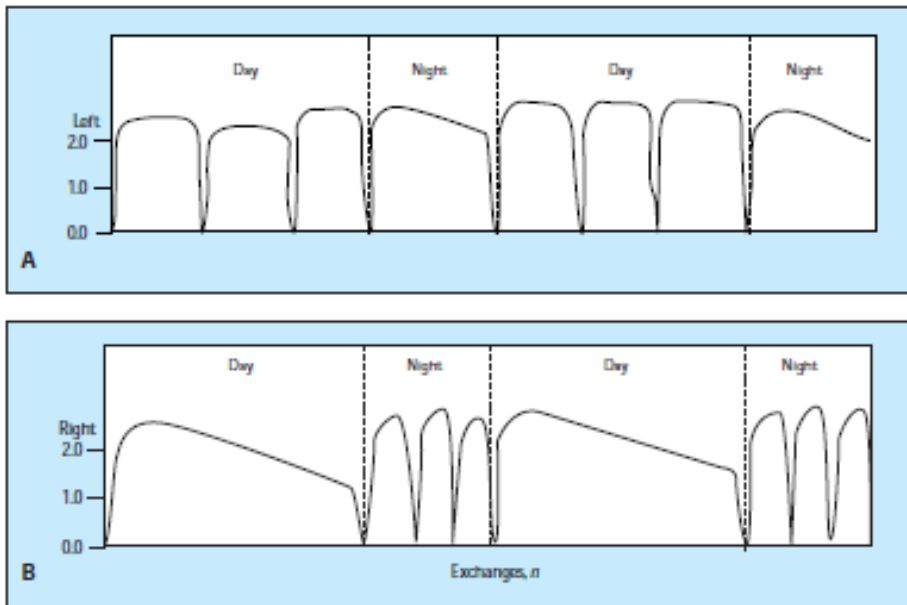
Berdasarkan waktunya, teknik PD dikelompokkan sebagai berikut :

1. Peritoneal dialisis akut (PD Akut).
2. Peritoneal dialisis kronis (PD Kronis), yang terdiri dari 2 metoda :
 - a. Rejimen PD kontinu, yaitu :
 - *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis* (CAPD)
 - *Continuous Cycling Peritoneal Dialysis* (CCPD)
 - b. Rejimen PD intermiten, yaitu :
 - *Daytime Ambulatory Peritoneal Dialysis* (DAPD)
 - *Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis* (NIPD)
 - *Night Tidal Peritoneal Dialysis*(NTPD)

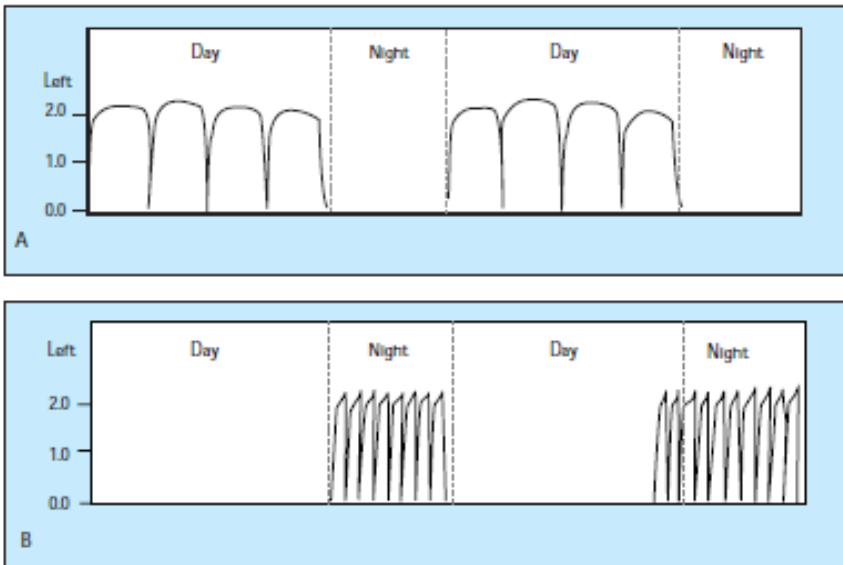
Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Sedangkan berdasarkan penggunaan *automated (cycler) machine*, teknik PD dapat dikelompokkan sebagai berikut :

1. Tanpa mesin : *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)*
2. Dengan menggunakan bantuan mesin (*automated peritoneal dialysis/APD*) :
 - *Continuous Cycling Peritoneal Dialysis (CCPD)*
 - *Daytime Ambulatory Peritoneal Dialysis (DAPD)*
 - *Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis (NIPD)*
 - *Night Tidal Peritoneal Dialysis(NTPD)*



Gambar 2. Rejimen PD kontinyu. (A). *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)*; (B). *Continuous Cycling Peritoneal Dialysis (CCPD)*. Pertukaran cairan dilakukan berurutan selama siang dan malam hari, sehingga dialisis berlangsung 24 jam dalam sehari dan 7 hari dalam seminggu.



Gambar 3. Rejimen PD intermiten. Peritoneal dialisis dilakukan setiap hari tetapi hanya pada waktu-waktu tertentu saja. (A) Pada *daytime ambulatory peritoneal dialysis* (DAPD), dilakukan pertukaran manual beberapa kali selama waktu terjaga. (B) Pada *Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis* (NIPD), juga dilakukan pertukaran cairan pada saat pasien tidur dengan menggunakan *automated cyclor machine*. Satu hingga dua kali pertukaran manual siang hari ditambahkan untuk meningkatkan bersihn solut.

Di Australia, data pada tahun 2007 menunjukkan CAPD digunakan pada 10% pasien dialisis dan APD digunakan pada sekitar 12% pasien dialisis. Dengan demikian di Australia perbandingan jumlah pasien yang dilakukan CAPD dan APD hampir seimbang.

A. Prosedur Penggantian Cairan CAPD

Pergantian cairan CAPD (dianeal) bertujuan untuk mengeluarkan (outflow) cairan dari dalam tubuh (rongga peritoneum) yang sudah melalui proses dialisis dan melewati masa *dwelling time* yang sudah ditentukan atau sesuai dengan konsentrasi dextrose yang terkandung didalam cairan dianeal dan memasukan cairan baru dengan konsentrasi dextrose yang sesuai dengan kebutuhan atau sesuai dengan yang telah di instruksikan oleh dokter. Cairan dianeal yang sudah dimasukan ke dalam rongga peritoneum akan melewati masa penyimpanan didalam rongga peritoneum yang disebut dengan *dwelling time*.

Dalam CAPD dilakukan pergantian cairan setiap hari tanpa menimbulkan rasa sakit. Proses mengeluarkan cairan tersebut dalam waktu tertentu dan kemudian menggantikannya dengan cairan baru. Proses ini terdiri dari 3 langkah:

1. *Fase pengeluaran (outflow)*, proses pengeluaran cairan dari rongga peritoneal berlangsung dengan bantuan gaya gravitasi dan memerlukan waktu sekitar 20 menit untuk 2 liter cairan dianeal.
2. *Fase pengisian (inflow)*, cairan dialysis ke dalam rongga peritoneal melalui kateter dan memerlukan proses 10 menit.
3. *Waktu tinggal (dwelling time)*, tahap cairan disimpan di dalam rongga peritoneal selama 4 samapi 6 jam (tergantung anjuran dari dokter). Pergantian cairan diulang setiap 4 atau 6 jam, dengan maksud minimal 4 kali sehari, 7 hari dalam seminggu. Anda dapat melakukan pergantian di mana saja seperti di rumah, tempat bekerja, atau di tempat lainnya yang anda kunjungi, namun tempat-tempat tersebut harus memenuhi syarat agar terhindar infeksi.

Kecepatan aliran cairan dianeal baik outflow maupun inflow dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya adalah :

1. Bentuk/konfigurasi kateter, posisi kateter
2. Sumbatan pada kateter
3. Tekanan intra-abdominal
4. Diameter dan panjang kateter
5. Tinggi kateter dari abdomen ke kantong pembuangan

Pemilihan tempat yang baik untuk pergantian cairan memiliki beberapa kriteria:

1. Pastikan tempat tersebut : bersih, tidak ada hembusan angin (kipas angin, pintu / jendela terbuka), dan memiliki penerangan yang baik.
2. Tidak diperkenankan adanya binatang disekitar saat pergantian cairan dan di tempat penyimpanan peralatan anda.
3. Bebas gangguan dari luar.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Tabel 1. Jadwal pertukaran cairan 4 siklus dalam 24 jam

Siklus	Konsentrasi (%)	Waktu			
		Outflow	Proses (jam)	Inflow	Dwell (jam)
I	1.5	06.00	0.5	06.30	4-6 jam
II	1.5	11.00	0.5	11.30	4-6 jam
III	2.5	16.00	0.5	16.30	6-10 jam
IV	2.5	21.00	0.5	21.30	6-10 jam

Tabel 2. Dwell time berdasarkan komposisi larutan

Konsentrasi Dextrose	Durasi	Perkiraan cairan	penarikan
1,5%	4-6 jam	100-300 ml	
2,5%	6-10 jam	400-600 ml	
4,25%	6-12 jam	600-800 ml	

Peralatan Peritoneal Dialysis

1. Ultrabag / twinbag sistem :

- Tenchop Kateter
- Konektor titanium
- Short transfer set
- Cairan dialysis (ultra bag / twin bag system)
- Minicap
- Outlet port clamps (untuk twin bag system)

2. Sistem Ultraset / Easi-Y_system :

- Kateter
- Konektor titanium,
- Short transfer set
- Cairan dialysis
- Minicap
- Outlet port Clamps (untuk sistem kantung kembar)
- Ultra set / Easi-Y set
- Kantong drainase untuk Easi-Y system

Fungsi Setiap Alat Peritoneal Dialysis

1. Cairan dialysis (ultra bag / twin bag system).

Kantung yang berisi cairan ini dimasukan ke dalam peritoneum dan akan membuang produk sisa cairan yang berlebihan dari darah. Bagian depan kantung ini tertera informasi yang sebaiknya dibaca terlebih dahulu sebelum digunakan, antara lain :

 - a. Pastikan konsentrat cairan dialysis yang digunakan sudah sesuai dengan ketentuan (1.5%, 2.5% dan 4.25%).
 - b. Tanggal kadaluarsa, volume kantung.
 - c. Tidak mengalami kebocoran pada kantung.
 - d. Nomor kode produk.
 - e. Pastikan bagian ujung kantung masih dalam kondisi tertutup.
 - f. Pastikan cairan dalam kantong berwarna jernih.

Anda dapat menghangatkan kantung cairan dengan cara pemanasan kering, seperti : bantal panas atau lampu pemanas. Hindari dengan pemanasan basah (merebus dengan air), dikarenakan dapat menimbulkan pertumbuhan kuman.

Cara membuang cairan bekas pakai dapat dibuang di toilet dan kantungnya dapat dibuang di tempat sampah, pastikan anda mencuci tangan dengan bersih setelah membuangnya.

2. Outlet port clamps
Klem yang terbuat dari plastik ini berwarna merah dan berfungsi untuk mencegah aliran cairan pada setiap tahap yang berbeda pada waktu pertukaran cairan. Klem ini tidak bersifat steril, pastikan dengan mencuci menggunakan air dan sabun, dan mengeringkan dengan bersih dan disimpan dalam posisi terbuka.
3. Short transfer set
Sistem PD produksi baxter merupakan “sistem tertutup” yang bertujuan melindungi rongga peritoneal.
4. Mini Cap “disconnect cap”
Penutup ini berfungsi melindungi ujung “short transfer line” dan memberikan keamanan dan kemudahan bagi pasien. Sehingga “patient’s line” tetap tertutup dengan baik, dan sistem tidak

terkontaminasi. Mini cap ini bersifat steril dan di dalamnya terdapat busa yang dibasahi povidone iodine.

5. Titanium connector

Berfungsi menghubungkan kateter dengan “transfer line” konektor ini terbuat dari bahan yang ringan, kuat dan anti infeksi.

6. Kateter

Kateter dipasang berdasarkan keputusan anda dan dokter anda. Lebih baik dijadwalkan waktu yang memadai untuk proses penyembuhan luka perut karena operasi pemasangan kateter. Pemasangan kateter direkomendasikan untuk dilakukan pada saat klirens kreatinin antara 5-10 ml/menit.

Kateter terletak di dalam lobang peritoneum sebagian besar berlubang. Lubang-lubang ini berfungsi untuk mengalirkan cairan masuk ke dalam maupun keluar dari rongga peritoneum. Biasanya kateter dilengkapi dengan manset fiksasi putih yang berfungsi mempertahankan posisi kateter tetap berada di otot di antara kulit dan rongga selaput perut (peritoneal). Tempat an,sebagian kateter muncul dari dalam perut disebut ‘exit site’. Sesudah pemasangan, jika ditemukan sejumlah kecil cairan bening dan darah disekitar exit site merupakan hal yang normal. Cairan tersebut akan hilang dengan sendirinya dalam satu atau dua minggu seiring dengan sembuhnya exit site. Konektor titanium adalah sejenis logam yang berfungsi sebagai penghubung antara kateter dengan transfer set.

Perawatan kateter ditujukan agar tidak terjadi infeksi dalam waktu panjang dan diperlukan perawatan pasca operasi yang sifatnya mencegah pertumbuhan bakteri pada luka operasi maupun exit site. Perawatan ini berupa:

1. Mandi setiap hari tanpa membasahi exit site maupun luka operasi yang belum sembuh.
2. Melakukan pergantian cairan ditempat yang memenuhi syarat seperti yang dijelaskan diatas.

3. Mempertahankan posisi kateter, dan tidak diperkenankan untuk menarik atau memutar kateter, karena akan melukai exit site dan sering menyebabkan timbulnya infeksi.
4. Menjaga exit site dan luka operasi anda tetap kering. Keduanya harus tetap kering paling tidak 10 hari setelah pemasangan.
5. Menggunakan masker pada saat pergantian cairan, hal ini dimaksudkan agar mencegah kuman dari hidung dan mulut anda masuk ke dalam kateter.
6. Cuci tangan sebaik mungkin menggunakan sabun dan keringkan dengan lap atau handuk yang bersih. Mintalah cara mencuci tangan oleh perawat anda.

Cara Mengatasi Masalah Yang Kemungkinan Terjadi Di Rumah

1. Jika keluar cairan yang berwarna merah :
 - karena menstruasi; akan hilang dengan sendirinya
 - karena mengangkat beban; hindari mengangkat beban dan kunjungi unit dialysis anda
2. Jika cairan keluar berwarna kuning tua tetapi tidak keruh :

cairan berada di dalam rongga peritoneum selama beberapa jam, contoh pergantian di pagi hari; tidak perlu khawatir (jika berlanjut, kunjungi tempat dialysis).

PROSEDUR PERTUKARAN CAIRAN CAPD

1. Persiapan Pasien

- Ukur berat badan dan cek tanda vital
- Cuci tangan 6 langkah dan ajarkan pasien mencuci tangan dengan benar.
- Tempatkan pasien ditempat yang nyaman (tidur terlentang/duduk)
- Cuci tangan dengan antiseptik gel.
- Periksa Exit Site, Tunnel kateter dan ganti perban.

2. Persiapan Alat-Alat

- Bersihkan meja.
- Siapkan Twinbag CAPD System, Masker, Minicap dan Ultraclamp.
- Pakai masker.
- Cuci tangan 6 langkah.

- Pisahkan kantong yang berisi cairan dan kantong untuk pembuangan dan lihat apakah pull ring dan frangible (segel hijau) masih intact serta kantong yang berisi cairan tidak bocor dan cairan jernih.
- 3. Sambungkan ke Twinbag CAPD System**
- Jepit selang pengisian dengan Ultraclamp
 - Patahkan frangible.
 - Cuci tangan dengan antiseptik gel.
 - Keluarkan Transfer Set dari pakaian pasien
 - Tangan kanan memegang Patient Connection End (warna biru) kemudian tangan kiri menarik Pull Ring.
 - Pegang Transfer Set dengan tangan kiri, tangan kanan melepas Minicap dari Transfer Set.
 - Segera hubungkan Transfer Set ke Twinbag CAPD System. Pegang Transfer Set dengan baik saat memutar Twinbag CAPD System, sampai tersambung dengan baik.
- 4. Pengeluaran Cairan**
- Gantung kantong cairan
 - Letakkan kantong untuk pembuangan di bawah.
 - Buka Twistclamp pada Transfer Set untuk mengeluarkan cairan.
 - Lihat apakah cairan yang keluar keruh
 - Setelah cairan selesai dikeluarkan, timbang kantong pengeluaran cairan, apakah jumlah cairan yang keluar sesuai dengan yang diharapkan.
 - Cuci tangan dengan antiseptik gel.
 - Tutup Twistclamp pada Transfer set.
- 5. Pembilasan (Pembebasan Udara)**
- Lepaskan Ultraclamp pada selang pengisian.
 - Hitung sampai 5 secara perlahan dan lihat cairan akan mengalir ke dalam kantong pembuangan.
 - Jepit selang pengeluaran dengan Ultraclamp.
 - Jepit selang pengisian dengan ultraclamp kembali.
- 6. Pengisian Cairan**
- Buka Twistclamp pada Transfer Set untuk mengisi cairan
 - Lepaskan ultraclamp pada selang pengisian.
 - Khusus untuk pergantian cairan yang pertama :

- a. Masukkan cairan 1000 cc secara bertahap ± 250 ml setiap satu kali memasukan cairan, lalu keluarkan lagi (Pembilasan).
 - b. Masukkan sisa cairan 1000 ml secara perlahan.
- Setelah pengisian selesai, jepit selang pengisian dengan Ultraclamp.
 - Tutup Twistclamp pada Transfer Set.

7. Cap Off

- Buka Minicap yang baru.
- Lihat apakah kapas Betadine di dalamnya masih basah.
- Lepaskan Twinbag CAPD System dari Transfer Set.
- Dengan ujung Transfer Set mengarah ke bawah, sambungkan Minicap dan putar pada Transfer Set sampai tertutup dengan baik.
- Amati cairan yang telah dikeluarkan, catat di buku catatan harian, kemudian buang cairan dan Minicap yang telah digunakan.

Hal-hal yang perlu diperhatikan

1. Fase Pengisian

Cairan dialysis akan mengalir kedalam kavum peritoneal dengan gaya gravitasi. Normal waktu 10 menit untuk 2 liter

Faktor yang mempengaruhi kecepatan aliran :

- Tingginya letak cairan
- Diameter dari kateter
- Panjang kateter
- Bentuk/konfigurasi dari kateter
- Tekanan intra abdomen

2. Fase Pengeluaran

Cairan akan dikeluarkan dari cavum peritoneum dengan gaya gravitasi, normal waktu yang diperlukan 20 menit untuk 2 liter cairan daniel

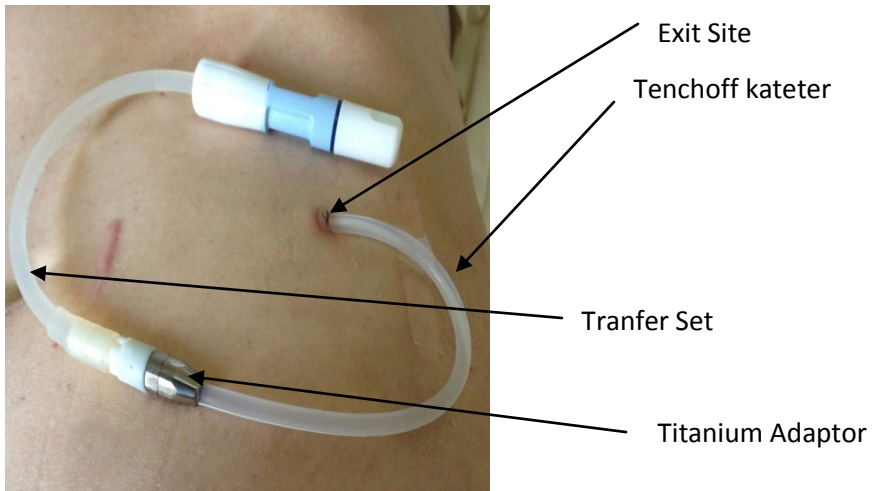
Faktor yang mempengaruhi kecepatan aliran :

- Sumbatan pada kateter
- Diameter dari kateter
- Panjang kateter
- Bentuk/konfigurasi dari kateter
- Tinggi dari abdomen ke kantung pembuangan

B. PROSEDUR PERAWATAN EXIT SITE

Pengertian

Pasien yang dilakukan operasi CAPD akan dipasang tenchoff kateter pada abdomennya. Selang tersebut terpasang dari daerah peritoneum sampai keluar tubuh pasien. Kemudian setelah tenchoff kateter, terpasang titanium adaptor yang kemudian dihubungkan kembali dengan transfer set. Exit site CAPD adalah lubang tempat keluarnya tenchoff kateter.



Perawatan Exit Site

Post operasi: Setelah 5 hari, kontrol luka operasi dan luka exit site. Perawatan luka dibersihkan dengan menggunakan povidone iodine dan NaCl 0,9%, lalu daerah luka operasi dan exit site dioles dengan krim antibiotik. Jika terdapat tanda-tanda infeksi segera lapor dokter / nefrolog untuk pemberian therapy. Lakukan pemeriksaan kultur untuk cairan eksudat / pus.

Lanjutan: Setelah dilakukan training selama 3 hari, pasien / keluarga dapat merawat luka exit site secara mandiri. Perawatan dilakukan setiap hari. Perawatan luka

dapat dibersihkan dengan menggunakan povidone iodine dan NaCl 0,9%, Chlorhexidine atau sabun antiseptik. Jika terdapat tanda-tanda infeksi segera datang ke sentral CAPD

Ciri Ciri Exit Site Normal

- Tidak ada nyeri
- Tidak ada pembengkakan
- Tidak ada perdarahan / granulasi yang berlebihan
- Tidak ada sekret / pus/ eksudat yang menyebabkan balutan senantiasa basah
- Warna kulit sama dengan warna kulit disekitarnya

Prinsip Perawatan Exit Site yang Telah Sembuh

- Bersihkan tiap hari, atau per 2 hari
- Bersihkan setiap exit site kotor atau basah
- Hand hygiene
- Gunakan pembersih antibakteri
- Jangan memaksa untuk melepas krusta
- Keringkan exit site
- Mobilisasi kateter

Mencegah Kontaminasi pada Exit Site

- Bersih dan kering
- Hand hygiene
- Cegah untuk berendam selama penyembuhan atau infeksi
- Cegah untuk berendam di pantai, sungai dan kolam renang umum
- Gunakan dressing yang tahan air
- Lakukan dressing exit site

Mencegah Trauma Exit Site

Untuk mencegah trauma dari tekanan atau tarikan kateter secara kebetulan atau tidak alamiah maka yang perlu dihindari adalah

- Mobilisasi kateter yang terlalu kuat
- Tekanan akibat ikat pinggang

- Baju atau celana terlalu ketat
- Trauma tumpul yang tidak disengaja
- Tidur tengkurap
- Perawatan exit site yg kurang tepat dengan menggunakan zat-zat yang menyebabkan iritasi dan alergi
- Memaksa melepas krusta atau scab
- Menggaruk daerah exit site

Prosedur Perawatan Exit Site

PERSIAPAN

Pasien:

- Posisi pasien :
Post operasi : Terlentang
Lanjutan : Duduk atau terlentang

Ruangan :

- Ruangan bersih dari debu
- Hindari dan matikan kipas angin / AC
- Tutup pintu dan jendela
- Penerangan cukup

Alat dan Bahan :

- Dressing set (kom 2 buah, duk, pinset anatomis)
- Kassa steril
- Gunting dan Plester
- Povidone iodine
- NaCl 0,9 %
- Sarung tangan steril
- Masker
- Handrub
- Krim antibiotik

Penatalaksanaan :

- Pakai masker, lakukan hand hygiene
- Bersihkan meja dengan alkohol 70%
- Letakkan dressing set dan alat-alat diatas meja tsb
- Lakukan hand hygiene, buka dressing set
- Isi kom dgn NaCl 0,9% dan povidone iodine
- Lepaskan dressing lama dengan hati-hati dari perut pasien, pegang dan arahkan kateternya ke bawah dengan satu tangan dan perhatikan jangan sampai menarik kateternya
- Lakukan hand hygiene, pakai sarung tangan steril
- Periksa exit site, pastikan tidak ada perdarahan, cairan, kebocoran, eritema atau nyeri
- Raba tunnel, apakah ada eritema atau nyeri
- Jika dicurigai ada infeksi, periksa kultur dari cairan eksudat
- Basahi kassa dengan povidone iodine secukupnya, bersihkan exit site dengan teknik memutar dari dalam keluar, hindari membuat trauma baru pada exit site. (3X)
- Bersihkan exit site dengan NaCl 0,9% dengan teknik yang sama (3X)
- Keringkan exit site dengan kassa kering
- Oleskan krim antibiotik
- Taruh kassa steril (tergantung ketebalan kassa) diatas exit site dan rekatkan dengan plester. Hindari menggunting kassa untuk membuat lubang tempat keluar kateter
- Lakukan imobilisasi kateter
- Lakukan hand hygiene
- Bereskan alat dan dokumentasikan

DAFTAR PUSTAKA

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systemic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 ; 11 (7) : | DOI:10.1371/journal.pone.0158765
2. Wiggins J and Patel S. The Coming Pandemic of CKD/ESKD and the Aging Population. In : Miller M, O'Hare AM, Shim RL. Geriatric Nephrology Curriculum. *Am Soc of Nephrol*. 2009. pp 8-11.

3. Pernefri. Konsensus Peritoneal Dialisis pada Penyakit Ginjal Kronis. Edisi 1. Pernefri. Jakarta. 2011.
4. Saggi SJ, Allon M, Bernardini J, Kalantar-Zadeh K, Shaffer R, Mehrotra R. Consideration in the optimal preparation of patient for dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2012 ; 8 : 381-389.
5. O'Shaughnessy D. An introduction to peritoneal dialysis. *Renal Resource Center.* Sidney NSW. 2010.
6. Wearne K N, Kilonzo K, Effa E Continuous ambulatory peritoneal dialysis: perspectives on patient selection in low-to-middle-income countries. *Int J Nephrol Ren Dis.* 2017 ; 10 : 1-9.
7. Burkart JM. Adequacy of Peritoneal Dialysis. In : Lerma EV and Weir MR. *Heinrich's Principles and Practice of Dialysis.* 5th ed. Wolters Kluwer. Philadelphia. 2017. Pp 169-193.
8. Cullis B, Abdelraheem M, Abrahams G. ISPD guideline/recommendation. peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Perit Dial Int.* 2014 ; 34 (5) : 494-517.
9. Pernefri. Pilot Project Pelatihan Mahir CAPD tahun 2018 Bagi Dokter. Bandung. 2018

RECENT INFECTION COMPLICATION MANagements OF PERITONEAL DIALYSIS PATIENT

Nyoman Paramita Ayu

Divisi Ginjal dan Hipertensi

Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Peritonitis merupakan komplikasi yang serius dan sering terjadi pada pasien-pasien dengan *peritoneal dialysis* (PD). Kondisi peritonitis berkontribusi langsung terhadap penyebab kematian pada sekitar 16% PD pasien. Peritonitis yang berat dan berkepanjangan juga akan merusak struktur dan fungsi dari peritoneal membran dan menyebabkan kegagalan fungsi membran. Peritonitis juga merupakan penyebab utama kegagalan dari modalitas terapi PD dan menyebabkan pasien berpindah ke hemodialisis (HD) jangka panjang.

Rekomendasi untuk penanganan peritonitis telah dikeluarkan oleh *International Society of Peritoneal Dialysis* (ISPD) sejak tahun 1983, revisi terbaru adalah tahun 2016. Rekomendasi penanganan peritonitis ISPD 2016 terbagi menjadi 5 bagian, yaitu :

1. *Peritonitis rate*
2. *Prevention of peritonitis*
3. *Initial presentation and management of peritonitis*
4. *Subsequent management of peritonitis*
5. *Future research*

Infeksi pada *exit-site* dan *catheter tunel* merupakan faktor predisposisi utama untuk kejadian peritonitis. Sistemik antibiotik profilaksis dapat diberikan sebelum pemasangan kateter PD. Untuk pencegahan infeksi pada *exit-site*, direkomendasikan menggunakan antibiotik salep yaitu mupirocin atau gentamisin salep. Pada pasien dengan *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis* (CAPD), disarankan menggunakan system "*flush before fill*". Pelatihan oleh perawat terlatih PD sangat penting untuk pencegahan peritonitis PD.

Peritonitis pada PD ditegakkan dengan :

1. Gejala klinis peritonitis yaitu nyeri perut dan/atau cairan PD yang keruh (*cloudy dialysis effluent*)
2. Dari analisis cairan PD ditemukan sel darah putih $> 100/\mu\text{L}$ atau $> 0,1 \times 10^9 /\text{L}$ setelah dwell time (lama cairan PD pada ruang peritoneum pasien) minimal 2 jam, dengan $> 50\%$ *polymorphonuclear* (PMN)
3. Positif pada kultur cairan PD.

Tabel 1. Faktor Risiko Peritonitis

Modifiable Risk Factors of Peritonitis*

Social / Environmental

- Smoking
- Living distantly from PD unit
- Pets

Medical

- Obesity
- Depression
- Hypokalemia
- Hypoalbuminemia
- Absence of vitamin D supplementation
- Invasive interventions (e.g. colonoscopy)

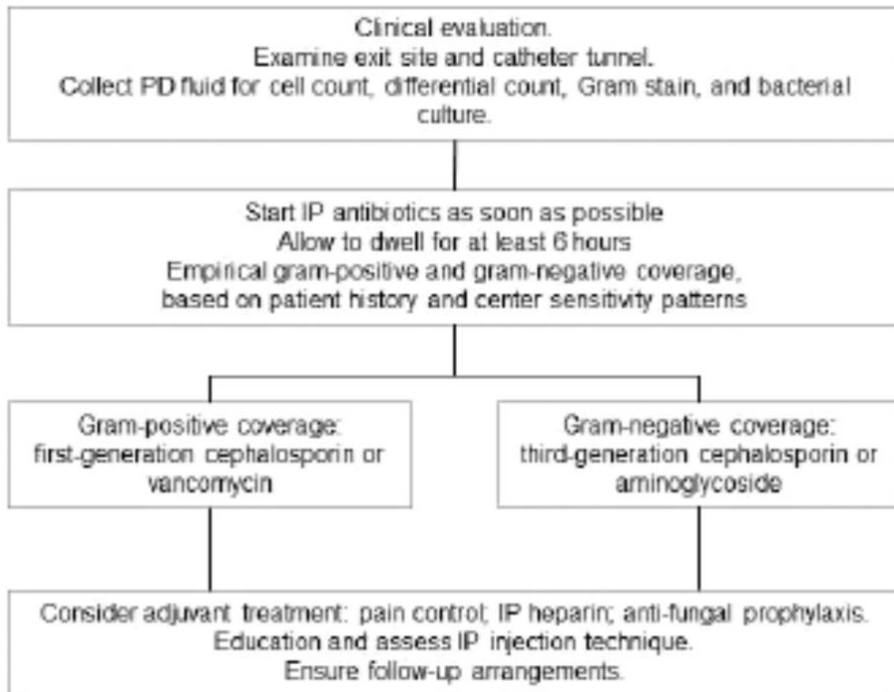
Dialysis-related

- Prior hemodialysis
- PD against patient's choice
- Training
- Bioincompatible fluids
- Wet contamination

Infection-related

- Nasal *Staphylococcus aureus* carrier status
 - Previous exit-site infection
-

PD = peritoneal dialysis.



Gambar 1. Manajemen Peritonitis; IP = Intraperitoneal

Pemilihan antibiotik empirik berdasarkan pemetaan kuman di masing-masing rumah sakit, sebaiknya dipilih antibiotik yang dapat untuk bakteri gram positif dan negatif. Untuk gram positif dapat digunakan vancomisin atau generasi pertama cephalosporin dan gram negatif digunakan generasi ketiga cephalosporin atau aminoglycoside. Rute pemberian antibiotik adalah IP, kecuali pasien dalam keadaan sepsis sistemik.

Tabel 2. Dosis Antibiotic Intraperitoneal

Intraperitoneal Antibiotic Dosing Recommendations for Treatment of Peritonitis		
	Intermittent (1 exchange daily)	Continuous (all exchanges)
Aminoglycosides		
Amikacin	2 mg/kg daily (252)	LD 25 mg/L, MD 12 mg/L (253)
Gentamicin	0.6 mg/kg daily (254)	LD 8 mg/L, MD 4 mg/L (255,256)
Netilmicin	0.6 mg/kg daily (233)	MD 10 mg/L (257)
Tobramycin	0.6 mg/kg daily (253)	LD 3 mg/kg, MD 0.3 mg/kg (258,259)
Cephalosporins		
Cefazolin	15–20 mg/kg daily (260,261)	LD 500 mg/L, MD 125 mg/L (254)
Cefepime	1,000 mg daily (262,263)	LD 250–500 mg/L, MD 100–125 mg/L (262,263)
Cefoperazone	no data	LD 500 mg/L, MD 62.5–125 mg/L (264,265)
Cefotaxime	500–1,000 mg daily (266)	no data
Ceftazidime	1,000–1,500 mg daily (267,268)	LD 500 mg/L, MD 125 mg/L (236)
Ceftriaxone	1,000 mg daily (269)	no data
Penicillins		
Penicillin G	no data	LD 50,000 unit/L, MD 25,000 unit/L (270)
Amoxicillin	no data	MD 150 mg/L (271)
Ampicillin	no data	MD 125 mg/L (272,273)
Ampicillin/Sulbactam	2 gm/1 gm every 12 hours (274)	LD 750–100 mg/L, MD 100 mg/L (253)
Piperacillin/Tazobactam	no data	LD 4 gm/0.5 gm, MD 1 gm/0.125 gm (275)
Others		
Aztreonam	2 gm daily (242)	LD 1,000 mg/L, MD 250 mg/L (243,244)
Ciprofloxacin	no data	MD 50 mg/L (276)
Clindamycin	no data	MD 600 mg/bag (277)
Daptomycin	no data	LD 100 mg/L, MD 20 mg/L (278)
Imipenem/Cilastatin	500 mg in alternate exchange (244)	LD 250 mg/L, MD 50 mg/L (236)
Ofloxacin	no data	LD 200 mg, MD 25 mg/L (279)
Polymyxin B	no data	MD 300,000 unit (30 mg)/bag (280)
Quinupristin/Dalfopristin	25 mg/L in alternate exchange ^a (281)	no data
Meropenem	1 gm daily (282)	no data
Teicoplanin	15 mg/kg every 5 days (283)	LD 400 mg/bag, MD 20 mg/bag (229)
Vancomycin	15–30 mg/kg every 5–7 days ^b (284)	LD 30 mg/kg, MD 1.5 mg/kg/bag (285)
Antifungals		
Fluconazole	IP 200 mg every 24 to 48 hours (286)	no data
Voriconazole	IP 2.5 mg/kg daily (287)	no data

LD = loading dose in mg; MD = maintenance dose in mg; IP = intraperitoneal; APD = automated peritoneal dialysis.

^a Given in conjunction with 500 mg intravenous twice daily (281).

^b Supplemental doses may be needed for APD patients.

Antibiotik IP dapat diberikan secara *intermittent* (minimal dwell time 6 jam) atau *continuous* (setiap kali pergantian cairan PD). Kestabilan antibiotik dalam cairan PD berbeda-beda. Vancomisin stabil dalam cairan PD selama 28 hari pada suhu ruangan, gentamisin stabil selama 14 hari, cefazolin stabil selama 8 hari, ceftazidim stabil selama 4 hari dan cefepime stabil selama 14 hari pada suhu ruangan. Penambahan heparin pada cairan PD berguna untuk melisiskan

bekuan (clot) pada cairan PD sehingga tidak menimbulkan sumbatan pada kateter. Heparin yang ditambahkan pada cairan PD dengan antibiotika tidak mempengaruhi kestabilan antibiotika pada cairan PD. Seringkali diperlukan pergantian cairan PD yang cepat sebanyak 1-2 kali sebelum pengisian cairan PD dengan antibiotik. Hal ini dapat mengurangi nyeri.

Tabel 3. Antibiotik Sistemik Untuk Peritonitis

Systemic Antibiotic Dosing Recommendations for
Treatment of Peritonitis

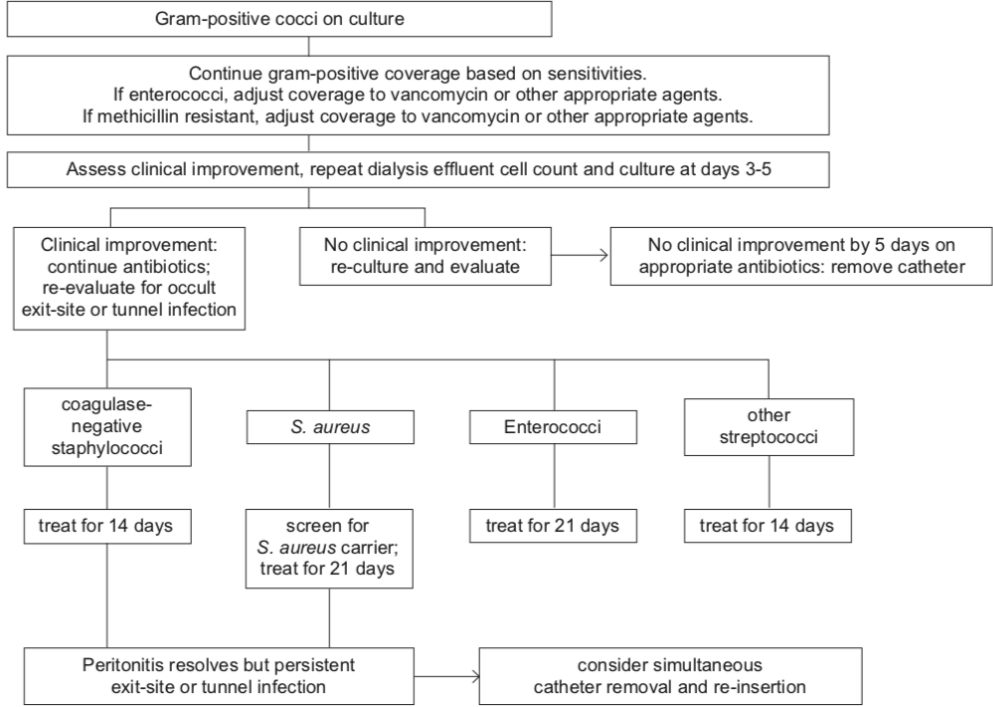
Drug	Dosing
Anti-bacterials	
Ciprofloxacin (237)	oral 250 mg BD ^a
Colistin (288)	IV 300 mg loading, then 150–200 mg daily ^b
Ertapenem (289)	IV 500 mg daily
Levofloxacin (239)	oral 250 mg daily
Linezolid (290–292)	IV or oral 600 mg BD
Moxifloxacin (293)	oral 400 mg daily
Rifampicin (294,295)	450 mg daily for BW <50 kg; 600 mg daily for BW ≥50 kg
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole (252)	oral 160 mg / 800 mg BD
Anti-fungals	
Amphotericin (296)	IV test dose 1 mg; starting dose 0.1 mg/kg/day over 6 hours; increased to target dose 0.75–1.0 mg/kg/day over 4 days
Caspofungin (297,298)	IV 70 mg loading, then 50 mg daily
Fluconazole (299)	oral 200 mg loading, then 50–100 mg daily
Flucytosine (296)	oral 1 gm/day
Posaconazole (300)	IV 400 mg every 12 hours
Voriconazole (301–303)	oral 200 mg every 12 hours

BD = twice a day; IV = intravenous; BW = body weight.

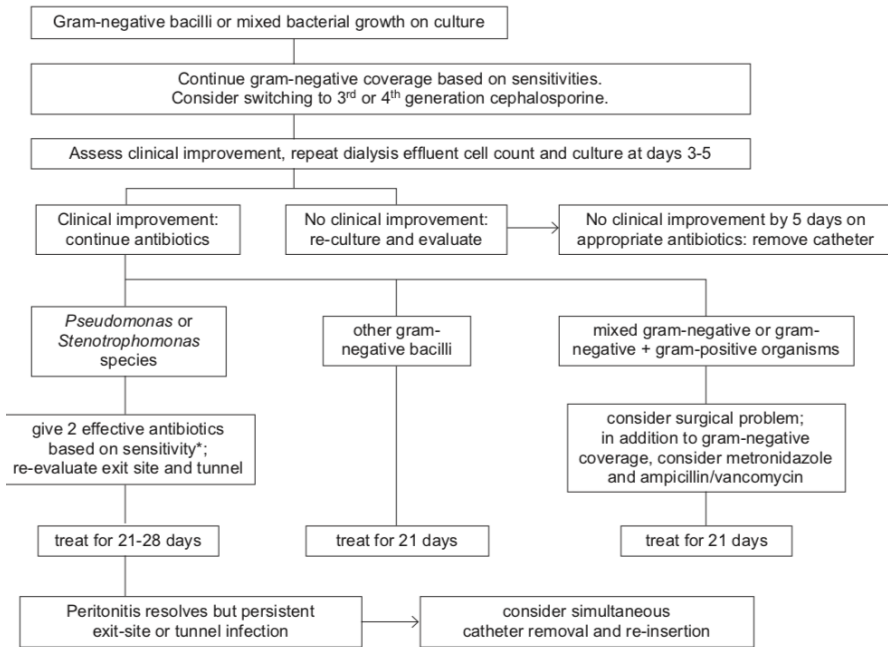
^a Ciprofloxacin 500 mg BD may be needed if residual glomerular filtration rate is above 5 mL/min.

^b Expressed as colistin base activity (CBA).

Antibiotik harus disesuaikan begitu hasil kultur cairan PD diketahui.



Gambar 2. Algoritma Manajemen Infeksi Gram Positif



Gambar 3. Algoritma Manajemen Infeksi Gram Negatif

Tabel 4. Terminologi Peritonitis

Terminology for Peritonitis

- Recurrent: An episode that occurs within 4 weeks of completion of therapy of a prior episode but with a different organism
- Relapsing: An episode that occurs within 4 weeks of completion of therapy of a prior episode with the same organism or one sterile episode
- Repeat: An episode that occurs more than 4 weeks after completion of therapy of a prior episode with the same organism
- Refractory: Failure of the effluent to clear after 5 days of appropriate antibiotics
- Catheter-related peritonitis: Peritonitis in conjunction with an exit-site or tunnel infection with the same organism or one site sterile

N.B. Relapsing episodes should not be counted as another episode during the calculation of peritonitis rates; recurrent and repeat episodes should be counted.

Pada hasil kultur cairan PD yang negatif pada hari ke 3 pemberian antibiotik, dilakukan pengulangan analisa cairan PD dengan hitung jenis sel darah putih. Bila hasilnya membaik, disarankan penghentian pemberian aminoglycoside dan lanjutkan terapi dengan antibiotika gram positif (seperti generasi pertama cephalosporin atau vancomycin) selama 2 minggu. Jika dari hasil analisa cairan PD infeksi tidak membaik, disarankan special teknik kultur untuk mengisolasi organisme yang spesifik.

Pada infeksi jamur, fungal peritonitis, ditemukan jamur pada kultur cairan PD, disarankan untuk melepas kateter PD. Terapi dengan anti jamur yang sesuai selama 2 minggu setelah kateter PD dilepas.

Kateter PD dipertimbangkan untuk dilepas pada kondisi

1. *Refractory* atau *relaps* atau *fungal peritonitis* kecuali ada kontraindikasi klinis.
2. Dapat dipertimbangkan untuk kembali ke PD pada pasien-pasien yang telah dilepas kateternya karena sebab diatas.
3. Pemasangan kembali kateter PD setelah pelepasan kateter karena sebab *refractory*, *relaps* atau fungal peritonitis dipertimbangkan setelah 2 minggu pelepasan kateter dan komplis resolusi dari peritonitis.

Tabel 5. Indikasi Pelepasan Kateter PD

Indications for Catheter Removal

- Refractory peritonitis
 - Relapsing peritonitis
 - Refractory exit-site and tunnel infection
 - Fungal peritonitis
 - Catheter removal may also be considered for
 - repeat peritonitis
 - mycobacterial peritonitis
 - multiple enteric organisms
-

Daftar Pustaka

Tao Li PK, Szeto CC, Piraino B, Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE et al. ISPD Peritonitis Remmendations : 2016 Update On Prevention and Treatment. Peritoneal Dialysis International Vol 36, pp 481-506.

PRE- TRAVEL PREVENTIVE CARE

Ni Made Dewi Dian Sukmawati

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Travelers, both international and domestic, are susceptible to a wide range of travel-related morbidities. Many factors may affect the morbidity risks; the travelers' age, immune status and co-morbidity; type of travel, activities and the duration; and also the destination of travel. Pre-travel consultation offers an individualized chance to prepare the travelers for the health concerns that may arise while traveling. The preventive measures that covered in pre-travel consultation should incorporate the prevention for preventable diseases either by vaccination or prophylaxis medications, basic health practices during travel, preparing travelers with underlying health conditions and advices on self-treatable conditions. The best suited prevention strategies should be tailored to the patient needs, highlighting the likely exposure, the ubiquitous risks and how to mitigate them. The pre-travel consultation, especially for long term travelers who require vaccinations, is more effective if done at least twelve weeks prior to departure. Time line for the travel clinic visits are also an individual matters. Travelers' factors, type and duration of travel, and also the destination factors play crucial roles in the scheduled visit to travel clinic. Physicians who provide the travel medicine services are encouraged to possess the in depth knowledge on preventable diseases and immunization, risks associated with specific destinations and implications of travelling with underlying conditions.

Keywords: Pre-travel, consultation, prevention

**VACCINATION SAFETY AND
VACCINE RELATED ADVERSE REACTION**

Made Susila Utama

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Immunization triggers an immune system response by which the vaccine develops long-term protection (immunity) that would normally follow recovery from many naturally occurring infections. Vaccines used in NIPs (national immunization programmes) are safe and effective. However, like other pharmaceutical products, vaccines are not completely risk-free and adverse events will occasionally result from vaccination. Although most adverse events are minor (e.g. redness at injection site, fever), more serious reactions (e.g. seizures, anaphylaxis) can occur albeit at a very low frequency. The general public has low tolerance to any adverse events following vaccination, because vaccines are given to healthy persons to prevent disease. For this reason, a higher standard of safety is expected of immunizations compared with medications that are used to treat people who are sick (e.g. antibiotics, insulin). National regulatory authorities (NRAs) are responsible to ensure the quality, safety, and effectiveness of vaccines and other pharmaceutical products. Before their introduction into an immunization programme, vaccines undergo several steps of evaluation to assess their safety and efficacy in clinical trials. Once introduced, vaccines undergo very thorough and continuous reviews of their manufacturing process and NRAs continue to monitor and investigate adverse events following immunization to ensure that they are safe for the entire population.

An adverse event following immunization (AEFI) is any untoward medical occurrence which follows immunization and which does not necessarily have a causal relationship with the usage of the vaccine.

AEFIs are divided in 5 categories.

Vaccine product-related reaction

An AEFI that is caused or precipitated by a vaccine due to one or more of the inherent properties of the vaccine product.

Example: Extensive limb swelling following DTP vaccination.

Vaccine quality defect-related reaction

An AEFI that is caused or precipitated by a vaccine that is due to one or more quality defects of the vaccine product including its administration device as provided by the manufacturer.

Example: Failure by the manufacturer to completely inactivate a lot of inactivated polio vaccine leads to cases of paralytic polio.

Immunization error-related reaction

An AEFI that is caused by inappropriate vaccine handling, prescribing or administration and thus by its nature is preventable.

Example: Transmission of infection by contaminated multidose vial.

Immunization anxiety-related reaction

An AEFI arising from anxiety about the immunization.

Example: Vasovagal syncope in an adolescent during/following vaccination.

Coincidental event

An AEFI that is caused by something other than the vaccine product, immunization error or immunization anxiety.

Example: A fever occurs at the time of the vaccination (temporal association) but is in fact caused by malaria. Coincidental events reflect the natural occurrence of health problems in the community with common problems being frequently reported.

The difference between a reaction related to the vaccine and an adverse event which can have other causes should be explained to patients and parents. This ensures that they have all information they need to make an informed decision about receiving an immunization for themselves or their children. Trusted and well-informed health care providers are best suited to provide such information. Information about the immunization(s) should be provided well ahead of the immunization visit. This gives parents the time to understand the information well and ask questions that will increase their trust.

REFERENCES

World Health Organization (WHO) 2013. Vaccine safety basic. Learning Manual

VACCINE HANDLING AND PREPARATION

Ni Made Dewi Dian Sukmawati

Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRACT

Vaccines are biological substances, may lose the potency and effectiveness when exposed to temperatures outside the recommended range of +2 to +8°C or exposed to direct light. The cold chain refers to materials and procedures used to maintain the optimal vaccine storage, from the manufacturing time until administered to the person. Failure to adherence to cold chain requirements may leads to reduced potency and diminutive protection to preventable diseases also increased risk of local reaction after administration.

Health workers should able to maintain the procedure by assuring the vaccines are kept in appropriate refrigerator device, using a monitoring device to ensure the temperature range of +2 to +8°C, transport the vaccine correctly to the immunization session and maintain optimal handling during the session.

Vaccine administration must follow the rule to uphold infection control and sterile techniques. Health workers should follow the appropriate precaution to minimize the risk of disease exposure and spreading, proper hand washing and gloves when there is the risk of body fluid exposure. Vaccine should be drawn up in its designated clean environment. Do not mix different vaccines into one syringe unless specifically licensed for such use. Inactivated vaccines manufacturers, are best used within the same day that a vaccine is withdrawn or reconstituted. Needles and syringes used for vaccine injections must be sterile and disposable Routes of administration are as recommended by the manufacturer. Except for the bacille Calmette – Guérin (BCG) vaccine and variola vaccine, the later is not routinely given in Indonesia, both are delivered intra-epidermaly; the common route for vaccine delivery is by oral, intramuscular, subcutaneous or intradermal route. When in doubt about the appropriate handling of a vaccine, vaccination providers should contact that vaccine's manufacturer.

Keywords: Vaccination, handling, cold chain, preparation

**MANAJEMEN NODUL TIROID:
ASPEK MEDIK PREOPERASI DAN PASCAOPERASI**

I Made Siswadi Semadi

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Nodul tiroid adalah lesi diskrit dalam kelenjar tiroid yang secara radiologis berbeda dari parenkim tiroid sekitarnya.¹ Nodul tiroid dapat dipalpasi pada 4-7% orang dewasa, namun dapat ditemukan secara kebetulan pada 40% pasien yang melakukan pemeriksaan ultrasonografi (USG) leher dan 36-50% otopsi. Beberapa penelitian memperkirakan 20-76% dari populasi memiliki setidaknya satu nodul tiroid.^{2,3} Nodul tiroid dapat ditemukan oleh pasien sendiri, saat dilakukan pemeriksaan fisik oleh dokter, ataupun saat dilakukan prosedur radiologis seperti USG, *computed tomography* (CT), *magnetic resonance imaging* (MRI), atau *fluorodeoxyglucose* (FDG) *positron emission tomography* leher. Dengan semakin meningkatnya sensitivitas teknik pencitraan, semakin tinggi pula nodul yang ditemukan dan terdiagnosis secara kebetulan.⁴

Nodul tiroid dapat disebabkan karena beberapa kelainan: jinak (nodul koloid, tiroiditis Hashimoto, kista simple atau hemoragik, follicular adenoma, tiroiditis subakut) dan malignan (kanker papillary, folikuler, *Hurthle Cell* (oncocytic), anaplastic, medullary, limfoma tiroid, dan metastase, terutama dari kanker renal, paru, serta kanker kepala leher) (tabel 1).⁴ Beberapa hal yang menyebabkan nodul tiroid menjadi penting yaitu: dapat menyebabkan disfungsi tiroid, menyebabkan gejala kompresi meskipun jarang, dan utamanya kemungkinan keganasan pada nodul tiroid harus disingkirkan. Prevalensi nodul tiroid yang ganas adalah 4-6,5%.^{5,6}

Tindakan bedah pada nodul tiroid terutama dilakukan pada kanker tiroid, dapat juga diindikasikan pada pembesaran jinak kelenjar tiroid bila sudah menyebabkan penekanan pada trakea, esofagus dengan keluhan sesak nafas, rasa tercekik dan gangguan menelan. Pada tulisan ini dibahas mengenai aspek medik preoperatif dan pasca operatif nodul tiroid.

Tabel 1. Klasifikasi Klinis dan Patologis Nodul Tiroid ^{4,7}

Non-neoplastic nodules

- Hyperplastic
 - Spontaneous
 - Compensatory after partial thyroidectomy

- Inflammatory
 - Acute bacterial thyroiditis
 - Subacute thyroiditis
 - Lymphocytic (Hashimoto's) thyroiditis

Benign neoplasms

- Non-functioning (cold nodules)
 - Solid (or mixed): adenoma
 - Cystic
- Functioning (hot nodules)
 - Adenoma

Malignant neoplasms

- Primary carcinoma
 - Papillary carcinoma
 - Follicular carcinoma
 - Anaplastic carcinoma
 - Medullary carcinoma
 - Thyroid lymphoma
 - Thyroid metastasis from other primaries
-

Preoperasi pada Nodul Tiroid

Langkah preoperasi yang penting adalah pendekatan diagnostik untuk menentukan indikasi operasi pada nodul tiroid. Pendekatan diagnostik ini meliputi pemeriksaan klinis (anamnesis dan pemeriksaan fisik), laboratorium tes fungsi tiroid, teknik pencitraan, dan biopsy jarum halus (FNAB).

Tabel 2. Pendekatan diagnostik untuk mengevaluasi nodul tiroid⁸

Clinical examination
<ul style="list-style-type: none">• History of benign thyroid disease• History of head and neck irradiation• Family history of thyroid cancer• Physical examination
Laboratory investigations
<ul style="list-style-type: none">• TSH• Anti-TPO/anti-Tg antibody• Serum calcitonin (selected cases)
Imaging methods
<ul style="list-style-type: none">• Thyroid ultrasonography• Radionuclide scanning (selective use)• CT, MRI, PET scan (selective use)
Cytologic or histologic examination
<ul style="list-style-type: none">• Fine-needle aspiration• Large-needle biopsy• Core-needle biopsy

Pemeriksaan klinis penting untuk membedakan apakah sebuah nodul berisiko untuk menjadi ganas atau tidak. Beberapa hal dalam anamnesis dan pemeriksaan fisik yang mengarahkan sebuah nodul tiroid berisiko ganas dapat dilihat pada tabel 3.

Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk dapat mengetahui akan fungsi kelenjar tiroid dan pertanda tumor yaitu dengan memeriksa, TSH, T3, T4, Tiroglobulin dan Kalsitonin. Anatomi kelenjar tiroid dapat diketahui dengan melakukan pemeriksaan, foto polos leher, USG, *CT Scan* leher, dan MRI. Pemeriksaan tiroid scan bermanfaat bukan hanya untuk mengetahui anatomi tapi dapat juga untuk mengetahui fungsi kelenjar tiroid. Adapun pemeriksaan aspirasi jarum halus yang telah dimulai sejak tahun 1950 di Swedia, mempunyai ketepatan yang tinggi untuk beberapa kelainan tiroid seperti koloid nodul, Ca papillari, Ca medulari, Ca anaplastik dan limfoma.¹⁰

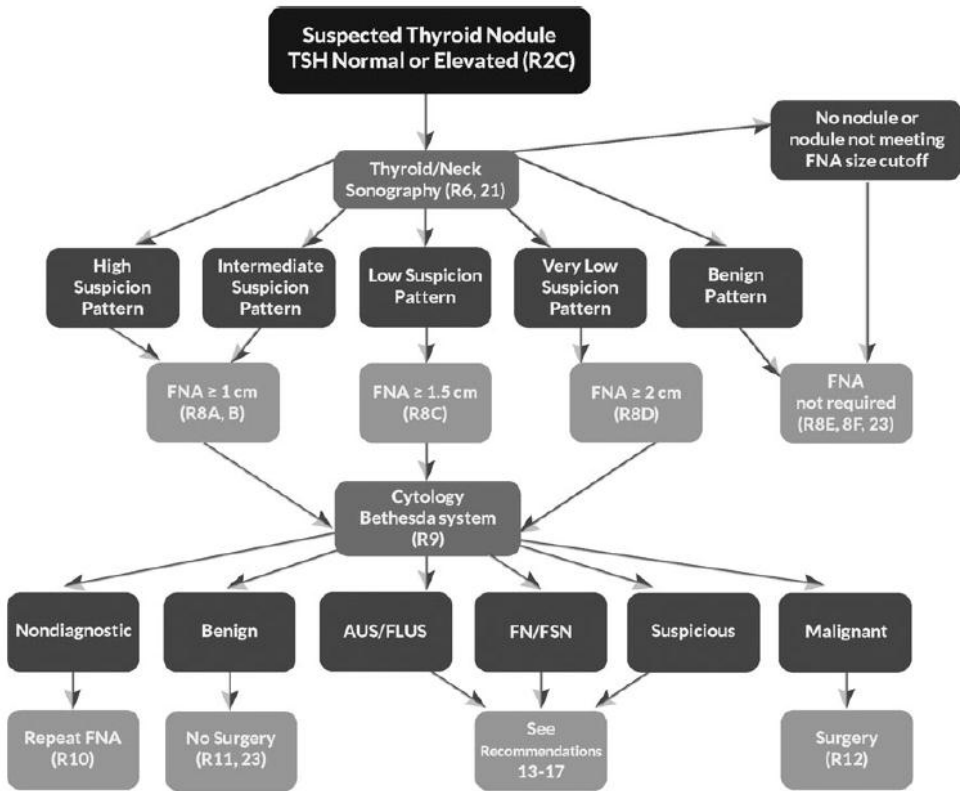
Ultrasonografi merupakan pilihan pemeriksaan pencitraan untuk mengevaluasi nodul tiroid. Hasil pemeriksaan USG berkaitan dengan risiko keganasan pada nodul tiroid dapat dilihat pada tabel 4. Algoritme untuk evaluasi dan manajemen pasien dengan nodul tiroid dapat dilihat pada gambar 1.

Tabel 3. Tanda Klinis yang Berpotensi Keganasan pada Nodul Tiroid⁹

Patient history or characteristics	Physical examination	Findings seen on imaging (in case of incidentaloma)
Family history of MEN, MTC, and PTC	Firm nodule Nodule fixed to adjacent structures	Suspicious ultrasound features: microcalcification, intranodal hypervascularity (evaluated by Doppler), hypoechogenicity, nodule with irregular border, etc.
History of head and neck irradiation	Large nodules (> 4cm)	Cervical lymphadenopathy
History of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma	Growth of nodule, especially during L-thyroxine therapy suppression therapy	Focal uptake on 18FDG-PET scan or 99mTcMIBI
Age < 20 or > 70 years	Symptoms of compression: hoarseness, dysphagia, dysphonia, dyspnea, cough	
Male sex	Abnormal cervical lymphadenopathy Paralysis of vocal cords	

Tabel 4. Hasil Pemeriksaan USG Berkaitan dengan Risiko Keganasan pada Nodul Tiroid.¹¹

Sonographic pattern	US features	Estimated risk of malignancy, %	FNA size cutoff (largest dimension)
High suspicion	Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component of a partially cystic nodule with one or more of the following features: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue component, evidence of ETE	>70–90 ^a	Recommend FNA at ≥1 cm
Intermediate suspicion	Hypoechoic solid nodule with smooth margins without microcalcifications, ETE, or taller than wide shape	10–20	Recommend FNA at ≥1 cm
Low suspicion	Isoechoic or hyperechoic solid nodule, or partially cystic nodule with eccentric solid areas, without microcalcification, irregular margin or ETE, or taller than wide shape.	5–10	Recommend FNA at ≥1.5 cm
Very low suspicion	Spongiform or partially cystic nodules without any of the sonographic features described in low, intermediate, or high suspicion patterns	<3	Consider FNA at ≥2 cm Observation without FNA is also a reasonable option
Benign	Purely cystic nodules (no solid component)	<1	No biopsy ^b



Gambar 1. Algoritme untuk evaluasi dan manajemen pasien dengan nodul tiroid¹¹

Pascaoperasi

Evaluasi hormon paratiroid dan kalsium pascaoperasi merupakan hal yang sangat penting dilakukan pada pasien dengan operasi nodul tiroid. Pasien dengan operasi hemitiroidektomi memerlukan pemeriksaan TSH 1 bulan pascaoperasi dan terapi levotiroksin harus diberikan apabila terjadi hipotiroidisme. Pasien dengan tiroidektomi total dapat mulai diberikan levotiroksin dengan dosis 1,5 mcg/kgBB. Pasien dengan keganasan harus dilakukan *follow up* surveilan tiap 6 bulan selama 2 tahun pertama dan tiap tahun setelahnya. Pasien dengan *well differentiated thyroid carcinoma* harus

dilakukan pemeriksaan tiap 6-12 bulan untuk kadar thyroglobulin dan *antithyroglobulin antibody*.¹²

Daftar Pustaka

1. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, et al. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000;133:696–700.
2. Stang MT, Carty SE. Recent developments in predicting thyroid malignancy. *Curr Opin Oncol* 2009;21(1):11-7.
3. Yoon DY, Chang SK, Choi CS, et al. The prevalence and significance of incidental thyroid nodules identified on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32(5):810-5.
4. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2016;2(17):1-10.
5. Hegedus L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764–71.
6. Lin JD, Chao TC, Huang BY, et al. Thyroid cancer in the thyroid nodules evaluated by ultrasonography and fine-needle aspiration cytology. *Thyroid* 2005;15(7):708–17.
7. Pemayun TGD. Current diagnosis and management of thyroid nodules. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2016;48(3):247-57.
8. Masjhur JS. Karsinoma tiroid. In: Djokomoeljanto R, ed. Buku ajar tiroidologi klinik. Semarang: Diponegoro University Press; 2007. p.193–216.
9. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am* 2012;96(2):329-49.
10. Horrison LB, Session RB, Hong W. Head and Neck Cancer. A Multidisiplinary Approach. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkin; 2004. p.715.
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. American Thyroid Association management guidelines for adults patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1–133.
12. Cooper DS, Doherty GM, Haugen B, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16:1–32.

***FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY (FNAB) :
METHODE AND PATHOLOGY ANATOMY RESULT INTERPRETATION***

Luh Putu lin Indrayani Maker

Departemen/KSM Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah

Pendahuluan

FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY (FNAB) merupakan teknik sitologi aspirasi yang menggunakan jarum halus, dan teknik yang sama seperti saat ini telah dilakukan sejak tahun 1950.¹ *FNAB* telah dimanfaatkan sebagai alat investigasi klinis pada kasus-kasus kecurigaan rekurensi lokal atau metastasis keganasan, *preliminary preoperative diagnosis*, diagnosis spesifik untuk kasus *inoperable*, diagnosis infeksi, inflamasi, proses degeneratif, maupun *FNAB* intraoperative sebagai pelengkap *Frozen section*.²

Teknik yang dilakukan pada *FNAB* merupakan teknik dengan invasi yang minimal, prosedur dan hasil yang cepat, dan tidak mahal. Perlu ditegaskan bahwa *FNAB* bukan pengganti pemeriksaan histopatologi dari bahan biopsi/operasi, namun *FNAB* dapat membantu mengkategorisasi penyakit dan diagnosis bandingnya, investigasi yang lebih efisien, hemat waktu dan sumber daya.¹

FNAB dapat dilakukan pada berbagai organ superfisial maupun dalam, termasuk tiroid, memiliki risiko komplikasi yang rendah, dapat dilakukan pada pasien rawat jalan rawat inap, di ruangan Radiologi, menghemat biaya rawat inap pasien. Dengan tuntunan *imaging* yang modern, terutama USC dan CT scan, memungkinkan untuk dilakukannya *FNAB* perkutaneus, intratorakal dan transperitoneal yang aman.³ Pada organ tiroid, *FNAB* dapat dilakukan pada nodul soliter maupun difus, mengkonfirmasi lesi tiroid yang secara klinis tampak ganas, untuk memperoleh material yang diperlukan untuk pemeriksaan canggih serta untuk mengevaluasi lesi berukuran kecil yang ditemukan dari *imaging* dengan kecurigaan keganasan.⁴ Kontra indikasi untuk *FNAB* dapat dikatakan tidak ada. Akurasi *FNAB* tiroid yang tinggi telah menurunkan jumlah pembedahan untuk lesi jinak tiroid dan secara simultan meningkatkan proporsi keganasan pada bahan operasi tiroid. *FNAB* tiroid memiliki sensitivitas 93.4%, *positive predictive value* untuk keganasan 98.6%, dan spesifisitas 74.9%.⁵ Akurasi akan menjadi lebih tinggi bila tindakan *FNAB* sekaligus dilakukan oleh dokter ahli Patologi Anatomi yang juga melakukan interpretasinya.⁶

Penelitian mengenai akurasi pemeriksaan *FNAB* tiroid telah dilakukan di Indonesia, diantaranya adalah di Instalasi Patologi Anatomi RS dr. Saiful Anwar Malang (2008-2010), yang mendapatkan nilai akurasi sebesar 92,24%, sensitivitas 50%, spesifisitas 97,12%.⁷ Sedangkan penelitian yang dilakukan di RSUP DR. M. Djamil Padang memperoleh akurasi *FNAB* tiroid sebesar 62,2%, sensitivitas 61,2%, spesifisitas 62,5%.⁸ Kesuksesan *FNAB* tergantung pada perolehan sampel yang representatif untuk lesi, sampel yang adekuat, pembuatan apusan dan proses yang benar, keterangan klinis yang cukup dan benar/keterangan Radiologi. Oleh karena itu diperlukan pelatihan yang tepat serta pengalaman.¹

Metode *FNAB* Tiroid

Hasil pemeriksaan sitologi *FNAB* tiroid memiliki akurasi yang tinggi, sehingga dapat dan telah digunakan untuk perencanaan pembedahan definitif, walaupun masih ada beberapa ahli bedah yang memerlukan konfirmasi dengan pemeriksaan histopatologi yang menggunakan bahan blok paraffin dari bahan biopsi untuk mengatasi kemungkinan kesalahan sitologi.

Diagnosis sitologi secara umum akurat pada *thyroiditis, usual type of Papillary carcinoma, medullary carcinoma, anaplastic carcinoma* dan *high-grade lymphoma*. Namun perlu hati-hati pada kemungkinan terjadinya *false negative*, yaitu *False negative* umumnya terjadi pada lesi kistik yg disertai keganasan, *low-grade or intermediate-grade lymphomas* pada latar belakang *Hashimoto's thyroiditis, Anaplastic carcinoma* dengan nekrosis, fokus tiroiditis pada kasus dengan 2 kelainan yg didominasi oleh komponen lesi non neoplastik dan menutupi fokus kecil karsinoma.⁹⁻¹¹ Untuk meminimalisir *False negative*, dapat dilakukan *FNAB* dengan tuntunan *Ultrasonography (USG)*. *False positive* dapat dikurangi dengan mengeksklusi *indeterminate follicular lesions*.¹

Alat-alat dan bahan yang diperlukan untuk *FNAB*:¹²⁻¹⁴

- *disposable 27–25-gauge* (baik untuk tiroid)
- *10-cc plastic syringes*
- The Cameco Syringe Pistol (Cameco AB, Taby, Sweden) dibuat sesuai untuk *10-cc plastic syringes*
- *Object glass*
- Stiker label

- *Alcohol swab*
- *Hair dryer (air dried)*
- *70–90% ethanol (wet fixed)*
- *Hand schoen*

Setelah alat-alat lengkap, maka selanjutnya adalah persiapan pasien. Hal-hal yang perlu dipersiapkan dan diperhatikan adalah :¹²⁻¹⁴

- *formal written consent*
- Periksa tiroid saat pasien duduk tegak
- Saat tindakan FNAB posisi pasien berbaring terlentang, bantal di bawah leher agar hiperekstensi, menonjolkan area tiroid
- Informasikan ke pasien agar tidak melakukan gerakan menelan saat tindakan FNAB
- Anestesia lokal umumnya tidak dibutuhkan
- Desinfeksi dengan *alcohol swab*

Setelah itu tindakan FNAB dapat dimulai. Lakukan *puncture* perlahan dengan berbagai arah. Jarum harus segera diangkat sebelum atau sesudah material terlihat pada pusat jarum (the hub of the needle), kemudian pasang jarum dengan *syringe* untuk mengeluarkan material pada *object glass* yang bersih dan buat apusan secara *gentle*. Material yang mengandung banyak darah harus dibuat apusan secara cepat untuk mencegah pembekuan. Darah akan mengacaukan dan mendistorsi morfologi sel.¹²⁻¹⁴ Pada lesi kistik, lakukan aspirasi untuk mengeluarkan isi kista. Setelah itu lakukan *puncture* ulang pada sisa lesi yang teraba untuk meminimalkan kemungkinan tidak tersamplingnya bagian neoplasma di dinding kista.^{15,16}

Setelah itu dapat dilakukan fiksasi *air dried* dengan bantuan *hair dryer* atau *wet fixed* dengan 70-90% ethanol,¹²⁻¹⁴ selama minimal 30 menit. Slide dapat dibuat lebih dari satu, tergantung jumlah material yang diperoleh. Pada stiker label diberikan identitas dan jenis fiksasinya, sesuai dengan yang tertulis pada formulir permintaan pemeriksaan FNAB.

Pada proses selanjutnya di laboratorium Patologi Anatomi, slide yang difiksasi *air dried* akan dilanjutkan dengan pengecatan MGG atau *Diff-quick*, sedangkan slide yang difiksasi dengan cara *wet fixed* akan dilanjutkan dengan pengecatan *Papanicolaou*. Bila material yang diperoleh sangat sedikit, baiknya hanya dilakukan fiksasi *air dried*, sehingga 100% sel ada dalam slide.¹²⁻¹⁴

Setelah pelabelan identitas pada slide, melengkapi formulir permintaan pemeriksaan *FNAB*, slide siap *dipacking* dan dikirimkan ke laboratorium Patologi Anatomi. Gunakan kontainer slide yang baik agar slide tidak pecah selama perjalanan menuju laboratorium Patologi Anatomi.

Interpretasi Hasil *FNAB* Tiroid

Pertemuan pada tgl 22 dan 23 Oktober 2007 di Bethesda, Maryland komoderator oleh Susan J. Mandel dan Edmund S. Cibas telah menghasilkan sistem pelaporan sitopatologi tiroid berdasarkan sistem Bethesda (*The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology/TBSRTC*) yang merupakan sistem pelaporan *FNAB* tiroid yang uniform. Pada edisi ke-2, beberapa faktor telah menjadi pertimbangan untuk kategori risiko keganasan, antara lain demografi pasien, kriteria pemilihan nodul, variasi pengalaman *cytopathologist* dan aplikasi kriteria diagnosis sitomorfologi.

Sistem pelaporan ini memberikan interpretasi yang singkat, jelas dan membantu klinisi. Selain itu bersifat fleksibel, dapat dimodifikasi oleh tiap laboratorium agar dapat menyesuaikan dengan kebutuhan klinisi dan pasien.¹⁷ Pada *TBASRTC* terdapat 6 kategori diagnosis umum (Tabel 1.1).¹⁷ Tiap kategori memiliki implikasi terhadap risiko kanker, mulai rentangan 0-3% untuk kategori jinak (*benign*), dan 100% untuk kategori ganas (*malignant*), dapat dilihat pada Tabel 1.2.¹⁸

Slide *FNAB* dikatakan adekuat untuk dievaluasi bila telah memenuhi kriteria adekuasi sebagai berikut :

- Pada tiap slide terdapat sedikitnya 6 kelompok sel epitel folikel, dan tiap kelompok sedikitnya mengandung 10 sel epitel folikel, KECUALI :
 - Nodul solid dengan atipia
 - Nodul solid dengan inflamasi
 - *Colloid nodule*, yg didominasi bahan kolod tebal.

Non diagnostic / unsatisfactory bila kriteria adekuasi tidak terpenuhi, yaitu sebagai berikut :

- Sel epitel folikel yg dapat dievaluasi dg baik kurang dari 6 kelompok sel (10 sel per kelompok)
- *Poorly prepared, poorly stained, or obscured follicular cells*

TABLE 1.1. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology; recommended diagnostic categories.

I. Nondiagnostic or Unsatisfactory
Cyst fluid only
Virtually acellular specimen
Other (obscuring blood, clotting artifact, etc.)
II. Benign
Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule, etc.)
Consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context
Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis
Other
III. Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance
IV. Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm
specify if Hürthle cell (oncocytic) type
V. Suspicious for Malignancy
Suspicious for papillary carcinoma
Suspicious for medullary carcinoma
Suspicious for metastatic carcinoma
Suspicious for lymphoma
Other
VI. Malignant
Papillary thyroid carcinoma
Poorly differentiated carcinoma
Medullary thyroid carcinoma
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
Squamous cell carcinoma
Carcinoma with mixed features (specify)
Metastatic carcinoma
Non-Hodgkin lymphoma
Other

- Cairan kista, dengan atau tanpa histiosit (Cyst macrophage) dan sel epitel folikel yg dapat dievaluasi dg baik kurang dari 6 kelompok sel (10 sel perkelompok)

Nodul tiroid dengan interpretasi *Non diagnostic / unsatisfactory* dapat diulang setelah 3 bulan, untuk mencegah *false positive* akibat perubahan reaktif / reparatif. Tuntunan USG pada nodul solid, langsung dinilai adekuasinya. Bila 2x didapatkan hasil *non diagnostic / unsatisfactory*, follow up ketat secara klinis dengan USG, atau dipertimbangkan dilakukan pembedahan, tergantung temuan klinis. Karena risiko keganasan yang rendah untuk nodul kistik, pengulangan dilakukan bila ditemukan lesi yang mencurigakan pada USG.¹⁷

TABLE 1.2. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: implied risk of malignancy and recommended clinical management.

Diagnostic category	Risk of malignancy(%)	Usual management ^a
Nondiagnostic or Unsatisfactory	^b	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	0–3	Clinical follow-up
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	~5–15 ^c	Repeat FNA
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm	15–30	Surgical lobectomy
Suspicious for Malignancy	60–75	Near-total thyroidectomy or surgical lobectomy ^d
Malignant	97–99	Near-total thyroidectomy ^d

^aActual management may depend on other factors (e.g., clinical, sonographic) besides the FNA interpretation

^bSee Chap. 2 for discussion

^cEstimate extrapolated from histopathologic data from patients with “repeated atypicals” (Yang J et al. Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: A Study of 4703 Patients with Histologic and Clinical Correlations. *Cancer* 2007;111: 306–15; Yassa L et al. Long-Term Assessment of a Multidisciplinary Approach to Thyroid Nodule Diagnostic Evaluation. *Cancer* 2007;111: 508–16.)

^dIn the case of “Suspicious for metastatic tumor” or a “Malignant” interpretation indicating metastatic tumor rather than a primary thyroid malignancy, surgery may not be indicated

Ringkasan

FNAB dapat dilakukan pada berbagai organ superfisial maupun dalam, termasuk tiroid, memiliki risiko komplikasi yang rendah, dapat dilakukan pada pasien rawat jalan rawat inap, di ruangan Radiologi, menghemat biaya rawat inap pasien.

Akurasi *FNAB* tiroid yang tinggi telah menurunkan jumlah pembedahan untuk lesi jinak tiroid dan secara simultan meningkatkan proporsi keganasan pada bahan operasi tiroid. Kesuksesan *FNAB* tergantung pada perolehan sampel yang representatif untuk lesi, sampel yang adekuat, pembuatan apusan dan proses yang benar, keterangan klinis yang cukup dan benar/keterangan Radiologi. Oleh karena itu diperlukan pelatihan yang tepat serta pengalaman.

Perlu ditegaskan bahwa *FNAB* bukan pengganti pemeriksaan histopatologi dari bahan biopsi/operasi, namun *FNAB* dapat membantu mengkategorisasi

penyakit dan diagnosis bandingnya, investigasi yang lebih efisien, hemat waktu dan sumber daya.

Sistem pelaporan sitopatologi tiroid berdasarkan sistem Bethesda (*The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology/TBSRTC*) yang merupakan sistem pelaporan *FNAB* tiroid yang uniform. Pada edisi ke-2, beberapa faktor telah menjadi pertimbangan untuk kategori risiko keganasan, antara lain demografi pasien, kriteria pemilihan nodul, variasi pengalaman *cytopathologist* dan aplikasi kriteria diagnosis sitomorfologi.

Sistem pelaporan ini memberikan interpretasi yang singkat, jelas dan membantu klinisi. Selain itu bersifat fleksibel, dapat dimodifikasi oleh tiap laboratorium agar dapat menyesuaikan dengan kebutuhan klinisi dan pasien.

Daftar Pustaka

1. Orell SR, Sterrett GF. Introduction. In : Orell & Sterrett's *Fine Needle Aspiration Cytology*. 5thed. Churchill Livingstone Elsevier 2012;1-7.
2. Nathan NA, Narayan E, Smith M Met al. Cell block cytology. Improved preparation and its efficacy in diagnostic cytology. *Am J Clin Pathol* 2000;114:599–606.
3. Boccato P, Briani G, Bizzaro N, et al. Cytology in 'black and white'. *Acta Cytol* 1987;31:643–5.
4. Layfield LJ, Cibas ES, Gharib H, Mandel SJ. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin* 2009;59:99–110.
5. Schmid KW, Ladurner D, Zechmann W, et al. Clinicopathologic management of tumours of the thyroid gland in an endemic goiter area. Combined use of preoperative fine needle aspiration biopsy and intraoperative frozen section. *Acta Cytol* 1989;33:27–30.
6. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, et al. Fine needle aspiration cytology of the thyroid: a comparison of 5469 cytological and final histological diagnoses. *Cytopathology* 2006;17:245–50.
7. Widarso AP, Norahmawati E, Setijowati N. Akurasi Diagnosa *FNAB* (*Fine Needle Aspiration Biopsy*) Dibandingkan dengan Pemeriksaan Histopatologi pada Tumor Tiroid (Studi Kasus di Instalasi Patologi Anatomi RS dr. Saiful Anwar Malang Periode 2008-2010). *Majalah Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya* (majalahfk.ub.ac.id) 2015;Vol 2:No.3.

8. Rahmadani S, Asri A, Tofrizal. Akurasi *Fine Needle Aspiration Biopsy* sebagai prosedur diagnostic Nodul Tiroid di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Pusat DR. M. Djamil Padang. e-Skripsi Universitas Andalas. 2018.
9. La Rosa GL, Belfiore A, Giuffrida D, et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. *Cancer* 1991;67:2137–41.
10. Hsu C, Boey J. Diagnostic pitfalls in the fine needle aspiration of thyroid nodules. A study of 555 cases in Chinese patients. *Acta Cytol* 1987;31:699–704.
11. Sarda AK, Bal S, Dutta Gupta S, et al. Diagnosis and treatment of cystic disease of the thyroid by aspiration. *Surgery* 1988;103:593–6.
12. Jayaram G. Atlas and text of thyroid cytology. New Delhi: Arya Publications; 2006
13. Zhu W, Michael CW. How important is on-site adequacy assessment for thyroid FNA? An evaluation of 883 cases. *Diagn Cytopathol* 2007;35:183–6.
14. Layfield LJ, Bentz JS, Gopez EV. Immediate on-site interpretation of fine-needle aspiration smears. A cost and compensation analysis. *Cancer* 2001;93:319–22.
15. Baloch ZW, Tam D, Langer J, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytological preparations. *Diagn Cytopathol* 2000;23:425–9.
16. Rosen IB, Azadian A, Walfish PG, et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease. *Am J Surg* 1993; 166:346–9.
17. Ali SZ, Cibas ES, editors. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definition, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd ed. Springer 2018.
18. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*.2016;26(1):1-133.

KONTROVERSI DALAM BIDANG PENYAKIT DALAM: TANTANGAN DAN PROSPEK

I Made Bakta

Divisi Hematologi dan Onkologi
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

PENDAHULUAN

Kontroversi menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia berarti persengketaan atau pertentangan. Dalam arti yang lebih luas kontroversi adalah suatu pertentangan atau suatu perbedaan sikap yang berupa perdebatan terhadap sebuah masalah yang bertentangan yang memiliki dua sisi yang berlainan yang bisa memicu konflik.

Kontroversi (*controversies*) merupakan sesuatu yang alamiah yang pasti terjadi sepanjang waktu. Dalam filsafat Hindu dikenal konsep “*Rwa Bineda*”, segala sesuatu di alam ini mempunyai komponen yang saling bertentangan, positif dan negatif, baik dan buruk, dan sebagainya. Adanya kutub positif dan negatif ini menimbulkan energi yang menghidupkan alam ini. Dalam Filsafat dikenal filsafat dialektika dari Hegel: tesis – antitesis – sintesis. Sesuatu yang ada itu (tesis) pasti selalu ada lawannya yang disebut antitesis. Dalam dinamika/dialektika selanjutnya akan terjadi kompromi antara tesis dengan antitesis yaitu sintesis. Kontroversi menimbulkan tantangan (*challenges*), sesuatu yang merangsang rasa ingin tahu (kognitif) para ilmuwan, yang seharusnya memberikan sesuatu perkembangan positif yaitu prospek (*prospect*). Prospek adalah sesuatu yang baik yang diperkirakan akan terjadi di masa datang (*the possibility that something good might happen in the future*). Oleh karena itu kontroversi harus disikapi secara positif karena akan memberikan peluang dan prospek menuju ke arah yang lebih baik.

Sebagian kontroversi timbul sebagai akibat sikap ilmiah yang disebut *scientific skepticism*. Seorang ilmuwan tidak boleh begitu saja menerima informasi ilmiah sebagai sesuatu yang sudah pasti (*taken for granted*). Setiap informasi ilmiah yang diterima harus diperiksa secara kritis (*critical appraisal*), apakah informasi ini benar atau tidak. Jika benar harus diterima dan jika salah harus ditolak. Hasil *critical appraisal* masing-masing ilmuwan dapat berbeda-beda sehingga dapat menimbulkan kontroversi. Adanya pertentangan mengharuskan masyarakat ilmiah melakukan pengkajian dan penelitian lebih

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

lanjut untuk mencari penyelesaian atau mencapai konsensus. Proses ini kami membawa ilmu pengetahuan maju selangkah demi selangkah.

“Makalah ini dipersembahkan kepada Prof dr R Moerdowo SpPD FRSA, guru yang sangat kami hormati. Pendiri Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumahnya Sakit Sanglah Denpasar”

KONTROVERSI DALAM DUNIA KEDOKTERAN

Ilmu Kedokteran adalah ilmu yang sangat tua, dimulai bentuknya seperti sekarang sejak jaman Yunani Kuno, antara lain berkat rintisan dari Hippocrates. Perkembangan ilmu kedokteran tidaklah lurus menanjak, tetapi disertai lompatan-lompatan. Salah satu pemicu lompatan besar adalah adanya kontroversi dalam ilmu kedokteran. Seringkali temuan-temuan awal diterima secara skeptis, sehingga menimbulkan kontroversi, kemudian terbukti benar. Tetapi ada juga temuan awal yang kemudian ternyata tidak terbukti. Dunia kedokteran Indonesia tidak terbebas dari kontroversi. Salah satu yang paling menghebohkan adalah teknik *Brain Flushing* dari Dr Terawan SpRad.

Dari demikian banyak kontroversi dalam dunia kedokteran, akan disampaikan beberapa yang kami anggap penting.

1. Kontroversi dalam *Electroshock Therapy*

Electroshock Therapy atau *Electroconvulsive Therapy* (ECT) telah dikembangkan sejak tahun 1930-an. Terapi ini sangat kontroversial karena memakai arus listrik cukup tinggi, penderita tidak diberi sedasi, sehingga memberi penderitaan yang cukup besar pada penderita tanpa bukti hasil terapi yang memberikan manfaat yang jelas. Menurut *Mayo Clinic*, teknik ini telah diperhalus dengan pemberian anestesi, relaksan otot dan arus listrik yang diperkecil. Namun sampai saat ini terapi ini tetap memberi efek samping yang besar, mengurangi memori jangka pendek dan pada beberapa kasus menimbulkan serangan jantung. Sampai saat ini ECT masih tetap dipakai untuk kasus-kasus tertentu.¹

2. Kontroversi dalam Sirkumsisi

Sirkumsisi merupakan salah satu topik yang kontroversial saat ini. Sirkumsisi telah dilaksanakan sejak jaman kuno. Di luar alasan agama, sebagian berpendapat bahwa sirkumsisi dapat menghindari infeksi, tetapi ada yang berpendapat kenapa kita membuang bagian tubuh kita yang sehat yang sangat mungkin diciptakan dan pasti ada fungsinya. Sirkumsisi

mungkin akan mengurangi kenikmatan hubungan seksual. Kedua pendapat tersebut belum disertai bukti-bukti yang kuat.²

3. **Kontroversi dalam Bariatric Surgery (AKA Weight Loss Surgery)**

Bariatric surgery atau *weight loss surgery* atau *gastric bypass surgery* atau *metabolic surgery*, dilakukan pada orang obese untuk mengurangi berat badannya. Efektivitasnya cukup baik, dapat menurunkan berat badan 50 sampai 70%, tetapi efek sampingnya cukup besar. Pada survey 2522 penderita, dijumpai komplikasi selama di rumah sakit 21,9% dan 40% mengalami masalah dalam 6 bulan. Satu dari 50 penderita meninggal karena komplikasi operasi. Pihak yang kontra berpendapat bahwa penurunan berat badan harus dilakukan dengan mengurangi makan, tidak dengan mengganggu absorpsi makanan. Mengingat masalah obesitas yang demikian besar di Amerika Serikat, operasi ini tidak mengalami penurunan, tetapi dari segi etika dan alasan kesehatan, operasi ini tetap kontroversial.³

4. **Kontroversi dalam Tonsilektomi**

Tonsilektomi merupakan prosedur operasi yang sudah sangat dikenal di seluruh dunia. Gagasan dasarnya adalah dengan menghilangkan jaringan ini dapat mencegah tonsilitis akut (keradangan berulang dari tonsil). Prosedur ini sangat populer pada tahun 1980-an dan sekarang kembali populer setelah dihubungkan dengan *sleep apnea*. Pihak yang kontra memberi kritik bahwa menghilangkan tonsil hanya memberi efek kecil untuk mengurangi gejala dalam jangka panjang, mereka berargument bahwa tonsilektomi menyebabkan penderitaan (*suffering*) yang tidak perlu. Disamping menyebabkan nyeri, tonsilektomi dihubungkan dengan penambahan berat badan pada anak. Kim et al.⁴ yang meneliti pada 5299 penderita yang mengalami tonsilektomi di Korea mendapatkan bahwa risiko abses retropharyngeal dan parapharyngeal meningkat pada orang dewasa tetapi tidak pada anak-anak. Sampai sekarang tonsilektomi masih kontroversial, Burton⁵ berpendapat bahwa tonsilektomi bermanfaat pada beberapa penderita, mengurangi episode infeksi tenggorokan. Kesulitannya adalah untuk menentukan penderita yang akan mendapat manfaat. Perlu penelitian tentang *biomarker* atau model prediktif tentang infeksi tenggorokan yang berulang untuk mengurangi “*uncertainty*” dari tonsilektomi.

5. Kontroversi dalam *Complementary* atau *Alternative medicine*

Complementary and Alternative Medical therapy (CAM therapy), disebut juga “*unconventional medicine*” adalah semua jenis pengobatan (*healthcare*) di luar dari “*legitimized Western healthcare*” yang disebut juga sebagai “*conventional medicine*”. *CAM therapy* berkembang dengan cepat baik di negara maju maupun di negara berkembang, seperti di Indonesia. Sebagian dari terapi CAM tidak didukung penelitian dalam keamanan (*safety*), efikasi, dan efektivitas, sehingga integrasi terapi CAM dengan *conventional medicine* bersifat problematik. Sebagian besar keberhasilan terapi CAM lebih berdasar kepada harapan positif, pengalaman atau testimoni anekdot, sehingga tidak memenuhi syarat *evidence-based medicine* atau *science-oriented medicine*. Kelebihan dari terapi CAM adalah sudah populer di tengah masyarakat, relatif lebih murah dan terjangkau oleh sebagian besar masyarakat. Sebagian dari terapi CAM akan membawa dampak positif pada perkembangan kedokteran, tetapi dengan syarat harus dilakukan pengkajian untuk memenuhi syarat *evidence-based medicine* atau *science-based medicine*. Sebaiknya pemerintah sebagai regulator membuat aturan sehingga penggunaan terapi CAM menuju ke arah *science-based medicine*, hindari sifat “*quick yielding*”. Perlu dicari cara pengujian yang lebih tepat supaya terapi CAR dapat memenuhi standar minimal EBM.^{6,7}

6. Kontroversi “*brain flushing*” dari Dr dr Terawan Agus Putranto Sp Rad

Beberapa waktu yang lalu dunia kedokteran Indonesia heboh karena tehnik “*brain flushing*” dari Dr Terawan. Tehnik ini adalah metode radiologi intervensi dengan memodifikasi DSA (*Digital Substraction Angiogram*). Prosedur ini dipakai untuk melihat adanya penyumbatan pembuluh darah kemudian menyemprotkan obat heparin untuk menghancurkan plak yang menyumbat pembuluh darah. Tehnik ini didasarkan pada disertasi Dr Terawan di Universitas Hasanudin dengan judul “Efek *intraarterial heparin Flushing* terhadap *regional cerebral blood flo, motor evoked potential* dan fungsi motorik pada pasien stroke iskemik kronis”. Kontroversi sangat luas timbul yang menyebabkan usulan pencabutan keanggotaan IDI oleh MKEK tetapi kemudian oleh di “*pending*” oleh IDI. Kontroversi ini menjadi lebih lebar karena komentar dari orang-orang penting. Bagaimana kita menyikapi kontroversi ini?

- a. Mengkaji kembali dasar teori tindakan ini. Klaim bahwa heparin dapat menghancurkan plak tidak dikenal di bidang hematologi. Heparin merupakan antikoagulan yang hanya dapat mencegah pembentukan

- thrombus baru. Untuk menghancurkan thrombus yang sudah terbentuk hanya dapat dilakukan dengan agen fibrinolitik atau thrombolitik.
- b. Tindakan intervensi ke pembuluh darah otak adalah tindakan yang mempunyai risiko/komplikasi, oleh karena itu perlu dilakukan uji klinik mulai dari tahap I sampai III dengan metode yang benar dan jumlah pasien yang cukup. Kurang kuat kalau hanya didasarkan dari 75 penderita seperti disertasi Dr Terawan. Tindakan medik tidak cukup dibuktikan hanya dengan testimoni.
 - c. Kompetensi dokter yang dapat melakukan tindakan ini. Apakah seorang radiologist mempunyai kompetensi melakukan tindak intervensi terapeutik?

Prof Irawan Yusuf, promotor Dr Terawan memberi komentar sebagai berikut: apa yang dikerjakan Dr Terawan memang baru dalam tahap awal, masih membutuhkan beberapa uji klinis untuk bisa digunakan secara umum pada pasien. Bagaimana sikap kita terhadap tindakan yang telah terlanjur dipakai secara luas pada pasien. Bagaimana peran dari regulator dalam hal ini Balai POM atau Kementerian Kesehatan atau organisasi profesi. Dapat disimpulkan bahwa tahapan-tahapan untuk sampai pada suatu tindakan terapi tidak dilakukan dengan baik, sesuatu yang prematur.

KONTROVERSI DALAM BIDANG PENYAKIT DALAM

Bidang penyakit dalam seperti bidang kedokteran yang lain, tidak terlepas dari begitu banyak kontroversi. Akan diambil beberapa contoh saja sebagai ilustrasi dan menjadi perhatian kita.

1. Kontroversi Penggunaan Aspirin Untuk Pencegahan Primer *Cardiovascular Events*.

Aspirin dosis kecil merupakan obat yang paling luas dipakai untuk pencegahan penyakit kardiovaskuler. Efikasinya untuk pencegahan sekunder telah terbukti. Manfaatnya dalam menurunkan kejadian infark miokard dan stroke iskemik melebihi bahaya perdarahan yang terjadi. Yang menjadi kontroversi adalah aspirin dosis kecil untuk pencegahan primer. Raju & Eikelbaum¹⁰ dalam suatu metaanalisis dari tahun 2009-2012 yang melibatkan 102.651 orang dengan risiko rendah pada penyakit kardiovaskuler menyimpulkan bahwa aspirin mengurangi peristiwa kardiovaskuler dengan mengurangi miokard infark non-fatal. Tidak terdapat bukti yang meyakinkan bahwa aspirin mengurangi

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

mortalitas kardiovaskuler, terdapat penurunan ringan dari *all-cause mortality*. Aspirin mengurangi stroke iskemik tetapi meningkatkan stroke hemoragik.

McNeil et al.¹¹ dalam uji klinik di Amerika Serikat dan Australia yang melibatkan 19.114 orang dengan umur ≥ 70 tahun, setelah *median follow up* 4,7 tahun, angka kejadian peristiwa kardiovaskuler adalah 10,7 per 1000 *person-years* pada kelompok aspirin dan 11,3 per 1000 *person-years* pada kelompok plasebo dengan HR (*hazard ratio* = 0,95, *confidence interval* 0,83 – 1,08). Angka perdarahan mayor lebih tinggi pada kelompok aspirin 8,6 per 1000 *person years* vs 6,2. Disimpulkan bahwa aspirin pada orang tua sebagai pencegahan primer, meningkatkan risiko perdarahan mayor dan tidak menimbulkan penurunan signifikan risiko kardiovaskuler.

McNeil et al.¹² dengan populasi yang sama, mendapatkan bahwa didapatkan *all-cause mortality* yang mendapat aspirin dibandingkan dengan plasebo. Peningkatan mortalitas dihubungkan dengan *cancer-related death*, meskipun hasil ini harus diinterpretasi dengan hati-hati. Dengan populasi yang sama, McNeil et al.¹³ mendapatkan bahwa penggunaan aspirin pada orang tua tidak memperpanjang *disability-free survival* dalam waktu 5 tahun tetapi menimbulkan angka perdarahan mayor lebih tinggi.

Dengan hasil studi statin yang dapat menurunkan 25% *cardiovascular events* dalam setiap penurunan 1 mmol per liter LDL kolesterol, menurut Ridker¹³ pemakaian aspirin untuk pencegahan primer pada orang tua sebaiknya diganti dengan statin.

2. Kontroversi Pengelolaan Limfoma Hodgkin Stadium Awal.

Terapi limfoma Hodgkin (kemoterapi, radioterapi atau *targeted therapy*) telah disertai kemajuan yang sangat pesat. Harapan hidup 5 tahun mencapai lebih dari 90%¹⁶ Dari 8000 limfoma Hodgkin (LH) di Amerika Serikat pada tahun 2015, 7000 mengalami kesembuhan.¹⁴ Meskipun masih terdapat ruang untuk perbaikan terapi, tetapi fokus terapi LH stadium awal saat ini adalah mengurangi dosis terapi tanpa mengurangi efektivitas terapi. Hal ini disebabkan karena kemoterapi dan radioterapi pada LH membawa efek samping jangka panjang, terutama keganasan sekunder. Kontroversi terjadi adalah untuk mengidentifikasi strata risiko, yaitu membedakan *faourable* dan *unfavourable*. Kasus *favorable* mendapat terapi terbatas tanpa mengurangi efektivitas penyakit, pada *unvaourable* diberikan terapi lebih intensif. Kesalahan dalam menetapkan klasifikasi *favourable* dan *unfavourable* dapat merugikan penderita karena terjadinya *undertreatment* atau *overtreatment*. Kontroversi

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

bertambah terhadap *PET scan*. *PET scan* dilakukan setelah 2-3 siklus kemoterapi, dengan melihat hasil *PET scan*. Kontroversi juga adalah usaha untuk mengurangi radioterapi. Tantangan ke depan adalah bagaimana kita mencari startifikasi prognosis yang lebih baik sehingga tetap mempertahankan efektivitas sekaligus mengurangi efek samping jangka panjang yang tidak perlu.^{15,16}

3. Kontroversi Mengenai Diagnosis Dan Pengelolaan Penyakit Von Willebrand

Penyakit von Willebrand (VWD) merupakan kelainan perdarahan hereditas yang paling banyak dijumpai. Spektrum dari VWD meliputi defisiensi kualitatif dan kuantitatif faktor von Willebrand, suatu *platelet adhesive protein*. Terdapat *disagreement* dalam berbagai *guideline* mengenai diagnosis, terutama VWD tipe I, yang merupakan sesuatu yang masih gelap dalam hal karakterisasi molekulernya. Terapi dengan desmopressin (DDAV) paling efektif untuk VWD tipe 1, tetapi regimennya belum terstandarisir. Belum jelas yang mana dari VWD tipe II, yang merupakan defisiensi kualitatif yang dapat diobati dengan DDAV, yang mana harus diberikan konsentrat vWF. Belum ada *guideline* yang memberikan petunjuk penderita mana yang akan efektif dengan profilaksis vWF. Profilaksis mengurangi kemungkinan perdarahan dan dapat meningkatkan kualitas hidup penderita. Jika *guideline* ini dapat diharmoniskan terutama dalam kriteria diagnosis maka penelitian tentang terapi akan dapat diarahkan lebih baik. Semua ini merupakan isu kontroversial, jika dapat dipecahkan akan memberikan sumbangan besar untuk perawatan VWD.¹⁷

4. Kontroversi Mengenai Internist Umum Dengan Subspesialis Penyakit Dalam

Hampir semua Profesi Spesialis menurunkan Subspesialisasi. Tentu perkembangan ini memberikan dampak positif dengan penguasaan ilmu dan profesi lebih baik, lebih mendalam dan lebih sempit. Dampak negatifnya pasti ada, penderita tidak dipandang sebagai manusia utuh lagi, tetapi menjadi gabungan organ dan sistem Terdapat juga dampak dalam bentuk biaya pelayanan. Sudah terjadi benturan antara Profesi spesialis dengan Subspesialisasinya. Perkembangan ini pada Profesi Penyakit Dalam dan Subspesialisasinya harus dipikirkan mulai dari sekarang:¹⁸

- a. Bagaimana kita membagi kewenangan antara spesialis interne umum dengan subspesialis
- b. Apakah subspesialis merupakan perhimpunan profesi atau seminat.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

- c. Bagaimana hubungan organisasi PAPDI dengan organisasi subspesialisasi
- d. Apakah untuk menjadi subspesialis harus melalui Interne umum terlebih dahulu atau dapat langsung menjadi subspesialis
- e. Apa dampak positif dan dampak negatif dari hubungan Interne Umum dengan Subspesialisasi.

Hal-hal seperti ini perlu kita pikirkan dari sekarang dan diantisipasi untuk meningkatkan dampak positif dan mengurangi dampak negatifnya pemisahan interne umum dari subspesialis. Secara filosofis (aksiologi) yang harus menjadi tujuan utama profesi adalah bagaimana memberikan pelayanan paling baik pada penderita, tentu tanpa melupakan kepentingan dokternya sendiri.

Penutup

Terdapat berbagai kontroversi baik dalam bidang kedokteran secara umum, maupun dalam bidang Penyakit Dalam. Kontroversi adalah sesuatu yang alamiah yang akan terjadi dalam setiap profesi. Kontroversi memberikan tantangan kepada profesi, yang harus dijawab dengan penelitian dan pengkajian sehingga tantangan diubah menjadi prospek. Prospek untuk menghasilkan konsensus atau *guideline* serta prospek berarti ilmu membawa harapan ke depan yang lebih baik. Ketidakmenentuan akan selalu menjadi bagian *inherent* dari profesi kedokteran. Debat konstruktif berdasarkan bukti yang ilmiah (*evidence-based*) akan memajukan ilmu kedokteran dan memberikan manfaat sebesar-besarnya pada penderita serta melindungi penderita dari kerugian.

Marilah kita simak apa yang disampaikan oleh Iain Chalmers: “ *a prerequisite for constructive debate about uncertainties about the effects of treatment is a greater willingness among professionals and the public to admit and discuss them, combined with the humility to acknowledge that good intentions alone have not protected patients from unintended harmful effects of treatment*”

Daftar Rujukan

1. Five Controversial Medical Treatments Used in Modern Medicine. <https://www.dolmanlaw.com › Blog › Other Practice Areas › Medical Malpractice>. Diakses 20 Oktober 2018
2. [Lukong](#) CS. Circumcision: Controversies and Prospects. *Journal of Surgical Technique and Case Report* 2011;3:65-66.
3. O'Brien PE. Controversies in bariatric surgery. <http://doi.org/10.1002/bjs.9760> 18 February 2015
4. Kim SY, Min C, Lee W et al. Tonsillectomy increases the risk of retropharyngeal and parapharyngeal abscess in adults, but not in children: a national cohort study. *Plos One*/<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0193913> March 6, 2018
5. Burton MJ. Commentary: tonsillectomy – the and now. *Int J Epidemiol* 2008;37:23-25
6. Anlaut M, Hein L, Hense H et al. Complementary and alternative drug therapy versus science-oriented medicine. *German Medical Science* 2015;13:1613-3174.
7. Ng JR, Boon HS, Thompson AK et al. Making sense of “alternative”, “complementary”, unconventional” and “integrative” medicine: exploring the terms and meanings through textual analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2016;16:134.
8. Terawan AP, Yusuf I, Murtala B, Wijaya A. Intraarterial heparin flushing increases manual muscle test – Medical Research Councils (MMT-MRC) score in chronic ischaemic stroke. *Bali Med J* 2016;5:216-220.
9. Viva.com. Begini Metode Cuci Otak Dr Terawan yang menjadi Kontroversi. <https://www.3viva.co.id/.../1022544-begini-metode-cuci-otak-dokter...>
10. Raju NC, Eikelboom JW. The aspirin controversy in primary prevention. *Cur Opin Cardiol* 2012;27:499-507.
11. McNeil JJ, Wolf R, Wood RL et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in healthy elderly. *N Eng J Med* 2018;379:1509-1518
12. McNeil JJ, Wolf R, Wood RL et al. Effect of aspirin on all-cause mortality healthy elderly. *N Eng J Med* 2018;379:1519-1528
13. McNeil JJ, Wolf R, Wood RL et al. Effect of aspirin on disability-free survival in healthy elderly. *N Eng J Med* 2018;379:1499-1510
14. Ridker PM. Should aspirin be used after statin-era?. *N Engl J Med* 2018;379:1572-1574

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

15. Longo DL & Armitage O. Controversies in the treatment of early stage Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 2015; 372:1667-1669.
16. Ansell AM & Armitage JO. Positron emission tomographic scans in lymphoma: convention and controversy. *Mayo Clinic Proc* 2012;87:571-580
17. Maeda LS, Lee M, Advani RH. Current concepts and controversies in the management of early stage Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52:962-971
18. Neff AT. Current controversies in the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Ther Adv Hematol* 2015;6:209-216.
19. Shapiro MF. Challenges and Opportunities for General Internal Medicine (editorial). *Journal of General Internal Medicine*
20. Chalmers I. Well informed uncertainties about effects of treatments. *BMJ* 2004;3287:475-476.

**MENCAPAI TARGET TERAPI HIPERTENSI DENGAN
KOMBINASI DUA OBAT DALAM
SATU PIL (*SINGLE PILL COMBINATION*)**

I Wayan Sudhana

Divisi Ginjal dan Hipertensi
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko kerusakan organ target (renal dan kardiovaskular). Hal ini dapat diobati namun mekanisme yang sebenarnya belum dipahami secara pasti. Dengan mempelajari mekanisme patogenesis secara teori dan hasil studi dapat dimengerti hal yang mendasari *target organ damage* sebagai komplikasi hipertensi. Beberapa pedoman menganjurkan bahwa pada hipertensi episodik jangan tergesa-gesa diberikan anti hipertensi, dievaluasi lebih dulu potensi risiko residual variabilitas tekanan darah saat inisiasi obat kombinasi anti hipertensi bila tekanan darah: sistolik > 160mmHg atau tekanan darah diastolik > 100 mmHg atau peningkatan tekanan darah sistolik > 20 mmHg dan tekanan darah diastolik >10 mmHg dari *baseline*, hipertensi dengan diabetes dan hipertensi dengan penyakit ginjal kronik dari penelitian multisenter hanya 32% pasien yang terkontrol tekanan darahnya tercapai <140/90 mmHg. Sudah terbukti pemberian kombinasi dua obat dalam satu pil lebih baik daripada kombinasi dua obat tidak dalam satu pil atau terpisah.

Kata kunci : hipertensi, terapi hipertensi, *fix dose combination antihypertension*

Pendahuluan

Definisi hipertensi menurut *The seventh report of The Joint National Committee (JNC 7)* tahun 2003, setelah dilakukan pemeriksaan yang tepat dan benar sebanyak dua kali atau lebih, tanpa riwayat pengobatan sebelumnya, dikategorikan sebagai berikut;

- 1) Tekanan darah Normal bila tekanan darah sistolik <120 mmHg dan tekanan darah diastolik <80 mmHg;
- 2) Prehipertensi bila tekanan darah sistolik 120-139 mmHg atau tekanan darah diastolik 80-89 mmHg;

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

- 3) Hipertensi stadium 1, bila tekanan darah sistolik 140-159 mmHg atau tekanan darah diastolik 90-99 mmHg;
- 4) Hipertensi stadium 2, bila tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 100 mmHg.

Pemberian obat antihipertensi, dapat dimulai bila tekanan darah sistolik persisten ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik persisten ≥ 90 mmHg. Dapat dimulai dengan dua jenis obat bila tekanan darah 20/10 mmHg atau lebih di atas target tekanan darah yang diinginkan. Pengobatan hipertensi sangatlah penting untuk menghindari komplikasi yang terjadi. Dalam penelitian randomisasi skala besar diperoleh 50% mengurangi kejadian gagal jantung, 30%-40% mengurangi risiko stroke, dan 20%-25% mengurangi risiko infark miokard. Dalam praktek sehari-hari, tidaklah mudah melakukan motivasi pada pasien untuk mengkonsumsi obat secara teratur selama hidup, terutama bila jumlah obat yang dipergunakan lebih dari satu. Sebagai jalan keluar, selanjutnya akan dibicarakan penggunaan lebih dari satu jenis obat di dalam satu pil.¹

Target Terapi Hipertensi

Pencapaian target penurunan tekanan darah tidak mudah, penelitian meta-analisis membuktikan beberapa pasien hipertensi untuk mencapai target tekanan darah memerlukan lebih dari satu macam obat anti hipertensi. Kombinasi *angiotensin converting enzim inhibitor* (ACEi) atau *angiotensin reseptor blocker* (ARB) dengan amlodipin sebagai *calcium channel blocker* kerja panjang suatu anti hipertensi kombinasi telah terbukti mempunyai efek proteksi organ dengan variabilitas tekanan darah yang rendah dan *smoothness index* (SI) yang kuat. Beberapa *guideline* hipertensi (JNC-8, NICE, ESH 2013) telah merekomendasikan terapi kombinasi sebagai pemilihan obat anti hipertensi pada lini pertama, hal ini untuk segera dapat tercapai target penurunan tekanan darah. SI digunakan untuk menilai terapi anti hipertensi dalam periode lebih dari 24 jam, SI mempunyai nilai yang tinggi karena efek anti hipertensi yang luas dan lebih dari 24 jam.^{2,3}

Terapi Kombinasi Antihipertensi

Kontrol tekanan darah yang optimal dipengaruhi oleh banyak faktor, diantaranya adalah peningkatan dosis obat anti hipertensi monoterapi yang justru akan meningkatkan efek samping dan ketidak patuhan minum obat. Monoterapi merupakan standar terapi awal, sedangkan terapi kombinasi dipilih jika terjadi kegagalan dalam peningkatan dosis monoterapi.⁴⁻⁶ Berbagai

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

penelitian melaporkan bahwa kombinasi dua obat atau lebih dengan mekanisme yang berbeda akan meningkatkan kontrol tekanan darah pasien. Hal ini terjadi oleh karena penurunan tekanan darah akibat blokade tertentu dari satu system hampir selalu memicu aktivasi kompensasi dari sistem lain.⁴ JNC 7, *European Society of Hypertension* (ESH) merekomendasikan penggunaan terapi obat hipertensi lebih dari satu obat anti hipertensi pada pasien hipertensi dengan peningkatan tekanan darah sistolik > 20 mmHg atau tekanan darah diastolik > 10 mmHg di atas target tekanan darah dan pasien hipertensi dengan risiko tinggi pada kardio vaskuler.^{1,7,8}

Dilaporkan berbagai jenis obat kombinasi antihipertensi yang dapat digunakan dalam pencapaian target tekanan darah. *European Society of Cardiology, 2018* mengeluarkan salah satu panduan dalam penggunaan kombinasi obat *Coredrug treatment for uncomplicated hypertension*

Manfaat kombinasi antihipertensi sebagai lini pertama pengobatan hipertensi.^{9,10}

1. Meningkatkan kepatuhan berobat, titrasi obat simple dan penggunaannya mudah
2. Potensiasi efek antihipertensi dari masing-masing komponen antihipertensi
3. Efek aditif dan sinergi
4. Dapat mengurangi efek samping dari masing-masing komponen obat
5. Respons penurunan tekanan darah lebih cepat dan lebih besar sehingga luaran morbiditas dan mortalitas lebih baik
6. Biaya lebih rendah

Beberapa kerugian terapi kombinasi dosis tetap :^{9,10}

1. Risiko hipotensi ortostatik lebih besar
2. Kehilangan fleksibilitas dari masing-masing komponen obat apabila mau ditingkatkan dosisnya karena alasan tertentu

Kombinasi Antihipertensi Yang Rasional

Banyak obat antihipertensi yang telah dipakai dalam pengobatan pasien hipertensi dengan titik tangkap kerja yang berbeda, antara lain *diuretics*, *beta-adrenoceptor antagonists (beta-blocker)*, *CCBs*, *ACEi*, *ARBs*, *direct renin inhibitors (DRIs)*, *alpha-blockers*, dan *centrally acting agents*.¹ Ini memungkinkan berbagai macam kombinasi obat, walaupun tidak setiap kombinasi memungkinkan dan ideal.

Tabel 1. Perbandingan beberapa strategi pemberian antihipertensi^{9,10}

	Low-dose Monotherapy	High-dose Monotherapy	Free Combination Therapy	Single pill combination therapy
Efficacy	-	+	++	++
Time to reach BP target	-	+	++	++
BP variability	-	-	+	+
Simplicity	+	+	-	+
Flexibility	+	+	+	+
Compliance	+	+	-	+
Tolerability	+	-	+	++

Walaupun kombinasi 2 macam antihipertensi terbukti meningkatkan efektifitas pengobatan pada 15-20% subyek hipertensi, kontrol tekanan darah tetap tidak tercapai. Pada kondisi ini dipakai kombinasi 3 macam antihipertensi. Kombinasi yang paling rasional adalah *renin angiotensin blocker*, CCB dan diuretik.^{11,12} Saat ini telah diteliti berbagai obat antihipertensi kombinasi tetap (*fix dose combination antihypertension*) dengan macam 3 obat antihipertensi seperti tersebut di atas.^{11,12}

Fix Dose Combination Antihypertension

Apakah kombinasi obat antihipertensi diberikan secara terpisah atau dalam sediaan kombinasi dosis tetap (*fix dose combination antihypertension*)? Berbagai laporan menunjukkan bahwa kombinasi dosis tetap memberi keuntungan antara lain kepatuhan berobat yang tinggi dan angka putus obat yang lebih sedikit, juga kontrol tekanan darah lebih baik dan efek samping yang lebih sedikit.^{11,12,13}

Tabel 3. Rekomendasi kombinasi antihipertensi^{11,12}

American Society of Hypertension	Europaen Society of Hypertension
<p>Preferred ACE inhibitor + diuretic ARB + diuretic ACE inhibitor + CCB ARB + CCB</p> <p>Acceptable Beta-blocker + diuretic CCB + beta-blocker CCB+diuretic DRI+diuretic Thiazide + K+ sparing diuretics</p> <p>Less effective ACE inhibitor + ARB ACE inhibitor + beta-blocker ARB + beta-blocker Central agent + beta-blocker</p>	<p>Priority use ACE inhibitor + diuretic ARB + diuretic ACE inhibitor + CCB ARB + CCB CCB + diuretic</p> <p>Avoid Beta-blocker + diuretic</p>

Fix dose combination antihypertension yang rasional adalah 2 macam obat antihipertensi kombinasi yang mempunyai efek *sinergy & neutralizing counter-regulatory*. ESH-2013, JNC 8 pada tahun 2014 merekomendasikan anti hipertensi kombinasi diberikan sebagai terapi initial:^{2,3}

- Tekanan darah sistolik > 160 dan tekanan darah diastolik >90 mmHg
- Tekanan darah sistolik > 20 mmHg atau tekanan diastolik > 10 mmHg di atas *baseline*

Direkomendasikan juga dalam pemilihan obat *fix dose combination/single pill*, adalah golongan oabt kombinasi yang rasional:

- *Preferred*: CCB/ARB/ACE-I/ diuretic thiazide
- *Acceptable*: Betablocker/diuretic, CCB/beta blocker, CCB/diuretic, renin inhibitor/CC dihydropyridine, CCB/Non dihydropyridine CCB
- *Unacceptable* ACE inhibitor/ARB, RAAS inhibitor/beta blocker, central acting/beta blocker

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Penggunaan dua obat anti hipertensi dapat segera dilakukan bila tekanan darah $>20/10$ mmHg di atas target tekanan darah yang sudah disepakati. Target tekanan darah adalah sebesar sistolik 125-130 mmHg, pada mereka dengan umur ≥ 50 tahun dengan tekanan sistolik 130-180 mmHg ditambah dengan adanya faktor resiko gangguan kardiovaskuler, pada mereka dengan umur ≥ 75 tahun ditambah dengan gangguan kardiovaskuler seperti penyakit jantung koroner atau gangguan arteri perifer, atau penyakit serebrovaskuler yang bukan stroke. Tanpa memandang umur bila ada LVH (*left ventricular hypertrophy*), ABI (*ankle-brachial index*) <0.9 , eGFR 20 – 59 ml/min/1.73 m². Target tekanan darah sistolik <130 mmHg ditujukan pada pasien PGK dengan proteinuria >500 mg/hari atau albuminuria ≥ 300 mg/hari, dan pasien diabetes target tekanan darah $< 140/90$ mmHg. Target tekanan darah pada hipertensi lain diluar PGK, Diabetes, dan Gangguan Kardiovaskuler adalah $<140/<90$ mmHg.⁶

Kombinasi dua obat bagaimana yang terbaik untuk dapat mengendalikan darah selama 24 jam? Obat yang ideal adalah obat yang dapat menekan variabilitas tekanan darah selama 24 jam, dan obat yang memiliki kerja panjang selama 24 jam. Pada penelitian eksperimental hewan coba, dapat dibuktikan bahwa penekanan variabilitas tekanan darah dapat mencegah terjadinya komplikasi organ akibat hipertensi. Dari penelitian yang dilakukan, variabilitas tekanan darah akan meningkat dengan meningkatnya tekanan darah dan memiliki korelasi yang kuat dengan kerusakan organ target, tidak tergantung pada nilai absolut darah. Khususnya pada pasien hipertensi dengan diabetes melitus, pengaruh variabilitas tekanan darah terhadap gangguan kardiovaskuler dan organ tubuh sangat bermakna. CCB merupakan obat antihipertensi yang terbaik dalam menekan variabilitas tekanan darah, dan ARB merupakan ranking kedua setelah CCB, sedang obat antihipertensi yang lain sangat kecil pengaruhnya. Sesuai dengan bukti penelitian yang ada, kombinasi CCB kerja panjang dan ARB kerja panjang merupakan kombinasi yang paling baik untuk mengendalikan tekanan darah pada mereka yang memerlukan 2 obat antihipertensi pada saat mulai pengobatan (tekanan darah 20/ 10 mmHg di atas target). Disamping itu kombinasi dua obat dalam satu pil (*Fixed-dose combination*) dapat memperbaiki ketaatan pasien dalam mengonsumsi obat, dan pengendalian tekanan darah lebih baik.⁴⁻⁶

Kombinasi Amlodipin-Valsartan menunjukkan hasil yang superior dalam pengobatan hipertensi, memiliki SI yang tinggi sehingga dapat mengendalikan hipertensi dengan variabilitas tekanan darah yang rendah sepanjang 24 jam.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Disamping itu komplikasi edema tungkai tidak terjadi pada *fix dose combination antihypertension* Amlodipine-Valsartan.⁴⁻⁶

Ringkasan

Mekanisme patofisiologi hipertensi sangat kompleks, yang membutuhkan kombinasi obat antihipertensi untuk mencapai target tekanan darah dan menurunkan morbiditas dan mortalitas terutama pada target kardiovaskuler dan ginjal. Banyak laporan menunjukkan bahwa kombinasi obat antihipertensi banyak memberi keuntungan dengan efek samping minimal dalam kontrol tekanan darah.

Kombinasi obat antihipertensi yang rasional adalah obat yang memiliki titik tangkap yang berbeda dari patomekanisme hipertensi, bersifat aditif terhadap penurunan tekanan darah, meminimalkan efek samping dari masing-masing obat serta menghambat mekanisme kontra regulasi akibat penurunan tekanan darah dan biaya yang lebih murah dari pada pemberian monoterapi. Kombinasi Amlodipin-Valsartan menunjukkan hasil yang superior dalam pengobatan hipertensi dalam bentuk *fix dose combination antihypertension*.

Daftar Pustaka

1. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572
2. James PA, Oparil S, Carter BL. Evidence-base guidelines for management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eight Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507
3. 2013 ESH/ESC guidelines for management of arterial hypertension The Task Force for management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *EHJ*. 2013. 34, 2059-219
4. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *EHJ*. 2011.32(20):2499-605
5. Parati G, Dolan E, Lay L, Schu,acher H. Impact of antihypertensive combination and monotreatments on blood pressure variability: assessment by old and new indices. Data from a large ambulatory blood pressure monitoring data base. *Hypertens Res*. 2014:37(3):187

6. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399
7. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-1913
8. Lawes CM, Vander Hoom S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood pressure-related disease 2001. *Lancet* 2008; 37(9623):1513-1518.
9. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
10. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J hypertens* 2009;27:2121-58.
11. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399
12. Gradman AH, Parise H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille MH, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension* 2013; 61(2):309-318.
13. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies of Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2012;33:1635.

***CURRENT CONCEPTS IN CHRONIC HEPATITIS B TREATMENT
(FOCUS ON NUCLEOT/SIDA)***

I Dewa Nyoman Wibawa

Divisi Gastroenterologi-Hepatologi
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Target utama pengobatan pasien terinfeksi Virus hepatitis B (VHB) adalah meningkatkan kesintasan dan kualitas hidup dengan mencegah progresi penyakit, terutama sirosis, gagal hati, dan karsinoma hepatoseluler (KHS). Tujuan lain terapi antivirus adalah mencegah transmisi ibu ke bayi, reaktivasi hepatitis B, dan pencegahan serta pengobatan manifestasi ekstrahepatik infeksi VHB. Pencapaian target terapi ini tergantung pada waktu kapan dimulainya terapi sepanjang perjalanan alamiah infeksi VHB, demikian juga peran stadium penyakit dan usia saat terapi dimulai ikut berpengaruh. Regresi fibrosis dan sirosis dapat dianggap sebagai target terapi berikutnya pada pasien yang sudah mengalami fibrosis lanjut atau sirosis, meskipun pengaruhnya pada luaran klinik belum sepenuhnya diklarifikasi. Mortalitas dan morbiditas yang diakibatkan infeksi VHB berhubungan dengan persistensi replikasi virus.^{1,2,3}

Pendekatan sinergis menekan jumlah virus (viral load) dan memperkuat respon imun inang dengan intervensi imuno-terapi dibutuhkan untuk memberi peluang pasien memperoleh prognosis terbaik. Pencegahan KHS mencakup terapi antivirus dengan *pegylated interferon* (PEG-IFN) atau analog nukleos(t)ida.

Rekomendasi terapi saat ini adalah pasien dengan bukti penyakit hepatitis B kronik aktif (misalnya kadar ALT abnormal, DNA-VHB positif, HBeAg, positif atau negatif). Modalitas terapi yang tersedia saat ini untuk terapi Hepatitis Kronik B (HKB) adalah terapi antivirus dengan *pegylated interferon* (PEG-IFN) atau analog nukleos(t)ida (NA's).¹⁻⁶

HKB masih merupakan masalah klinis serius oleh karena distribusi di seluruh dunia dan potensi timbulnya gejala sisa. Sepanjang dekade terakhir, tatalaksana HKB telah mengalami kemajuan dengan tersedianya obat aman dan efektif serta standar pengobatan baru disamping tersedianya pedoman pengobatan yang selalu diperbaharui sesuai temuan penelitian terakhir. Baik peg-IFN dan dua NA's, entecavir dan tenofovir, merupakan pilihan monoterapi

lini pertama untuk HKB. Pengobatan jangka panjang dengan NAs adalah opsi terapi yang paling sering dipakai pada mayoritas pasien HKB. Entecavir dan tenofovir, NAs yang paling poten, barrier resistensi tinggi, direkomendasikan sebagai monoterapi lini pertama pada semua pedoman pengobatan utama serta dapat mensupresi replikasi virus jangka panjang, menghasilkan perbaikan histologi atau perbaikan fibrosis lanjut dan mengurangi progresi penyakit serta komplikasi hati lainnya.⁷

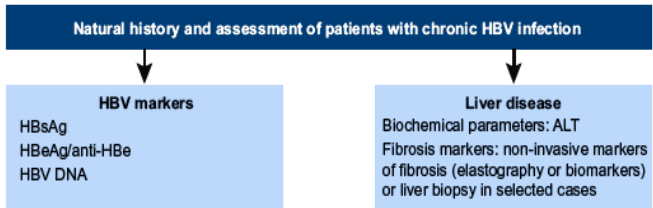
Strategi pengobatan yang ada saat ini kurang efektif atau hanya mampu menekan replikasi virus tapi non-kuratif. Upaya belakangan ini telah difokuskan untuk meningkatkan angka keberhasilan terapi hepatitis kronik B dan mengembangkan strategi untuk eliminasi sel terinfeksi. Beberapa pendekatan telah dievaluasi, dan termasuk mentargetkan virus pada beberapa stadium berbeda dari siklus hidup VHB serta meningkatkan respon imun inang terhadap VHB. Sejumlah molekul inhibisi yang baru telah diteliti, mencakup *entry inhibitors*, dan *siRNAs* atau *capsid inhibitors*.⁸

Riwayat Alamiah Infeksi VHB dan Nomenklatur Terbaru

Klasifikasi terbaru dari asosiasi peneliti hati Eropa EASL terhadap infeksi VHB telah diusulkan (tabel 1). Dalam perkembangan riwayat infeksi menahun VHB, yang sangat dinamis, EASL merekomendasikan pembagian atas 5 fase yaitu: fase 1 sampai dengan fase 5. Fase 1 disebut infeksi kronik VHB, HBeAg positif, dulu disebut fase “immune-tolerant” ditandai dengan HBeAg positif, kadar DNA VHB tinggi, ALT persisten normal; Fase 2 hepatitis kronik B, HBeAg positif ditandai dengan HBeAg positif, kadar DNA VHB tinggi, peningkatan ALT. Pada hati dijumpai nekroinflamasi sedang atau berat serta akselerasi progresi fibrosis. Fase 3 disebut infeksi kronik VHB, HBeAg negatif, sebelumnya dikenal sebagai fase “inactive carrier”, ditandai dengan anti-HBe positif, kadar DNA VHB tidak terdeteksi atau rendah (<2000 IU/ml) dan ALT normal.²

Fase 4 dikenal sebagai Hepatitis kronik B, HBeAg negatif ditandai dengan HBeAg rendah dalam serum, biasanya anti-HBe positif, serta kadar DNA VHB persisten atau berfluktuasi sedang sampai tinggi (sering lebih rendah dari pasien HBeAg positif), demikian juga kadar ALT berfluktuasi atau persisten meningkat. Histologi hati menunjukkan nekroinflamasi dan fibrosis. Fase 5 HBsAg negatif, ditandai dengan serum HBsAg negatif, antibodi terhadap HBcAg (anti-HBc) positif, dengan atau tanpa terdeteksi antibodi terhadap HBsAg (anti-HBs). Fase ini juga dikenal sebagai infeksi VHB “occult”.²

Tabel 1. Riwayat alamiah infeksi VHB dan nomenklatur terbaru ²



	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml**	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Konsep Terbaru pada Tatalaksana HKB

Pada pasien HKB, analisis kuantitatif HBsAg,qHBsAg, merupakan alat bermanfaat untuk menentukan karier inaktif dan menuntun terapi antivirus. Kuantifikasi VHB mutan juga penting sebagai upaya prediksi luaran jangka panjang secara lebih tepat dibandingkan sebelumnya. Tantangan berikutnya adalah mencapai VHB “cure”, meskipun imunoterapi merupakan strategi menjanjikan, akan tetapi dua studi menggunakan vaksin terapeutik untuk merangsang terbentuknya imun respon-spesifik HBV pada pasien HKB memberi hasil yang mengecewakan. Di tahun yang akan datang diharapkan kombinasi terapi antara beberapa cara kerja obat dapat menghasilkan remisi lengkap infeksi VHB. ⁹

Sesungguhnya target ideal pada infeksi VHB adalah menyembuhkan individu dari infeksi. Meskipun saat ini pencapaian target ini adalah tidak mungkin, telah diteliti beberapa senyawa yang diharapkan memberi harapan penyembuhan infeksi VHB pada dekade mendatang (tabel 2). ¹⁰

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Tabel 2. Beberapa obat yang masih diteliti untuk terapi infeksi VHB terbaru ¹⁰

Drug	Company	Latest Trial Phase
siRNAs		
ARB-1467	Arbutus Biopharma	Phase 2
ARB-1740	Arbutus Biopharma	Phase 2
RG6004 (HBV LNA)	Roche	Phase 1/2
ARO-HBV	Arrowhead	Phase 1/2
Entry Inhibitor		
Myrcludex B	Hepatera/MYR	Phase 2
Capsid Inhibitors		
NVR 3-778	Janssen	Phase 2
JNJ-56136379	Janssen	Phase 1
ABI-H0731	Assembly Biosciences	Phase 1
AB-423	Arbutus Biopharma	Phase 1
HBsAg Inhibitors		
REP 2139	Replicor	Phase 2
REP 2165	Replicor	Phase 2

Tujuan Akhir Terapi (Target terapi)

Penatalaksanaan hepatitis B secara umum memiliki tujuan untuk eradikasi infeksi virus hepatitis B melalui vaksinasi, terapi, dan pencegahan transmisi, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup dan kesintasan pasien yang terinfeksi. Terapi juga diberikan untuk mencegah perkembangan penyakit, progresi penyakit menjadi sirosis, sirosis dekompensata, penyakit hati lanjut, karsinoma hepatoselular, dan kematian, sekaligus mencegah terjadinya transmisi virus. Mengacu pada tujuan ini, dapat ditetapkan beberapa *endpoint* / target terapi, yaitu target ideal, memuaskan, dan diinginkan. ^{1,2,5} (tabel 3).

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Tabel 3. Target Terapi Hepatitis Kronik B. ¹

Target	Deskripsi
Target ideal (<i>ideal endpoint</i>)	Hilangnya HBsAg, dengan atau tanpa serokonversi anti- HBs.
Target memuaskan (<i>satisfactory endpoint</i>)	Tidak ditemukannya relaps klinis setelah terapi dihentikan pada pasien HBeAg positif (disertai serokonversi anti HBe yang bertahan) dan pada pasien HBeAg negatif.
Target diinginkan (<i>desirable endpoint</i>)	Penekanan HBV DNA yang bertahan selama terapi jangka panjang untuk pasien HBeAg positif yang tidak mencapai serokonversi anti HBe dan pada pasien HBeAg negatif.

Indikasi Terapi Pada Pasien Hepatitis B Kronik

PPHI 2017 merekomendasikan indikasi terapi pada:

1. Pasien yang menunjukkan replikasi virus dengan ALT normal atau meningkat sedikit secara persisten tanpa adanya bukti fibrosis signifikan atau sirosis tidak termasuk dalam indikasi terapi. Pada kelompok ini perlu dilakukan penilaian fibrosis non invasif dan monitoring setiap 3 bulan.
2. Indikasi terapi pada pasien Hepatitis B kronik dengan HBeAg positif adalah pada pasien dengan DNA VHB $> 2 \times 10^4$ IU/mL dan ALT $> 2x$ batas atas normal.
3. Pada pasien dengan HBeAg negatif, terapi dimulai pada pasien dengan DNA VHB $> 2 \times 10^3$ IU/mL dan ALT $> 2x$ batas atas normal.
4. Evaluasi fibrosis dengan cara invasif dapat dipertimbangkan pada pasien dengan fibrosis non-signifikan pada pemeriksaan non invasif, muatan virus tinggi dan peningkatan ALT serum minimal yang persisten, yang berumur > 30 tahun atau pada pasien berumur < 30 tahun dengan faktor risiko tinggi. Terapi dapat dimulai apabila diperoleh hasil inflamasi sedang-berat atau fibrosis signifikan. ¹

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Rekomendasi PPHI 2017 Obat Nukleos(T)ida Untuk Hepatitis Kronik B:

Tenofovir 300 mg per hari atau entecavir 0,5 mg per hari merupakan pilihan lini pertama untuk terapi dengan analog nukleosida

Pilihan terapi lini kedua hepatitis B dapat dipertimbangkan sesuai dengan ketersediaan obat atau kepentingan pengobatan segera pada pasien naif atau yang tidak diketahui profil resistensinya, mencakup lamivudin 100 mg per hari, adefovir 10 mg per hari, atau telbivudin 600 mg per hari.¹

Strategi Pemantauan Selama Terapi Dengan Anti Virus Oral (Konsensus PPHI 2017):

Selama terapi, pemeriksaan DNA VHB, HBeAg, anti HBe, dan ALT dilakukan setiap 3-6 bulan.

Pemakaian tenofovir dan adefovir, terutama pada pasien sirosis, memerlukan kewaspadaan terjadinya penurunan fungsi ginjal, sehingga diperlukan *monitoring* yang lebih sering sekurang- kurangnya setiap 3 bulan.

Pemeriksaan HBsAg dilakukan pada akhir terapi dilanjutkan dengan pemeriksaan anti-HBs dilakukan bila hasilnya negatif.¹

Pemeriksaan HBeAg, ALT dan DNA VHB dilakukantiap bulan pada 3 bulan pertama terapi dihentikan. Kemudian dilanjutkan tiap 3 bulan selama satu tahun. Bila tidak ada relaps, pemeriksaan dilakukan tiap 3 bulan pada pasien sirosis dan tiap 6 bulan pada non-sirosis.¹

Rekomendasi WHO 2015: Antiviral therapies

Terapi anti virus lini pertama.

Semua individu berusia 12 tahun atau lebih yang memenuhi syarat untuk terapi antivirus direkomendasikan untuk menerima terapi dengan tenofovir atau entecavir, nukleot(s)ida analog (NA) dengan “barrier” resistensi tinggi terhadap resistensi obat.⁴

NA dengan barrier rendah terhadap resistensi obat (lamivudin, adefovir, atau telbivudin) tidak direkomendasikan oleh karena potensinya menimbulkan resistensi obat.⁴

Anti virus lini kedua untuk mengatasi gagal terapi

Terhadap individu yang dicurigai atau sudah dipastikan mengalami resistensi obat (riwayat paparan obat atau non-respon primer) terhadap

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

lamivudine, entecavir, adefovir, atau telbivudin, WHO merekomendasikan ganti dengan tenofovir.⁴

Rekomendasi AASLD 2018

AASLD 2018 merekomendasikan terapi terhadap pasien hepatitis kronik B sesuai dengan ada tidaknya HBeAg atau anti HBe sesuai dengan algoritme A dan B berikut.⁶

Algoritme untuk hepatitis kronik B, HBeAg positif tanpa sirosis (A) dan HBeAg negatif (B). Nilai batas atas normal ALT pada dewasa sehat adalah 29-33 U/L untuk laki-laki dan 19-25 U/L untuk wanita.⁶

Pada kadar ALT dengan batas atas normal 35U/L untuk laki-laki dan 25 U/L untuk wanita direkomendasikan WHO untuk memandu pengambilan keputusan terapi.⁴

Rekomendasi PPHI 2017: Kriteria penghentian terapi analog nukleos(t)ida

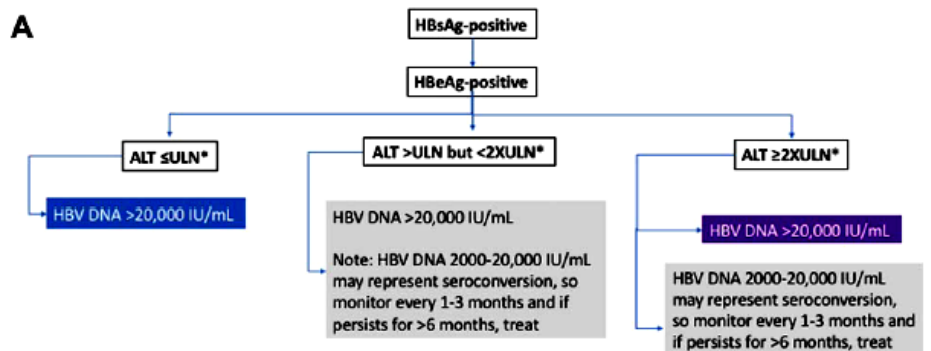
Kriteria penghentian terapi analog nukleos(t)ida pada pasien dengan HBeAg positif tanpa sirosis adalah serokonversi HBeAg dengan DNA VHB tidak terdeteksi yang dipertahankan paling tidak 12 bulan.

Pada pasien HBeAg positif dengan sirosis yang sudah mencapai serokonversi HBeAg, terapi direkomendasikan untuk dilanjutkan seumur hidup. Pada pasien dengan HBeAg negatif tanpa sirosis, terapi bisa dihentikan bila tercapai hilangnya HBsAg.

Pada pasien HBeAg negatif dengan sirosis, terapi direkomendasikan untuk dilanjutkan seumur hidup. 1

Ringkasan

Konsep terkini pada tatalaksana hepatitis B masih mengandalkan peg-IFN dan NAs. Banyak penelitian telah dan sedang dilaksanakan untuk mencapai eliminasi VHB.

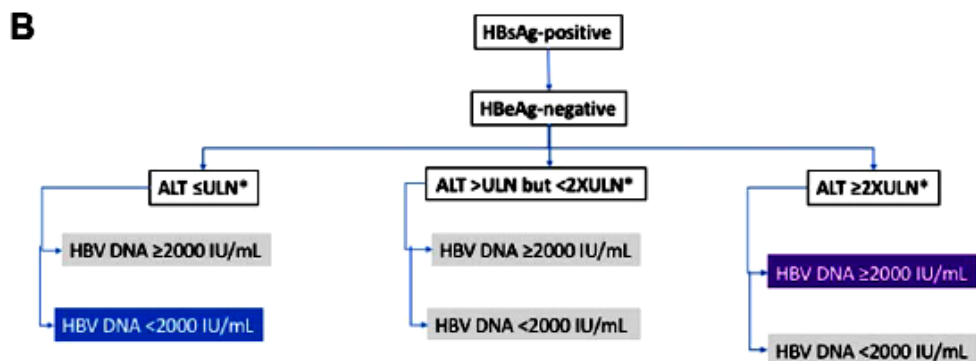


Recommendations:

Treat

Do not treat. Monitor with ALT and HBV DNA levels every 3-6 months and HBeAg every 6-12 months.

Exclude other causes of ALT elevation and assess disease severity with non-invasive tests and/or liver biopsy. If staging indicates $\geq F2$ or $\geq A3$, treat. If other causes of ALT $>ULN$ excluded and elevation persists, treat, especially if age >40 .



Recommendations:

Treat

Do not treat. Monitor with ALT and HBV DNA levels every 3-6 months and HBsAg annually.

If ALT $\leq ULN$, monitor ALT and HBV DNA every 3 months for 1 year, then every 6 months.

If ALT elevated, exclude other causes of ALT elevation and assess disease severity with non-invasive tests and/or liver biopsy. If staging indicates $\geq F2$ or $\geq A3$, treat. If persistent ALT $>ULN$ with HBV DNA ≥ 2000 IU/mL, treat, especially if age >40 .

*The upper limits of normal for ALT in healthy adults is reported to be 29 to 33 U/L for males and 19 to 25 U/L for females. An upper limit of normal for ALT of 35 U/L for males and 25 U/L for females is recommended to guide management decisions.

Gambar 1. Rekomendasi ASLD 2018. ^o

Daftar Pustaka

1. Perhimpunan Peneliti Hati Indonesia. Konsensus Nasional Penatalaksanaan Hepatitis B. 2017.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67:j 370–398.
3. Idilman R. The summarized of EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Turk J Gastroenterol* 2017; 28: 412-6.
4. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, Switzerland; WHO. 2015 Mar.
5. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016; 10:1–98.
6. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al . Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology* 2018, 67:1560-1599.
7. Santantonio TA, Fasano M. Chronic hepatitis B: Advances in treatment. *World J Hepatol* 2014; 6(5): 284-292.
8. Dusheiko G. Current and future directions of management of hepatitis B: steps toward a cure. *Future Virol.* 2018; 13(3): 189–209.
9. Tseng T-C, Kao J-H. Elimination of Hepatitis B: Is It a Mission Possible? *BMC Medicine* 2017; 15:53.
10. Kim WR. Emerging Therapies Toward a Functional Cure for Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology & Hepatology* 2018; 14: 439-442.

TERAPI HEPATITIS B KRONIK: APAKAH SEUMUR HIDUP?

IGA Suryadarma

Divisi Gastroenterologi-Hepatologi
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRACT

The success of chronic hepatitis B therapy using analog nucleosides(tid)s for suppression of the hepatitis B virus is no doubt but it has not touched cccDNA. So, that was needed a breakthrough and a new paradigm in HBe Ag negative chronic hepatitis B therapy, especially for achieve a cure and free from long-term risks such as HCC.

One of the problems faced is the cessation after long-term therapy because that is haunted by the risk of flare and occurrence of acute liver failure or death. But on the other side of the virological rebound is to consist of the recovery of immune control and immune system activation which will lead to clearance of hepatitis B virus. That's way , the finite therapy for HBeAg negative chronic hepatitis B is ones of future strategy option by using both current or new drugs. However, the stop to flare concepts currently must be applied carefully with strict regulation and tight monitoring. The current guidelines still recommend lifelong therapy for HBeAg negative chronic hepatitis B and precisely provide opportunities for finite therapy although more extensive research is still needed.

Keywords: HBeAg negative chronic Hepatitis B, virological rebound, longlife or finite therapy.

Pendahuluan

Secara prinsip Hepatitis B kronik (HBK) dibedakan menjadi HBe Ag positif dan HBe Ag negatif, dan pengobatannya sampai saat ini masih berbasis pada analog nukleosid(tid) (AN) dan interferon. Manfaat dari hasil terapi jangka pendek dan menengah sudah tidak diragukan lagi khususnya untuk supresi HBV DNA namun belum dapat menghilangkan ccc DNA. Sehingga keberhasilan terapi jangka panjangnya masih belum terbukti, dan bahkan banyak riset yang mempublikasikan tentang kejadian karsinoma hepatoselular (HCC) setelah mendapat terapi jangka panjang 5-7 tahun, walaupun telah dinyatakan "Functional Cure" (HBs Ag telah tidak terdeteksi). Sehingga

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

kebanyakan sepakat untuk memberikan terapi AN seumur hidup untuk mendapatkan supresi yang berkepanjangan dari HBV DNA.

Namun terapi jangka panjang yang diberikan seumur hidup akan tidak bisa dipisahkan dengan konsekuensi efek yang ditimbulkan seperti keamanannya, biaya yang besar harus ditanggung, masalah resistensi obat, efek samping yang ditimbulkan seperti nefrotoksik, osteoporosis dan masalah kepatuhan minum obat. Sehingga diperlukan suatu terobosan berupa konsep dan cara pandang yang baru untuk terapi hepatitis B kronik.

Konsep Terapi Analog Nukleosid(Tid) Berjangka Dengan Target Kesembuhan

Konsep ini mengupayakan memberikan terapi NA terbatas pada jangka waktu tertentu. Konsep ini didukung banyak hasil riset yang dilakukan di Kawasan Asia : dengan menggunakan prinsip terapi NA yang kerjanya kuat dan kemungkinan terjadinya resistensi rendah, dimana NA diberikan dalam jangka lama sekitar 3-5 tahun kemudian dihentikan. Ternyata menampilkan hasil riset yang mengejutkan, dimana setelah AN dihentikan terjadi hilangnya HBs Ag bahkan ada yang terjadi serokonversi. Walaupun semua menyatakan bahwa setelah NA dihentikan terjadi flare atau kekambuhan, baik berupa kekambuhan virologi, kekambuhan biokimia atau kekambuhan klinik, sehingga hal ini akan membuat suatu area yang kontraversi.

Konsep Penghentian Terapi Analog Nukleosid(Tide).

Setelah penghentian AN akan terjadi flare karena terjadi aktivasi sistem imun seperti peningkatan virus spesifik- sel T, peningkatan fungsi sel T phenotype, peningkatan aktivitas NK sel, dan peningkatan fungsi sel B. Sehingga hal ini akan menyebabkan terjadinya flare dan HBs Ag kliren bahkan HBs Ag seroconversion. Konsep ini dikenal dengan “stop to flare concepts”. Namun Konsep ini harus diterapkan secara berhati-hati, harus dengan regulasi yang jelas dan dilakukan pengawasan ketat, karena jika tidak akan dapat berkonsekuensi terjadinya penyakit hati dekompensasi, gagal hati akut dan kematian.

Bagaimana “Guidelines” Terkini Tentang Penghentian Terapi

Rekomendasi Asosiasi Hati Asia Pasifik (APASL) :

Merekomendasi untuk menghentikan terapi AN pada HBK HBe Ag negatif, jika

- (i) Setelah terjadi HBs Ag serokonversi

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

- (ii) Setelah terjadi hilangnya HBs Ag dengan catatan telah mendapat terapi konsolidasi sedikitnya 1 tahun
- (iii) Setelah mendapat terapi sedikitnya 2 tahun dan HBV DNA tidak terdeteksi dalam 3 kali pemeriksaan dengan selang waktu 6 bulan

Rekomendasi Asosiasi Hati Eropa (EASL) :

Merekomendasi menghentikan AN pada HBK HBe Ag negatif, jika

- (i) Setelah terjadi hilangnya HBs Ag (pada pasien non sirosis hati)
- (ii) Setelah setidaknya 3 tahun mengalami supresi virologi (pada pasien tanpa sirosis hati dan harus dilakukan pemantauan yang layak)

Rekomendasi Asosiasi Hati Amerika (AASLD) :

Masih merekomendasi untuk terapi AN seumur hidup (*lifelong*)

Ringkasan

Sampai saat ini terapi AN seumur hidup masih disepakati. Sedangkan penghentian terapi Analog nukleosid(tid) merupakan suatu strategi yang harus dilakukan secara individual, penuh kehati-hatian dan dilakukan pemantauan yang terukur karena masih memerlukan riset yang lebih luas dan terancang dengan baik untuk mendapatkan “functional cure”

Daftar Pustaka

1. Bommel FV, Berg T. Stopping long-term treatment with nucleos(t)ide analogues is a favourable option for selected patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B . Liver International 2018; 38 (Suppl. 1):90–96.
2. Pellicelli A, Barbarini G. Long term NUC treatment in hepatitis B virus HBeAg negative genotype D patients and risk for hepatocellular carcinoma: Evidence from the CLEO cohort study. Annal of Hepatology 2014;13:367-385

PERANAN GINJAL PADA HOMEOSTASIS GLUKOSA

I Gde Raka Widiana*, Ida Bagus Nyoman Mahendara**

*Divisi Ginjal-Hipertensi RSUP Sanglah/FK-Universitas Udayana Denpasar

**SMF Penyakit Dalam RSUD Badung

Pendahuluan

Defek patofisiologi utama pada diabetes melitus tipe-2 (DM tipe-2) adalah resistensi insulin di hati dan otot serta kegagalan sel- β pankreas. Resistensi insulin di hati ditandai dengan overproduksi glukosa basal walaupun terjadi hiperinsulinemia puasa serta gangguan supresi produksi glukosa hati sebagai respon terhadap insulin post prandial. Sedangkan Resistensi insulin di otot ditandai dengan gangguan ambilan glukosa setelah makan karbohidrat yang mengakibatkan hiperglikemia postprandial. Selamase sel- β pankreas mampu meningkatkan sekresi insulin untuk mengimbangi resistensi insulin, kadar glukosa darah akan dipertahankan normal. Akan tetapi, semakin lama sel- β pankreas mulai gagal mensekresi insulin yang awalnya ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah postprandial dan selanjutnya meningkatnya kadar glukosa darah puasa, mengakibatkan permulaan DM tipe-2. Secara kolektif, resistensi insulin di hati dan otot serta kegagalan sel- β pankreas diistilahkan sebagai “*triumvirate*”.¹ Disamping hati, otot dan sel- β pankreas (“*triumvirate*”), terdapat organ lain yang berperan penting terjadinya intoleransi glukosa pada DM tipe-2. Organ tersebut antara lain: sel lemak (melalui percepatan lipolisis), saluran pencernaan (melalui defisiensi/resistensi incretin), sel- α pankreas (melalui hiperglukagonemia), ginjal (melalui peningkatan reabsorpsi glukosa), dan otak (melalui resistensi insulin). Secara kolektif, kedelapan organ yang berperan pada pathogenesis DM tipe-2 tergabung dalam “*ominous octet*”.¹

Pergeseran paradigma patogenesis DM tipe-2 dari “*triumvirate*” ke “*ominous octet*” memberikan implikasi terhadap penanganan DM tipe-2, yakni: 1). Pengobatan yang efektif memerlukan kombinasi obat multipel untuk mengatasi defek patofisiologi yang multipel, 2). Pengobatan haruslah berdasarkan abnormalitas patogenesis yang telah diketahui, tidak semata-mata untuk penurunan HbA1c, 3). Pengobatan harusnya dimulai lebih awal pada perjalanan alamiah DM tipe-2 untuk mencegah kegagalan progresif sel- β pankreas.¹

Hal yang menarik adalah perhatian difokuskan pada ginjal, tidak hanya sebagai organ yang terkena komplikasi kronis DM tipe-2, tetapi juga memegang

peranan penting dalam homeostasis glukosa darah, merupakan target potensial pengobatan hiperglikemia pada DM tipe-2. Melalui inhibisi terhadap reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal ginjal diharapkan menjadi pilihan pengobatan yang baru pada DM tipe-2 mulai dari awal diagnosis sampai perjalanan penyakit tingkat lanjut.²

Peranan Ginjal dalam Homeostasis Glukosa

Homeostasis glukosa pada tubuh manusia ditandai dengan interaksi yang sangat kompleks dan terintegrasi antara pankreas, hati, otot, adipose dan sistem neuroendokrin. Peranan ginjal dalam homeostasis glukosa darah sampai beberapa tahun belakangan ini masih terabaikan, walaupun keterlibatan ginjal dalam homeostasis glukosa darah pertamakali diuraikan pada tahun 1930-an.³ Telah banyak bukti ilmiah ditunjukkan dalam beberapa tahun terakhir, tetapi peranan ginjal masih terabaikan sebagai organ yang berperan penting dalam metabolisme glukosa.⁴ Ginjal memiliki 3 fungsi utama dalam mengatur keseimbangan glukosa: 1) produksi glukosa melalui metabolisme glukoneogenesis. Peristiwa ini terutama terjadi pada korteks renalis dan menyumbang sekitar 20% dari glukosa total tubuh. Glukosa ini dilepaskan saat kondisi puasa; 2) utilisasi glukosa yang dipakai untuk kebutuhan energi pada medula renalis, dan 3) filtrasi dan reabsorpsi glukosa.^{3,4,5,6}

Glukosa darah yang mengalir dalam arteri renalis akan difiltrasi oleh glomerulus. Tubulus ginjal akan mereabsorpsi gula dalam filtrat glomerulus. Namun, kemampuan maksimal fungsi reabsorpsi ini sekitar 180 mg/dl filtrat dan bila melebihi nilai ambang ekskresi ini maka akan terjadi glukosuria.^{5,6} Glukosa, setelah berpindah kedalam sel mengalami fosforilasi menjadi glukosa-6-posfat oleh enzim glukokinase atau heksokinase. Dalam bentuk glukosa-6-posfat, sel-sel tubuh dapat menahan glukosa oleh karena membran sel impermeabel terhadap glukosa-6-posfat. Hanya sel-sel yang mengandung enzim glukosa-6-posfatase, yang berperan dalam hidrolisis glukosa-6-posfat menjadi glukosa, yang dapat melepaskan glukosa kedalam sirkulasi.³ Dalam tubuh manusia, hanya hati dan ginjal yang mengandung enzim glukosa-6-posfatase dalam jumlah yang bermakna, oleh karenanya hanya hati dan ginjal yang mampu melaksanakan glukoneogenesis.^{3,4} Dalam homeostasis glukosa, ginjal berfungsi sebagai 2 (dua) organ yang berbeda: masing-masing bagian tersebut adalah medula ginjal dan kortek ginjal. Perbedaan ini berkaitan dengan distribusi berbagai enzim dibagian ginjal tersebut. Medula ginjal memiliki enzim-enzim yang berperan dalam fosforilasi glukosa, glikolisis dan sintesis glikogen, tetapi kurang mengandung enzim glukosa-6-posfatase dan enzim-enzim

glukoneogenesis. Akibatnya, medula ginjal memenuhi kebutuhan energi melalui glikolisis, menghasilkan laktat dan mensintesis glikogen untuk kebutuhan intraseluler. Dengan kurangnya kandungan enzim glukosa-6-posfatase, medula ginjal tidak mempunyai kemampuan melepaskan glukosa kedalam sirkulasi. Sebaliknya, kortek ginjal memiliki enzim glukoneogenik, mensintesis glukosa-6-posfat dari substrat non karbohidrat antara lain: laktat (55%), gliserol (17%), glutamin (13%), alanin (4%), dan lain-lain (11%) serta mampu melepaskan glukosa kedalam sirkulasi melalui enzim glukosa-6-posfatase.³

Pelepasan glukosa kedalam sirkulasi melalui glukoneogenesis pada ginjal dapat dilihat melalui 2(dua) keadaan waktu: keadaan puasa (*post-absorptive state*) dan keadaan setelah makan (*postprandial state*). Setelah puasa dalam waktu satu malam (kurang lebih 12 jam) atau *post-absorptive state* glukosa dilepaskan kedalam sirkulasi dengan kecepatan kurang lebih 10 $\mu\text{mol/kg}/\text{menit}$. Sekitar 75-80% berasal dari hati (melalui proses glikogenolisis 45-50% dan melalui proses glukoneogenesis 25-30%), sedangkan sisanya 20-25% berasal dari ginjal (seluruhnya melalui proses glukoneogenesis). Ginjal tidak mampu melepaskan glukosa melalui glikogenolisis oleh karena sangat sedikit mengandung glikogen dan sel-sel ginjal yang mampu mensintesis glikogen kekurangan enzim glukosa-6-posfatase dan oleh karenanya tidak mampu melepaskan glukosa.^{3,4} Sedangkan pada keadaan setelah makan (*postprandial state*), kadar glukosa darah dipengaruhi oleh kadar insulin dan glukagon. Setelah memakan karbohidrat, kadar puncak glukosa darah terjadi dalam 60-90 menit dan perlahan-lahan kembali ke kadar *post-absorptive state* setelah 3-4 jam. Profil ini tercermin dari meningkatnya insulin plasma empat kali lipat dan resiprokal dengan menurunnya kadar glukagon plasmasekitar 50%. Meyer dkk. (2002) menunjukkan bahwa, setelah mencerna makanan, pelepasan glukosa endogen secara keseluruhan menurun sebanyak 60%, dengan glikogenolisis hati praktis terhenti dalam periode 4-6 jam. Pada periode ini terjadi pengisian kembali simpanan glikogen hati. Lagipula, penekanan pelepasan glukosa endogen membatasi hiperglikemi postprandial. Glukoneogenesis hati juga menurun sekitar 82% dan molekul glukosa yang dihasilkan melalui jalur ini umumnya tidak dilepaskan kedalam sirkulasi, tetapi sebagian besar untuk pembentukan glikogen hati. Yang mungkin mengejutkan, glukoneogenesis ginjal untuk sementara waktu meningkat kurang-lebih dua kali dan terhitung sebanyak 60% dari pelepasan glukosa endogen dalam periode postprandial. Perbedaan regulasi dan perubahan resiprokal dalam pelepasan glukosa hati dan ginjal melahirkan konsep resiprositas glukosa hepato-renal ("*hepato-renal glucose reciprocity*"). Konsep ini melahirkan pemahaman

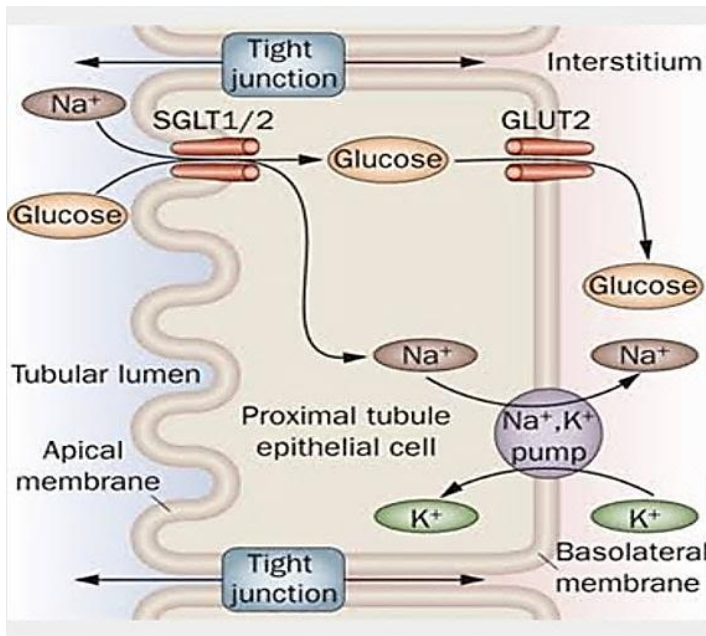
dimana, penurunan secara fisiologis dan patologis pelepasan glukosa oleh ginjal atau hati berhubungan dengan peningkatan melalui mekanisme kompensasi pelepasan glukosa oleh hati atau ginjal untuk mencegah hipoglikemi atau untuk optimalisasi homeostasis.⁴

Pada *post-absorptive state*, ginjal memanfaatkan sekitar 10% dari keseluruhan pemakaian glukosa tubuh. Pada *postprandial state*, setelah mencerna makanan terjadi peningkatan sepenuhnya pemakaian glukosa. Glukosa yang dicerna dikonversi kedalam bentuk glikogen hati sekitar 45%, dimanfaatkan oleh otot skelet sekitar 30% dan kemudian dikonversi menjadi glikogen, dimanfaatkan oleh jaringan otak sekitar 15%, dimanfaatkan oleh jaringan lemak sekitar 5%, dan sekitar 10% dimanfaatkan oleh ginjal. Metabolisme glukosa berbeda pada masing-masing bagian di ginjal. Di medula ginjal, oleh karena tekanan oksigen dan kadar enzim oksidatif yang rendah, bagian ginjal ini memakai glukosa secara obligat untuk kebutuhan energi dan berlangsung secara anaerob (proses glikolisis anaerob). Konsekuensinya, laktat merupakan produk akhir metabolisme utama pemanfaatan glukosa di medula ginjal, bukannya karbondioksida (CO₂) dan air (H₂O). Sebaliknya, di kortek ginjal mempunyai kapasitas fosforilasi glukosa yang sedikit tetapi dengan kadar enzim oksidatif tinggi. Konsekuensinya, bagian kortek ginjal tidak memanfaatkan glukosa yang banyak, melainkan melalui oksidasi *free fatty acids (FFAs)* sebagai sumber energi utama. Sedangkan kebutuhan energi utama dalam proses metabolisme di ginjal adalah melalui reabsorpsi glukosa dari filtrat glomerular di tubulus proksimal ginjal.⁴

Selain pelepasan glukosa di kortek ginjal melalui glukoneogenesis serta ambilan glukosa dan glikolisis di medula ginjal untuk mencukupi kebutuhan energi ginjal, peranan reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal sangat penting untuk homeostasis glukosa ginjal.^{3,8} Pada individu yang sehat dengan laju filtrasi glomerulus (LFG) 125 mL/menit, sekitar 180 L plasma difiltrasi melalui ginjal setiap hari. Jika rata-rata konsentrasi glukosa plasma 100 mg/dL, diperkirakan kurang lebih 180 gram glukosa difiltrasi setiap hari kedalam tubulus proksimal.⁸ Pada prinsipnya, tidak ada glukosa yang difiltrasi secara normal diekskresikan lewat urine, oleh karena tubulus mempunyai kemampuan untuk mereabsorpsi lebih dari 180 gram glukosa setiap hari.^{3,4} Mekanisme yang memungkinkan reabsorpsi glukosa tersebut difasilitasi oleh: transport aktif (*Sodium-dependent GLucose co-Transporters/SGLTs*) dan transport pasif (*facilitative GLUcose TTransporters/GLUTs*). *SGLTs* berlokasi pada membran apikal (*brush-border*) sel tubulus ginjal. Energi untuk transport glukosa melawan

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

gradien elektrokimia lumen tubulus menuju kearah sel tubulus berasal dari difusi ion sodium. Konsentrasi sodium intraseluler yang rendah dan potensial listrik intraseluler negatif memungkinkan difusi ion sodium melawan gradien elektrokimia yang dibangkitkan oleh Na^+/K^+ -ATPase berlokasi di membran basolateral. Setelah memasuki sel tubulus, glukosa keluar melewati membran basolateral melalui *facilitated diffusion* (GLUTs).^{3,8} Mekanisme seluler SGLTs dalam reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal ginjal terlihat pada gambar-1.⁸



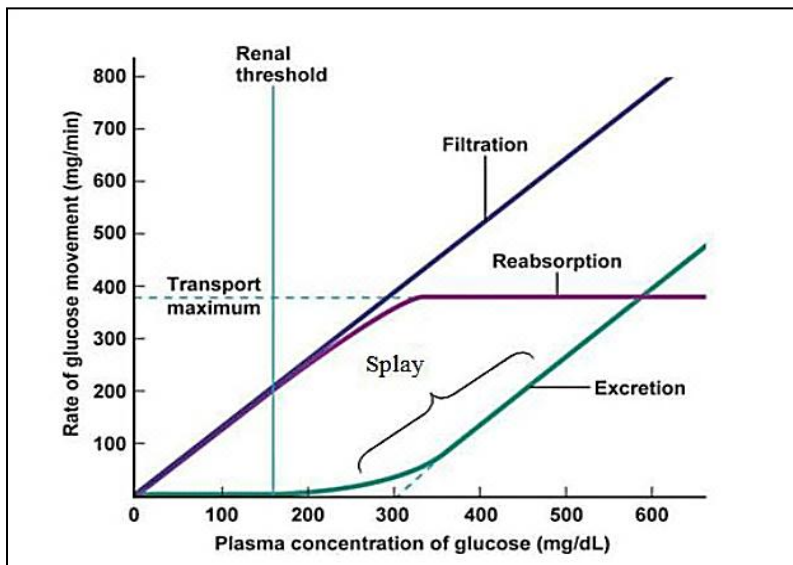
Gambar-1. Mekanisme seluler SGLTs dalam reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal ginjal.⁸

Banyaknya glukosa yang difitrasi glomerulus disebut *filtered load*, merupakan hasil perkalian konsentrasi glukosa plasma dan laju filtrasi glomerulus ($\text{plasma [glukosa]} \times \text{LFG}$). Sebagai contoh, bila LFG adalah 125ml/menit (rata-rata pada orang dewasa) dan kadar glukosa plasma adalah 1 mg/mL, maka *filtered load* glukosa adalah 125 mg/menit. Terdapat hubungan linier antara *filtered load* glukosa dengan konsentrasi glukosa plasma. Laju reabsorpsi tubulus proksimal linier dengan *filtered load* glukosa sampai dengan

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

tercapainya rentangan glikemik normal.⁹Terjadi peningkatan reabsorpsi glukosa di tubulus proksimal ginjal seiring dengan peningkatan kadar glukosa plasma sampai transport maksimum glukosa (T_{max}) tercapai. T_{max} tercapai pada *filtered load* glukosa 260-350 mg/menit. Ambang batas ginjal terhadap glukosa (*renal threshold*) adalah konsentrasi glukosa plasma yang melebihi batas dimana kapasitas transport glukosa menjadi jenuh. Pada kondisi tersebut kelebihan glukosa tidak mampu direabsorpsi, yang mengakibatkan terjadinya ekskresi glukosa urine (glukosuria). Keadaan ini terjadi ketika konsentrasi glukosa plasma mencapai kurang lebih 180-200 mg/dL (gambar-2).^{8,10}

Bila kadar gula darah meningkat, maka jumlah glukosa yang difiltrasi akan meningkat, dan kadar glukosa filtrat glomerulus akan meningkat pula dan diikuti peningkatan reabsorpsi tubulus sampai batas maksimal. Saat nilai ambang maksimum ini dicapai, tubuh akan mulai mengekskresi glukosa melalui urin. Pada pasien DM T2, batas maksimum (T_{max}) ini sedikit meningkat karena terjadi upregulasi SGLT2, sehingga kurva ekskresi glukosa ginjal bergeser ke kanan. Inhibisi SGLT2 akan mengubah kurva titrasi reabsorpsi glukosa ginjal dan akan menurunkan kapasitas reabsorpsi maksimum dari tubulus proksimalis. Kondisi ini akan menggeser kurva ke kiri dengan demikian ambang dimana terjadi glukosuria akan bergeser ke arah kisaran hipoglikemia.^{11,12,13}



Gambar-2. Kurve reabsorpsi dan ekskresi glukosa di tubulus proksimal ginjal.¹⁰

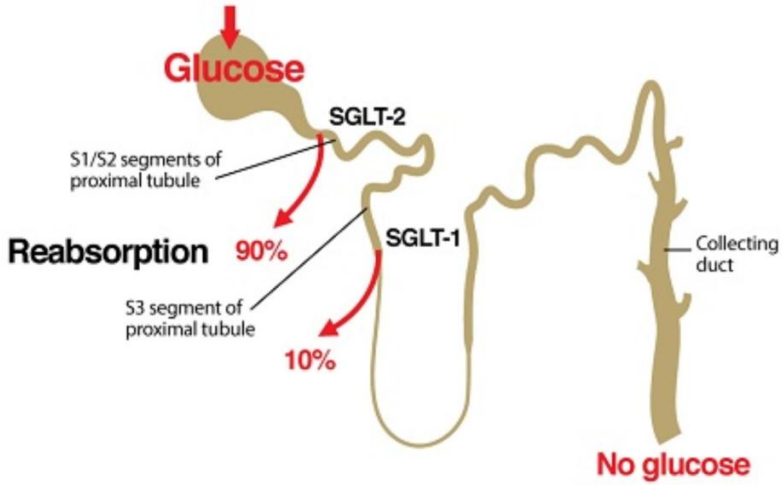
Pada kondisi hiperglikemi kronik (diabetes melitus), aktivitas SGLT2 mengalami upregulasi dan reabsorpsi glukosa dan natrium yang dimediasi oleh SGLT2 akan meningkat. Hal ini menyebabkan gangguan mekanisme tubulo-glomerular *feedback*, dimana natrium yang mencapai makula densa akan menurun dan akibatnya tonus arteriola aferen menurun. Hal ini akan meningkatkan perfusi ginjal meningkatkan tekanan glomeruler dan laju filtrasi glomerulus. Mutasi gen SGLT2 menyebabkan glukosuria renal familial. Pada kondisi ini individu tersebut mengekskresi glukosa lebih dari 120 g/hari dimana kadar glukosa darah normal. Kadar glukosa normal ini dapat dihasilkan oleh produksi glukosa hepatik untuk mengkompensasi ekskresi renal yang meningkat. Selain itu kadar dan komposisi elektrolit plasma juga normal dan fungsi ginjal dan kandung kemih normal. Individu ini tidak mengalami peningkatan risiko diabetes melitus atau infeksi saluran kemih.^{11,12,13}

Peranan SGLTs dalam Transport Glukosa di Ginjal

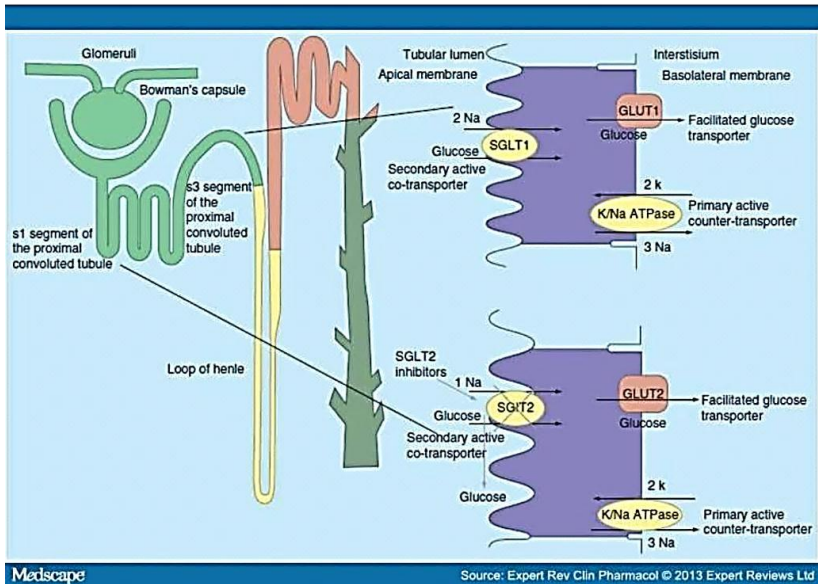
Transporter yang terlibat dalam mekanisme reabsorpsi glukosa tubulus ginjal terbagi kedalam 2 (dua) famili utama: SGLTs (*secondary active Sodium-dependent GLucose co-Transporters*) dan GLUTs (*facilitated diffusion GLUucose Transporters*).^{3,14,15} SGLTs merupakan suatu protein yang terikat pada membran sel. Terdapat 6 (enam) famili reseptor SGLTs yang menyandi gen SLC5A, yang terdistribusi diberbagai organ tubuh.¹⁰ Walaupun telah diidentifikasi 6 gen SGLTs yang berbeda pada manusia, hanya SGLT1(SLC5A1) dan SGLT2 (SLC5A2) yang telah diketahui fungsinya dengan jelas.⁷ Molekul ini merupakan famili transporter glukosa transmembran yang dapat membawa glukosa secara transport aktif melawan gradien konsentrasi glukosa transmembran menggunakan gradien konsentrasi natrium. Molekul ini bermuatan negatif dalam kondisi tanpa ikatan dengan glukosa dan memiliki afinitas yang rendah terhadap glukosa eksternal sebelum mengikat natrium. Namun setelah berikatan dengan natrium dan gula eksternal, maka ia akan mengalami perubahan konformasional untuk mempresentasikan tempat ikatan sodium dan gula kepada sitoplasm dimana ligan akan dilepaskan. Ko-transporter Na/gula *voltage dependent* dapat juga muncul dari elektrodifusi natrium di dalam dan di luar tempat ikatan membran sel. Dari dua jenis SGLT: 1) SGLT1 yang memainkan peranan utama dalam ambilan glukosa dan galaktosa dalam usus dan bertanggung jawab terhadap 10% reabsorpsi glukosa di ginjal, 2) SGLT2 yang secara sempurna diekspresikan pada brush-border membrane dari sel tubulus ginjal proksimal pada segmen S1 dan S2.

SGLT2 ini bertanggungjawab terhadap hampir 90% dari reabsorpsi glukosa ginjal^{11,12,13}

Didalam sel tubulus proksimal ginjal segmen S1 dan S3, pompa Na^+/K^+ -ATPase merupakan ko-transporter aktif primer dan untuk setiap 3 (tiga) ion Na^+ yang dikeluarkan ke interstisium, memasukkan 2 (dua) ion K^+ . Kebutuhan energi untuk transport ini dipenuhi oleh transformasi ATP-ADP. Fungsi pompa Na^+/K^+ ATPase memungkinkan terjadinya perbedaan gradient konsentrasi ion Na^+ yang diperlukan untuk bekerjanya ko-transporter SGLTs aktif sekunder yang berfungsi memasukkan baik ion Na^+ maupun glukosa dari lumen tubulus kedalam sel tubulus ginjal. Glukosa berpindah melawan gradien elektrokimia mengikuti transport ion Na^+ selama terjadi perbedaan gradient konsentrasi ion Na^+ intrasel tubulus ginjal.³ Kurang lebih 90% glukosa direabsorpsi oleh SGLT2, suatu glukosa transporter yang mempunyai kapasitas tinggi dan afinitas rendah ($K_m \sim 10 \text{ mmol/l}$; $V_{max} \sim 10 \text{ nm/menit/mg}$). SGLT2 berlokasi pada permukaan luminal sel epitel tubulus proksimal segmen S1 dan S2. Transport glukosa dan ion Na^+ oleh SGLT2 terjadi dengan rasio 1:1 (stoikiometri 1:1). Sedangkan 10% glukosa direabsorpsi oleh SGLT1, suatu glukosa atau galaktosa transporter yang mempunyai afinitas tinggi dan kapasitas rendah ($K_m \sim 0,2 \text{ mmol/l}$; $V_{max} \sim 10 \text{ nm/menit/mg}$). SGLT1 berlokasi pada permukaan luminal sel epitel tubulus proksimal segmen S3. Transport ion Na^+ dan glukosa oleh SGLT1 terjadi dengan rasio 2:1 (stoikiometri 2:1).^{3,4,16,17} Selanjutnya, glukosa intraseluler berpindah ke interstisium melalui kerja transporter glukosa pasif GLUTs. GLUTs merupakan famili protein transporter pada manusia yang terdiri dari 14 anggota terbagi dalam 3 subfamili, masing-masing dengan spesifisitas substrat, sifat kinetik dan profil ekspresi jaringan yang berbeda.^{3,12} GLUT1 dan GLUT2 berlokasi di membran basolateral sel epitel tubulus proksimal. Masing-masing GLUT2 berlokasi di tubulus proksimal segmen S1 dan S2, sedangkan GLUT1 di tubulus proksimal segmen S3.^{3,4,7} Suatu model untuk transport ion Na^+ dan glukosa di ginjal terlihat pada gambar-3.³



Gambar 3. Reabsorpsi glukosa di ginjal^{11,12,13}



Gambar 4. Model transport ion Na^+ dan glukosa di tubulus kontortus proksimal ginjal.³

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Sedangkan karakteristik antara SGLT1 dan SGLT2 dapat dilihat pada tabel 1.^{7,10}

Tabel 1. Karakteristik antara SGLT1 dan SGLT2.^{7,10}

	SGLT1	SGLT2
Lokasi di ginjal	Segmen S3 dari tubulus proksimal	Segmen S1 dari Tubulus proksimal
Menyandi gen	SCL5A1	SCL5A2
Substrat	Glukosa atau galaktosa	Glukosa
Lokasi diluar ginjal	Usus, jantung, sel darah merah	Otak, hati
Afinitas terhadap glukosa	Tinggi	Rendah
Kapasitas angkut glukosa	Rendah	Tinggi
Prosentase absorpsi glukosa di ginjal	10%	90%
Peranan	Absorpsi glukosa di usus Reabsorpsi glukosa di ginjal	Reabsorpsi glukosa di ginjal
Sindrom klinis akibat mutasi	Diare	Glukosuria

Peranan SGLT2 dalam Patogenesis Nefropati Diabetik

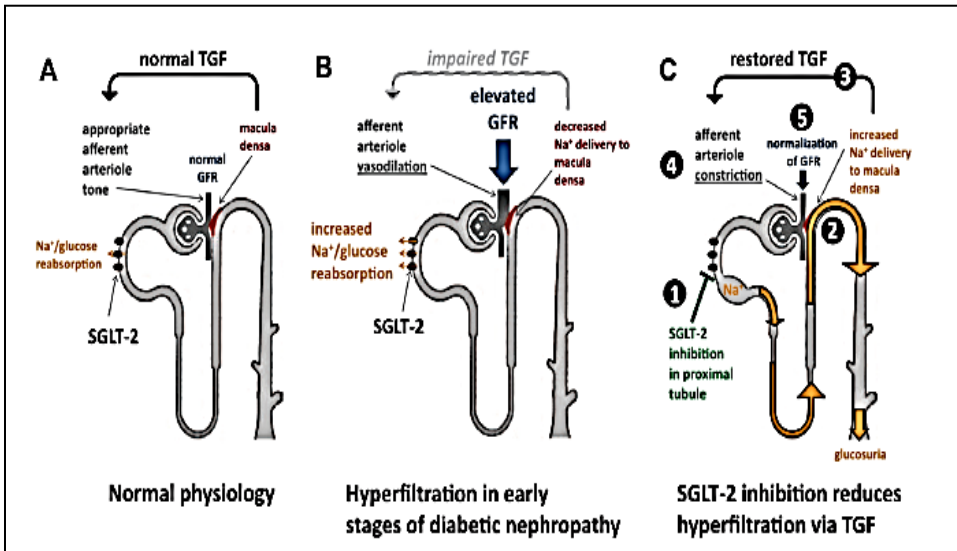
Semakin banyak bukti-bukti ilmiah yang menunjukkan bahwa sel epitel tubulus proksimal ginjal (*renal Proximal Tubular Epithelial Cells/PTECs*) memegang peranan penting dalam patogenesis nefropati diabetik. *PTECs* berperan sebagai efektor pro-inflamasi dan juga efektor pro-fibrotik. Protein urine,

terutama albumin, transferin dan immunoglobulin-G menstimulasi PTECs untuk sintesis berbagai molekul inflamasi dan kemokine. Kaskade signaling pro-inflamasi PTECs dimulai dengan superinduksi interleukin (IL)-8 tubular yang terlibat suatu rangkaian uptake protein perantara reseptor, diikuti oleh aktivasi *protein kinase C (PKC)*, pembentukan *reactive oxygen species (ROS)*, signaling *nuclear factor kappa B (NF-kB)* dan akhirnya transkripsi kemokine. Disamping aktivasi *NF-kB*, signal jalur transduksi lain yang ikut terlibat diantaranya *extracellular signal-regulated kinase (ERK 1/2)*, *p38 mitogen-activated protein kinases* dan *signal transducer and activator of transcription (STAT)*. Selain proses inflamasi, fibrosis interstisial merupakan tanda khas lainnya dari nefropati diabetik yang progresif. Rekrutmen makrofag lokal meregulasi akumulasi matriks melalui pelepasan *growth factors*, khususnya *transforming growth factor (TGF)- β* , yang merupakan sitokin poten fibrogenesis ginjal dan stimulasi *epithelial-myofibroblast transdifferentiation (EMT)* dari PTECs. Secara kolektif, patomekanisme diatas memperlihatkan kaitan proteinuria-inflamasi interstisial-fibrosis, dan juga menunjukkan bahwa proteinuria tidak semata-mata merupakan petanda jejas glomerular, tetapi juga agen tubulotoksik langsung.¹⁹

Hiperglikemi merupakan determinan yang sangat penting terhadap fungsi hemodinamik dan hiperfiltrasi ginjal pada DM melalui aktivasi neurohormon intrarenal, diantaranya sistem renin angiotensin aldosteron (*Renin Angiotensin Aldosterone System/RAAS*) yang dikenal dengan hipotesis neurohormonal ("*neurohormonal hypothesis*" for hyperfiltration) melalui efek umpan-balik tubuloglomerular ("*tubular hypothesis*" for hyperfiltration). Pada hipotesis neurohormonal, dijelaskan bahwa hiperglikemia persisten memegang peranan utama dalam proses hiperfiltrasi melalui peningkatan renin serta ekspresi dan aktivitas gen angiotensinogen, yang berakibat pada vasokonstriksi eferen ginjal. Pada akhirnya keadaan tersebut mengakibatkan peningkatan tekanan intraglomerular, hiperfiltrasi glomerular dan jejas glomerular progresif. Akan tetapi didalam praktis klinis, penghambatan terhadap aktivitas RAAS (*RAAS inhibition*) dengan menggunakan *ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)* inhibitor, hanya menurunkan tetapi tidak menormalkan hiperfiltrasi glomerular pada pasien DM tipe-1. Berdasarkan atas kegagalan penghambatan aktivitas RAAS untuk mengurangi sepenuhnya hiperfiltrasi ginjal atau menghambat perkembangan nefropati diabetik pada pasien DM, maka dipandang perlu untuk memblok mekanisme patogenik alternatif terkait patogenesis nefropati diabetik, termasuk faktor tubular ginjal.¹⁸

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Berdasarkan hipotesis peranan tubular terhadap hiperfiltrasi (*"tubular hypothesis" for hyperfiltration*), mekanisme umpan-balik tubuloglomerular berkontribusi terhadap patogenesis awal nefropati diabetik melalui efek fungsi hemodinamik ginjal. Hipotesis tubular berdasarkan pada observasi, bahwa hiperglikemi pada DM meningkatkan hantaran glukosa tubulus proksimal, memperbesar reabsorpsi glukosa tubulus proksimal yang bersamaan dengan transport ion Na^+ oleh SGLT2. Lebih lanjut, DM berkaitan dengan peningkatan ekspresi dan aktivitas mRNA SGLT2. Akibatnya, terjadi penurunan hantaran ion Na^+ distal ke makula densa, yang diartikan sebagai sinyal penurunan volume sirkulasi efektif oleh aparatus juxtaglomerular, makaberakibat pada vasodilatasi aferen ginjal, peningkatan tekanan intraglomerular dan hiperfiltrasi ginjal (gambar-4). Tekanan intraglomerular yang tinggi berkaitan dengan inisiasi dan progresi nefropati diabetik.^{18,19} Walaupun data eksperimental dan pengamatan pada pasien DM tipe-1 menunjukkan bahwa penghambatan SGLT2 akan menurunkan hiperfiltrasi, tetapi efek penggunaan SGLT2 inhibitor terhadap risiko gangguan ginjal dimasa datang masih belum diketahui. Selanjutnya penting untuk dipastikan apakah penghambatan SGLT2 dengan atau tanpa penghambatan RAAS memberikan efek aditif, protektif terhadap hemodinamik ginjal yang selama ini hanya ditunjukkan pada binatang coba.¹⁸



Gambar-4. Umpan-balik tubuloglomerular pada fisiologi normal (A), pada DM tidak terkontrol yang berakibat hiperfiltrasi (B), dan pada DM dengan penggunaan SGLT2 inhibitor (C).¹⁸

Mekanisme regulator SGLT2 di sel tubulus proksimal berperan penting dalam patogenesis nefropati diabetik. Tubulus proksimal ginjal tidak hanya berfungsi dalam reabsorpsi filtrat glukosa, tetapi diyakini berperan dalam glukotoksitas yang berkaitan dengan nefropati diabetik.¹⁵ Sel tubulus proksimal secara patologis terlibat pada perkembangan awal nefropati diabetik. Sebagai respon terhadap hiperglikemia, sel tubulus proksimal mengalami proses patologi fase hiperplastik awal yang diikuti oleh fase hipertrofi berkelanjutan. Efek perkembangan patologis tersebut disebabkan oleh perubahan kadar dalam sirkulasi dan pengaruh parakrin berbagai *growth factors* seperti *transforming growth factor-β1* (*TGF-β1*), angiotensin II (ANG II) dan *epidermal growth factor* (*EGF*).¹⁵ Hiperglikemi mengakibatkan terbentuknya *advanced glycosylation end products* (AGEs) dalam kadar yang tinggi pada DM. Metabolit glukosa ini menstimulasi sel intrinsik glomerular untuk memproduksi *TGF-β1*, yang berkontribusi terhadap sklerosis glomerular dan kerusakan tubulointerstisial melalui produksi matriks ekstraseluler abnormal.^{20,21} SGLT2 merupakan faktor dari mekanisme berbagai substrat seperti: hiperglikemia, ANG II dan EGF dalam patogenesis nefropati diabetik.²²

Beberapa penelitian melaporkan hasil yang berbeda mengenai efek hiperglikemia atau kondisi diabetes terhadap transport glukosa yang diperantarai SGLTs. Pada suatu percobaan *in vitro* dilaporkan bahwa kadar glukosa darah yang tinggi menurunkan (*downregulate*) ekspresi GLUT. Sedangkan pada penelitian dengan binatang-coba, dilaporkan terjadi penurunan aktivitas SGLTs di vesikel membran *brush-border* pada kondisi diabetes, yang menunjukkan bahwa terjadi perubahan instrinsik pada transporter membran plasma. Dari laporan penelitian tersebut diyakini bahwa, strategi yang bertujuan untuk mencegah over-ekspresi transporter glukosa akan dapat memperbaiki atau mencegah progresifitas nefropati diabetik.¹⁵

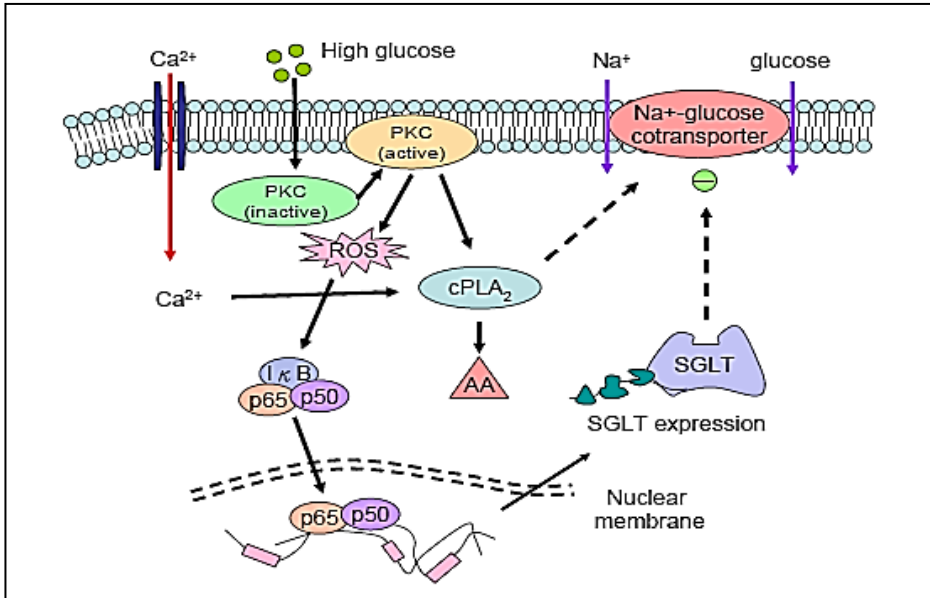
Hiperglikemi menyebabkan aktivasi *protein kinase C* (PKC) pada membran tubulus proksimal. PKC menginduksi terbentuknya *reactive oxygen species* (ROS). ROS selanjutnya mengaktifkan *nuclear transcription factor Kappa-B* (NF-κB), yang menginduksi ekspresi gen SGLT.^{15,19,23} Pada kondisi hiperglikemi, aktivitas ikatan DNA - NF-κB meningkat 5(lima) kali lipat dibandingkan kondisi normal di sel tubulus proksimal.¹⁵ Aktivasi gen SGLT2 akan menghambat aktivitas SGLT2 sehingga menurunkan reabsorpsi glukosa, yang selanjutnya juga menurunkan eksresi glukosa urine. PKC juga berperan pada aktivasi *calcium cytosolic phospholipase protease A2* (cPLA2), yang akan turut menghambat aktivitas SGLT2.^{15,21} Jadi, pada kadar glukosa tinggi akan terjadi inhibisi aktivitas SGLT2 melalui peningkatan pelepasan *arachidonic acid* (AA),

yang diregulasi oleh PKC-*oxydative stress* (gambar-5). Dengan demikian, peran PKC menginduksi aktivasi cPLA2 memberikan informasi mekanisme yang baru dari implikasi langsung hiperglikemi terhadap inhibisi reabsorpsi glukosa di sel tubulus proksimal ginjal. Penanganan glukosa yang abnormal di tubulus proksimal memegang peranan penting dalam perkembangan nefropati diabetik, walaupun sel tubulus proksimal ginjal bukanlah target utama kerusakan ginjal akibat diabetes.¹⁵

Aktivitas sistem SGLT2 pada tubulus proksimal ginjal dipengaruhi oleh kondisi stress oksidatif. Konsekuensi dari kadar glukosa intraselular yang berlebihan adalah peningkatan laju fosforilasi oksidatif. Konsekuensi lainnya adalah peningkatan metabolisme glukosa menjadi sorbitol oleh *aldose reductase*. Sebagai tambahan, hiperglikemi berakibat pada aktivasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase*, dan juga produksi *superoxide anion dan hydrogen peroxide (H₂O₂)*. Terbentuknya ROS oleh karena hiperglikemi menyebabkan penghambatan aktivitas transporter pada membrane apikal tubulus proksimal. Suatu penelitian sebelumnya melaporkan bahwa, penghambatan aktivitas SGLT2 tergantung pada terbentuknya AGEs, metabolisme mitokondria, dan penurunan *NADPH-oxidase*. Perubahan yang diinduksi oleh oksidan pada fungsi SGLT2 terjadi pada tingkat membran melalui oksidasi residu asam-amino SGLT2 atau perubahan lingkungan lipid membran plasma akibat meningkatnya kadar lipid peroksida. Dengan demikian, hiperglikemi menginduksi stress oksidatif, menghambat aktivitas SGLT2 pada tubulus proksimal ginjal.¹⁵

Sel tubulus proksimal ginjal mensintesis dan mensekresikan ANG II pada lumen tubulus, kadar ANG II luminal 100-1000 kali lebih tinggi dibandingkan dalam plasma. Pada nefropati diabetik, konsentrasi ANG II di ginjal secara abnormal tinggi. ANG II merupakan efektor dominan dari sistem renin-angiotensin dan memegang peranan penting pada fisiologi regulasi tekanan darah dan sekresi aldosteron. Aktivasi sistem renin-angiotensin yang berkepanjangan juga berimplikasi pada perkembangan glomerulosklerosis dan penyakit ginjal kronis. ANG II mengakibatkan cedera ginjal melalui perubahan hemodinamik serta dengan menstimulasi pertumbuhan deposisi matriks.¹⁵ Disamping glukosa, ANG II juga berpengaruh pada SGLT2. Setelah berikatan dengan reseptor angiotensin-1 (AT1-R), ANG II mengaktifasi PKC melalui kerja *tyrosine kinase* dan juga kerja *mitogen-activated protein kinase (MAPK)*, yang mana protein P44 dan P42 akan meningkatkan kerja cPLA2. MAPK P44/P42 dan cPLA2 semuanya menghambat kerja SGLT2. Disamping itu, cPLA2 mengaktifasi prostaglandin E2 dan *epoxy-eicosatrienoic acids (EET)*

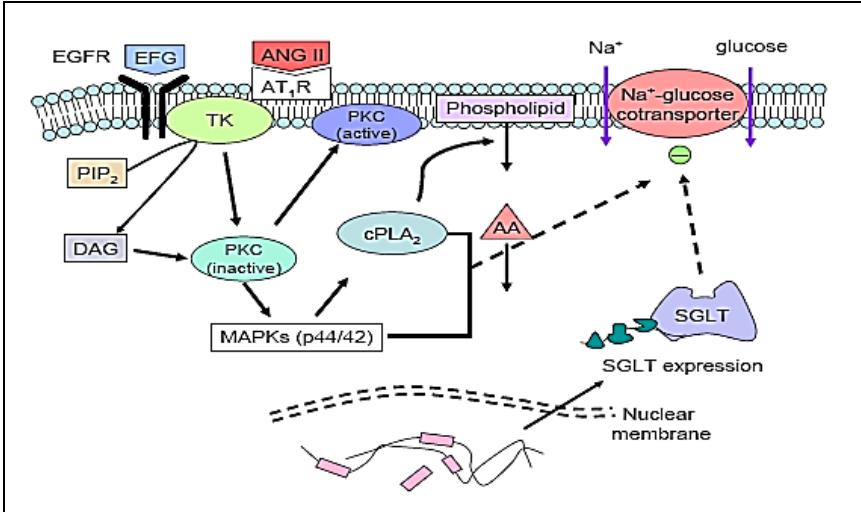
melalui *arachidonic acid* (AA) untuk merubah transkripsi gen SGLT2 nukleus, yang selanjutnya akan menghambat kerja SGLT2.^{15,22}



Gambar 5. Model hipotesis inhibisi SGLTs pada keadaan hiperglikemi di sel epitel tubulus proksimal ginjal.^{15,22}

Ginjal merupakan salah-satu tempat utama sintesis EGF. Reseptor EGF ditemukan dalam kadar yang tinggi di sel tubulus proksimal, yang menandakan EGF memegang peranan penting pada modulasi fungsi ginjal. Respon ginjal terhadap pemberian EGF antara lain: modulasi hemodinamik, metabolisme ginjal, fungsi transport tubulus, dan sintesis eikosanoid. Ikatan EGF pada reseptornya menginduksi *tyrosine kinase* untuk membentuk kompleks dengan *phospholipase C*, yang megkatalisis konversi *phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate* (PIP2) menjadi *diacylglycerol* (DAG). DAG mereaktivasi PKC dan menghambat SGLT2 melalui mekanisme yang sama dengan ANG II.^{15,22}

Dengan demikian, kombinasi dari keadaan hiperglikemi, aktivasi ANG II dan peningkatan EGF semuanya terlibat dalam patogenesis nefropati diabetik dengan meregulasi aktivitas SGLT2.²²

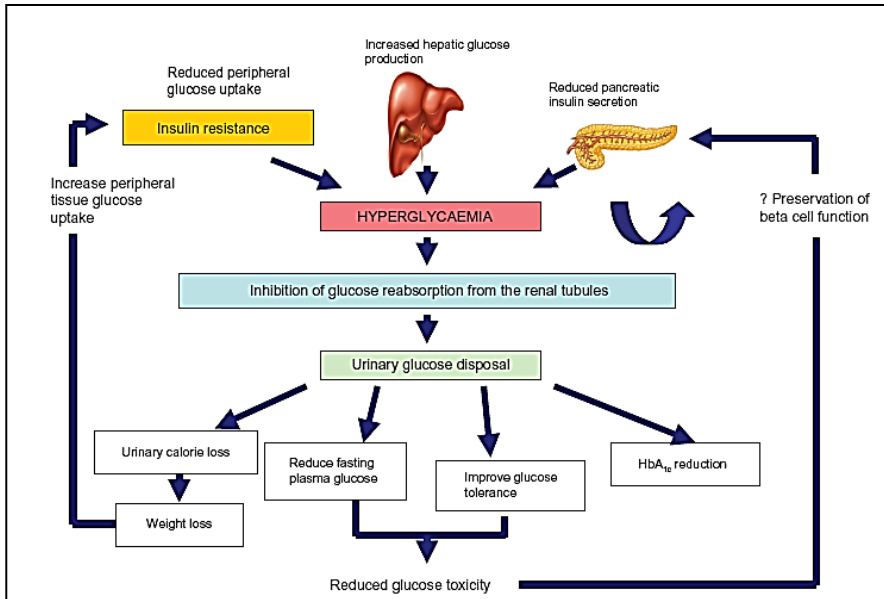


Gambar 6. Model hipotesis inhibisi SGLTs oleh ANG II (angiotensin II) dan EGF (epidermal growth factor) di sel epitel tubulus proksimal ginjal.^{15,22}

Selama lebih dari 2 dekade, model binatang coba telah memberikan kontribusi terhadap pemahaman peran transporter glukosa sel epitel tubulus proksimal terhadap disfungsi ginjal pada diabetes. Penelitian pada sel tubulus proksimal pada manusia untuk pertama-kalinya dilaporkan oleh Rahmoune H, dkk (tahun 2005) dengan menggunakan metode isolasi immunomagnetik dan kultur terhadap *human exfoliated proximal tubular epithelial cells (HEPTECs)* urine. Berdasarkan penelitian tersebut didapatkan, bahwa terdapat respon *maladaptive* ginjal terhadap hiperglikemia pada diabetes melitus antara lain: (1). Peningkatan ekspresi mRNA SGLT2 dan GLUT2, (2). Peningkatan ekspresi protein SGLT2 dan GLUT2, serta (3). peningkatan *uptake* glukosa (kapasitas transport glukosa). Peningkatan transport glukosa melalui jalur epitelial tersebut mengakibatkan peningkatan ekspresi dan aktivitas aldose reduktase, PKC, dan TGF- β yang semuanya berimplikasi sebagai penyebab nefropati diabetik. Akan tetapi, peningkatan kadar protein SGLT2 tidak didapatkan pada binatang coba diabetes yang diinduksi streptozotocin, kemungkinan disebabkan oleh kurang sesuaian antibodi anti-SGLT, perbedaan kadar ekspresi transporter glukosa ginjal antara orang dengan DM tipe-2 dengan berbagai model binatang coba, termasuk predisposisi genetik pada manusia.²³

Penggunaan SGLT2 Inhibitor dalam Pengobatan DM Tipe-2 dan pencegahan Nefropati Diabetik

Perhatian tentang SGLT2 akhir-akhir telah memunculkan pengembangan pendekatan pengobatan antidiabetik yang baru, dikenal dengan penghambatan farmakologis selektif SGLT2 (SGLT2 inhibitor).²⁰SGLT2 inhibitor memperbaiki hiperglikemi dengan menurunkan ambang ekskresi glukosa dan menekan reabsorpsi glukosadi tubulus proksimal ginjal. Aksi utama SGLT2 inhibitor dengan menginduksi glukosuria dan diuresis osmotik.^{3,25,26} SGLT2 inhibitor secara efektif menurunkan HbA1c dan kerjanya tidak tergantung sekresi atau suplementasi insulin tetapihanya tergantung pada kadar glukosa darah.Kondisi ini akan meminimalisir potensi hipoglikemi dan tidak menyebabkan risiko rangsangan berlebihan yang berakibat kelelahan sel- β pankreas.^{3,10}Mekanisme ekskresi glukosa urine serta tidak terjadinya restorasi glukosa intraseluler mengakibatkan kehilangan kalori tubuh. Kondisi ini membuat SGLT2 memberikan keunggulan tambahan melalui penurunan berat-badan, berlawanan dengan efek sebagian besar antidiabetik lainnya. Kombinasi dari efek penurunan berat-badan dan efek osmotik diuresis menjelaskan terjadinya penurunan tekanan darah pada penggunaan SGLT2 inhibitor.Secara keseluruhan, efek SGLT2 inhibitor mempunyai dampak yang menguntungkan terhadap kardio-vaskuler.^{3,26} Mekanisme kerja SGLT2 inhibitor seperti tersebut diatas, memungkinkan penggunaannya sebagai monoterapi atau kombinasi dengan antidiabetik lainnya.Diantara efek samping yang ditemukan pada penelitian klinis, infeksi saluran kencing dan infeksi genital merupakan kasusyang terbanyak ditemukan. Selain itu, perubahan rerata tes fungsi ginjal dibandingkan nilai dasar (terjadi peningkatan BUN dan kreatinin) selama penelitian klinis pada pemakaian SGLT2 inhibitor membatasi pemberiannya pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal.³ Oleh karena penghambatan terhadap SGLT2 tidak tergantung insulin, dan tidak berubah oleh penurunan fungsi sel- β pankreas atau resistensi insulin, maka SGLT2 inhibitor secara prinsip dapat digunakan pada berbagai stadium perjalanan alamiah DM tipe-2, dengan ketentuan bahwa filtrasi glomerulus masih adekuat. Walaupun SGLT2 inhibitor dapat menurunkan hiperglikemi, tetapi tidak secara langsung ditujukan pada pengobatan fundamental endokrinopati yang mendasari kelainan DM tipe-2. Dengan demikian, walaupun penurunan berkelanjutan glukotoksisitas akan memperbaiki kondisi metabolik dan penurunan komplikasi terkait hiperglikemia, peranan insulin tetap diperlukan untuk mencukupi kebutuhan fisiologis tubuh lainnya.⁸Peranan SGLT2 inhibitor pada pengobatan DM terlihat pada gambar-6.²²



Gambar-7. Peranan *sodium-glucose transporter inhibitors* pada pengobatan diabetes melitus.²²

Dengan demikian, pendekatan dengan menggunakan SGLT2 inhibitor untuk menurunkan hiperglikemi pada DM tipe-2 mempunyai sejumlah keuntungan. Misalnya, tidak seperti halnya insulin *secretagogues* [mis. Sulphonylureas, glinides, *glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analogues* dan *dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors*] dan *insulin sensitizers* (metformin dan thiazolidinediones), aksi dari SGLT2 inhibitor tidak tergantung pada fungsi sel- β pankreas yang mengalami penurunan dari waktu ke waktu. Aksi yang tidak tergantung pada insulin ini, berarti bahwa episode hipoglikemia jarang terjadi. Lebih lanjut, efek glukosuri SGLT2 inhibitor berarti bahwa tidak menyebabkan peningkatan berat badan dan bahkan menyebabkan penurunan berat badan. Disamping itu, SGLT2 inhibitor mempunyai efek osmotikdiuretik yang menguntungkan untuk pasien dengan tekanan darah tinggi. Secara teoritis, kekhawatiran akan keamanan dan tolerabilitas termasuk poliuri, gangguan elektrolit, infeksi saluran kemih, infeksi jamur genital dan gangguan fungsi ginjal. Meskipun perlu mendapatkan perhatian, penting untuk dicatat bahwa pada kelainan hereditas dimana pasien dengan FRG (*familial renal glucosuria*) berdasarkan pengamatan tidak mengalami gangguan seperti efek yang dikhawatirkan

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

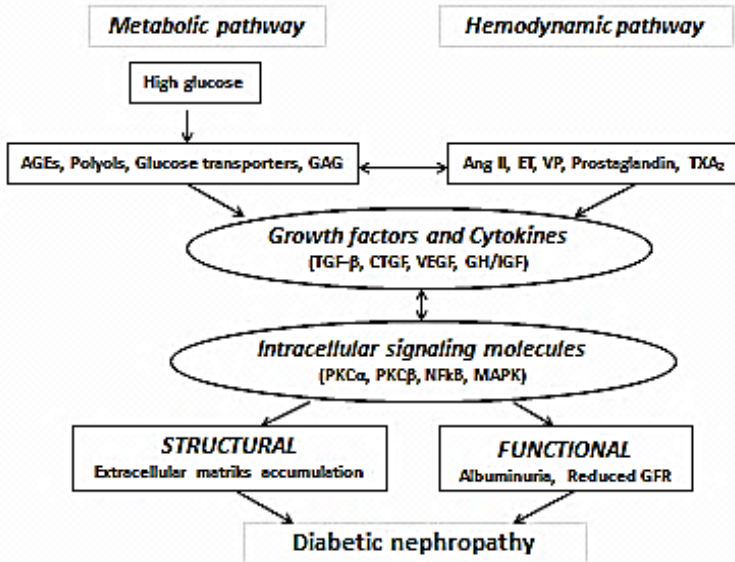
tersebut.⁴ SGLT2 inhibitor memperlihatkan profil sebagai modalitas terapi yang baru dan aman, secara simultan menurunkan hiperglikemia, hiperfiltrasi dan tekanan darah yang mendorong kearah proteksi terhadap target organ ginjal dan kardiovaskular.¹⁸

Berdasarkan pemahaman patogenesis nefropati diabetik tersebut diatas, dalam beberapa tahun terakhir ini, pemikiran kearah jalur signaling intraseluler dan berbagai modulator telah menjadi fokus sentral penelitian target terapi baru pada penanganan nefropati diabetik. Target terapi tersebut antara lain: termasuk molekul transporter glukosa (SGLT2), AGEs dan reseptornya, NF- κ B, ROS, PKC, molekul inflamasi, termasuk juga adipokine, kemokine, molekul adhesi dan sitokin proinflamasi. Selain itu, molekul pro-fibrotik seperti EGF, VEGF, CTGF dan TGF- β yang berperan terhadap perubahan secara morfologis pada nefropati diabetik juga menjadi perhatian target terapi.^{27,28} Skema yang menguraikan interaksi faktor metabolik, faktor hemodinamik, *growth factors*, sitokin dan molekul signaling intraseluler dalam mediasi nefropati diabetik terlihat pada gambar-7.²⁸

Implementasi SGLT2 Inhibitor dalam Guideline Praktik Klinis Terkini

Pada tahun 2012, *the American Diabetes Association (ADA)* dan *the European Association for the Study of Diabetes (EASD)* mempublikasikan suatu pernyataan posisi (*position statement*) mengenai pengelolaan hiperglikemia pada pasien DM tipe-2. Hal ini diperlukan oleh karena meningkatnya berbagai obat antihiperglikemik dan semakin tidak menentunya pilihan dan urutan yang tepat dari obat antihiperglikemik. Selanjutnya ADA dan EASD telah mengajukan pemutakhiran *position statement* dengan menggabungkan data terbaru penelitian klinis terakhir, kemudian mempublikasikan pengelolaan hiperglikemia pada pasien DM tipe-2 pada bulan Januari 2015, yang merupakan suatu pendekatan berpusat pada pasien. Publikasi ini merupakan update dari *position statement* ADA dan EASD tahun 2012.^{29,30}

Perubahan utama pada pilihan pengobatan hiperglikemia sejak dipublikasi *position statement* pada tahun 2012 adalah adanya kelas terbaru obat penurun kadar gula darah, dikenal dengan *the Sodium Glucose co-Transporter 2 (SGLT2) inhibitors (Canagliflozin, Dapagliflozine, Empagliflozin)*. Obat ini menurunkan HbA_{1c} sebesar 0,5-1,0% (5,5-11 mmol/mol) dibandingkan placebo. Bila dibandingkan dengan obat oral yang paling standar pada penelitian *head-to-head*, obat ini menunjukkan efikasi yang mirip berkenaan penurunan HbA_{1c}.



Gambar-8. Skema interaksi faktor metabolik, faktor hemodinamik, *growth factors*, sitokin dan molekul signaling intraselular dalam mediasi nefropati diabetik.²⁸

Keterangan gambar:

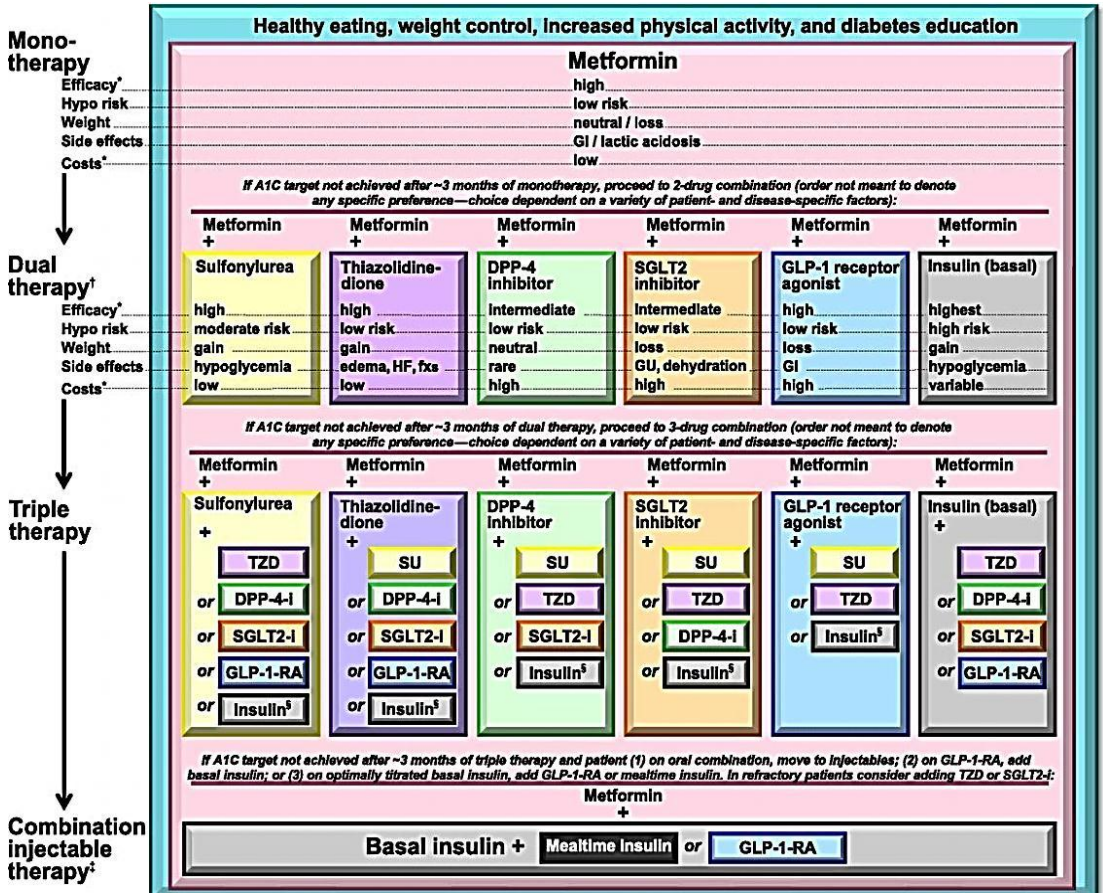
AGEs (*advanced glycation end products*), GAG (*glycosaminoglycan*), Ang II (angiotensin II), ET (endothelin), VP (vasopressin), TXA₂ (thromboxane A₂), TGF-β (*transforming growth factor-β*), CTGF (*connective tissue growth factor*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*), GH/IGF (*growth hormone/insulin-like growth factor*). PKC (protein kinase C), NFκB (*nuclear transcription factor kappa-B*), MAPK (*mitogen-activated protein kinase*).

Mekanisme kerjanya menghambat SGLT2 di tubulus kontortus proksimal, dengan demikian menurunkan reabsorpsi glukosa dan meningkatkan ekskresi glukosa urin sampai 80 g/hari. Oleh karena kerja obat ini tidak tergantung insulin, SGLT2 inhibitor dapat digunakan dalam berbagai stadium DM tipe-2, bahkan setelah sekresi insulin menyusut secara bermakna. Keuntungan potensial tambahan antara lain: penurunan berat-badan ringan (kurang lebih 2 kg, stabilisasi selama 6-12 bulan) dan penurunan tekanan darah sistolik kurang lebih 2-4 mmHg dan diastolik kurang lebih 1-2 mmHg. Penggunaan obat ini juga berkaitan dengan penurunan asam urat plasma dan albuminuria, walaupun dampak klinis perubahan dari waktu ke waktu belum diketahui.³⁰

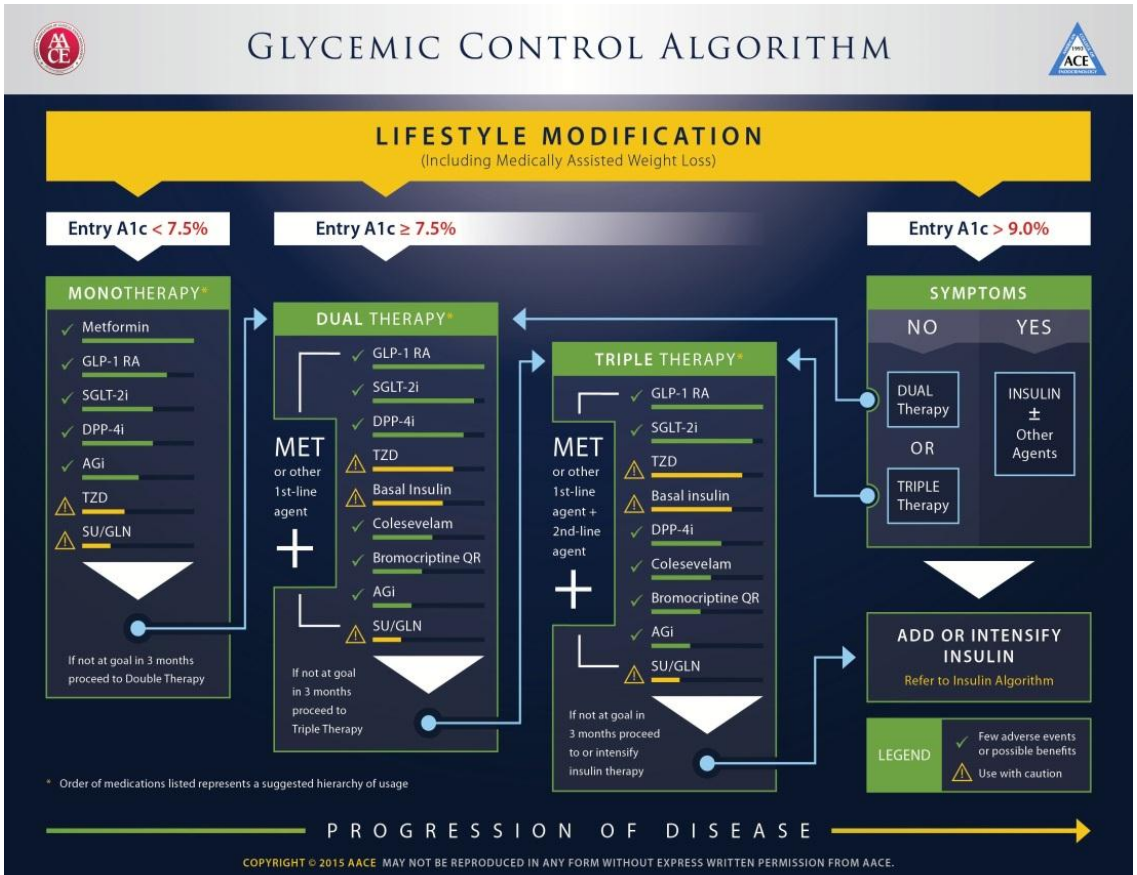
Implikasi strategi pengobatan diabetes melitus dalam *position statement* ADA dan EASD tahun 2015, menempatkan SGLT2 inhibitor dipergunakan sebagai terapi kombinasi (dual terapi dan tripel terapi), seperti pada gambar-8.³⁰

Selanjutnya pada bulan April 2015, *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)* dan *American College of Endocrinology (ACE)* mengembangkan suatu pedoman praktis klinis untuk rencana perawatan komprehensif diabetes melitus. Pada pedoman ini juga disampaikan bahwa SGLT2 inhibitor merupakan antidiabetik oral terbaru yang direkomendasi penggunaannya. SGLT2 inhibitor digunakan sebagai monoterapi atau bagian dari terapi kombinasi oral (dual terapi maupun tripel terapi) dan juga bagian dari terapi kombinasi dengan insulin, seperti terlihat pada gambar-9.³¹

Sedangkan efek samping terapi SGLT2 inhibitor yang telah diketahui antara lain: infeksi jamur pada genital, sebanyak kurang lebih 11% lebih tinggi pada perempuan dan 4% lebih tinggi pada pria dibandingkan placebo. Dalam beberapa penelitian, peningkatan ringan infeksi saluran kencing juga terjadi. Obat ini juga memiliki efek diuretik, dan oleh karena dapat terjadi keluhan terkait penurunan volume cairan tubuh. Konsekuensinya, SGLT2 inhibitor harus digunakan dengan hati-hati pada usia lanjut, pada pasien yang telah mengkonsumsi obat diuretik, dan pada orang-orang dengan status volume intravaskuler kurang. Disamping itu juga terjadi peningkatan serum kreatinin ringan ireversibel, peningkatan ekskresi kalsium urine, peningkatan kolesterol LDL ringan (kurang lebih 5%) pada beberapa penelitian klinis.



Gambar-9. Terapi antihiperqlikemik pada diabetes melitus tipe-2.³⁰



Gambar-10. Algoritme kontrol glikemik pada diabetes melitus tipe-2.³¹

Berdasarkan atas mekanisme kerja obat, SGLT2 inhibitor menjadi kurang efektif bila *estimated GFR (eGFR)* < 45-60 mL/menit/1,73 m². Data-data luaran mikrovaskuler dan makrovaskuler masih belum diketahui, dan penelitian keamanan kardiovaskuler sedang dalam penelitian.^{30,31} Sedangkan posologi dari SGLT2 inhibitor seperti pada tabel-2.³²

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Tabel-2. Posologi SGLT2 inhibitor.³²

		Dapagliflozin	Canagliflozin	Empagliflozin
Dosis awal		5 mg	100 mg	50 mg
Dosis maksimal		10 mg	300 mg	-
Frekwensi		1X/hari	1X/hari	1X/hari
Waktu pemberian		Sebelum makan pagi	Sebelum makan pagi	Sebelum makan pagi
Interaksi dgn makanan		Tidak ada	Tidak ada	Tidak ada
Waktu paruh		12,9 jam	10,3-13 jam	10-19 jam
Insufisiensi renal	eGFR >60mL/mnt/1,73m ²	Sampai dengan 10mg/hari	Sampai dengan 300mg/hari	-
	eGFR 45-60mL/mnt/1,73m ²	Dihentikan	Sampai dengan 100mg/hari	-
	eGFR <45mL/mnt/1,73m ²	Dihentikan	Dihentikan	-
Insufisiensi hepatic	Ringan sampai sedang	Tidak ada penyesuaian dosis	Tidak ada penyesuaian dosis	-
	Berat	Tidak ada penyesuaian dosis	Tidak direkomendasi	-

Daftar Pustaka

1. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-95.
2. Valentine V. The role of the kidney and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition in diabetes management. *Clinical Diabetes* 2012;30(4):151-5.
3. Andrianesis V, Doupis J. The role of kidney in glucose homeostasis – SGLT2 inhibitors, a new approach in diabetes treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(5):519-39.
4. Gerich JE. Role of kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic Medicine* 2010;27:136-142.
5. Gerich JE. *Diabetes Med*. Accepted article; doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x
6. Wright EM, et al. *J Int Med*. 2007;261:32-43
7. Jung CH, Jang JE, Park JY. A novel therapeutic agent for type 2 diabetes mellitus: SGLT2 inhibitor. *Diabetes Metab J* 2014;38:261-273.
8. Tahrani AA, Barnett AH, Bailey C. SGLT inhibitors in management of diabetes. *Lancet* 2013:1-12.
9. Cersosimi E, Slis-Herrera C, Triplitt C. Inhibition of renal glucose reabsorption as a novel treatment for diabetes patients. *J Bras Nefrol* 2014;36(1):80-92.
10. Sriram S, Damodharan S, Jetto DM, Cherian ES, Gayathiri GR. Review on role of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2) in tpe 2 diabetes. *Journal of Dental and Medical Sciences* 2015;14:37-45.
11. Santer R, et al. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2873–2882.
12. Santer R, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:133–141
13. Wright EM, et al. *Physiol Rev*. 2011;91:733–794
14. Charles S, Hummel, Wright EM. Glucose reabsorption in the kidney. In: Seldin, Giebisch's, editors. *The Kidney*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p.2393-404.
15. Lee YJ, Lee YJ, Han HJ. Regulatory mechanisms of Na⁺ /glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney International* 2007;72:S27-S35.
16. DeFronzo RA, Davidson JA, Prato SD. The role of kidney in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012;14:5-14.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

17. Idris I, Donnely R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009;11:79-88.
18. Cherney DZI, Perkins BA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 1 diabetes: simultaneous glucose lowering and renal protection? *Can J Diabetes* 2014;38:3556-363.
19. Tang SCW, Lai KN. The pathogenic role of renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3049-56.
20. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:S30-S33.
21. Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? *Kidney International* 1999;56:1627-37.
22. Su SL. Sodium-glucose transporter. *Formos J Endocrin Metab* 2009;1:1-5.
23. Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54:3427-34
24. Parchwani DN, Upadhyah AA. Diabetic nephropathy: progression and pathophysiology. *International Journal of Medical Science and Public Health* 2012;1:59-70.
25. Vallon V. Molecular determinants of renal glucose reabsorption. Focus on "glucose transport by human renal Na⁺ /D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2". *Am J Physiol* 2011;300:C6-C8.
26. Chao EC. SGLT-2 inhibitors: A new mechanism for glycemic control. *Clinical Diabetes* 2014;32:4-11.
27. Sourris KC, Forbes JM. Diabetic nephropathy: current and novel therapeutic approaches to prevent its development and progression. In: Sahay M, editor. *Diseases of renal parenchyma*. Croatia: Intech; 2012.p.179-202.
28. Fukami K. Agents in development for the treatment of diabetic nephropathy. *Diabetic Microvascular Complication Today* 2005:32-4.
29. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

30. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update position statement of the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
31. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American association of clinical endocrinologists (AACE) and American college of endocrinology (ACE) – clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan – 2015. *Endocrine Practice* 2015;21 (suppl 1):1-87.
32. Dutta D, Kalra S. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitors: Current status in clinical practice. *Recent Advances in Endocrinology* 2014;64:1203-6.

**KAITAN OBAT ANTIDIABETIK DENGAN
LUARAN KARDIOVASKULER**

Ketut Suastika

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Berdasarkan Atlas *Internasional Diabetes Federation* (IDF) tahun 2017, jumlah penderita diabetes mellitus (DM) pada orang dewasa (20-79 tahun) di dunia adalah 327 juta orang pada usia 20-64 tahun dan 98 juta orang pada usia 65-79 tahun (total 425 juta orang). Jumlah ini diperkirakan akan meningkat pada tahun 2045 menjadi 438 juta orang pada usia 20-64 tahun dan 191 juta orang pada usia 65-79 tahun (total 629 juta orang; meningkat 48%). Kalau melihat jumlah penderita berdasarkan negara pada tahun 2017, ada 10 negara yang mempunyai jumlah penderita DM dewasa yang paling banyak yaitu: Cina (114 juta orang), India (73 juta orang), Amerika Serikat (30 juta orang), Brasil (13 juta orang), Meksiko (12 juta orang), Indonesia (10 juta orang), Rusia (9 juta orang), Mesir (8 juta orang), Jerman (8 juta orang), dan Pakistan (8 juta orang).¹

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2007 dan 2013 ditemukan prevalensi DM sebesar 5.7% dan 6.9% pada mereka dengan usia diatas 15 tahun. Dari hasil ini sebagian besar penderita tidak menyadari atau tidak mengetahui dirinya menderita DM (masing-masing 4.2% dan 4.5%). Disamping itu, bahaya ke depan yang mengancam adalah prevalensi orang yang mempunyai prediabetes, yaitu: pada tahun 2007, 10.2% menderita gangguan toleransi glukosa; dan pada tahun 2013, 36.6% menderita glukosa puasa terganggu dan 29.9% menderita gangguan toleransi glukosa. Kelompok prediabetes ini, jika tidak ditangani dengan baik mempunyai potensi menjadi DM di masa mendatang.^{2,3} Pada survei di Bali, ditemukan prevalensi glukosa puasa terganggu dan DM pada orang dewasa adalah masing-masing 13.1% dan 5.9%.⁴ Dan prevalensi DM ditemukan meningkat sesuai dengan peningkatan usia.⁵

Komplikasi DM dipengaruhi oleh kelainan genetik, modifikasi epigenetik, dan lingkungan seperti faktor nutrisi dan pola hidup sedentari. Komplikasi DM dapat digolongkan menjadi komplikasi mikrovaskuler, makrovaskuler, dan lain-lain.

Risiko relatif komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler pada penderita DM diperkirakan masing-masing 10-20 kali dan 2-4 kali lebih tinggi dibandingkan mereka yang tidak mempunyai DM. Di sebagian besar negara sedang berkembang, penderita DM terutama mempunyai risiko tinggi mendapatkan komplikasi ginjal dan stroke (namun lebih rendah risiko penyakit jantung koroner) dibandingkan dengan negara maju.⁶ Diperlukan strategi pengobatan yang tepat berdasarkan bukti untuk mencegah komplikasi khususnya komplikasi penyakit kardiovaskuler (PKV), mengingat PKV merupakan penyebab kematian tersering pada DM, khususnya DM tipe 2 (DMT2).

Mekanisme Komplikasi Vaskuler pada Diabetes Mellitus Tipe 2

Nefropati, neuropati dan retinopati diabetik merupakan komplikasi mikrovaskuler yang utama, yang disebabkan oleh adanya hiperglikemia kronik melalui beberapa mekanisme diantaranya produksi *advanced glycation products* (AGEs), meningkatnya proinflamasi lingkungan mikro (*microenvironment*) dan induksi stress oksidatif. Aterosklerosis (PKV seperti penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit arteri perifer) merupakan komplikasi makrovaskuler yang sering ditemukan, dimana lebih sering ditemukan dibandingkan mereka yang bukan diabetes.⁷

Hiperglikemia merupakan faktor utama patogenesis komplikasi mikrovaskuler diabetik, sedangkan pada komplikasi makrovaskuler ada banyak faktor risiko yang berperan di dalamnya. Komplikasi kronik diabetes bisa berupa: komplikasi makrovaskuler dan yang terkait sebagai faktor risiko penyakit seperti penyakit jantung koroner, angina stabil, kardiomiopati diabetik, penyakit serebrovaskuler, penyakit arteri perifer, hipertensi, sindrom metabolik, dan dislipidemia; komplikasi mikrovaskuler seperti penyakit ginjal kronik, retinopati diabetik, neuropati diabetik; kaki diabetik; disfungsi ereksi; dan efek psikologis.⁸

Hiperglikemia menginduksi kerusakan vaskuler mungkin melalui jalur bersama tunggal yaitu peningkatan stress oksidatif, yang terkait dengan empat mekanisme utama, yaitu: jalur poliol, pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs), jalur *protein kinase C* (PKC)-*diacylglycerol* (DAG), dan jalur heksosamin. Dalam keadaan resistensi insulin, jalur *phosphatidylinositol* (PI) 3-kinase (PI3K)/*Akt* dihambat secara selektif, sedangkan jalur *mitogen activated protein* (MAP)-kinase sebagian besar tidak dipengaruhi, berarti hiperinsulinemia kompensasi merupakan proaterogenik terhadap otot polos dan sel endotel vaskuler; meliputi peningkatan proliferasi sel, ekspresi *plasminogen activator inhibitor-1* dan sitokin proinflamasi serta molekul adesi endotel.⁹

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Mekanisme terjadinya komplikasi vaskuler pada diabetes secara detail telah dibahas pada tinjauan pustaka oleh Orasanu and Plutzky (2009)¹⁰ dan Ras-Madsen and King (2012).¹¹ Beberapa mekanisme dan peran berbagai faktor terjadinya komplikasi kronik vaskuler pada DM dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2.

Tabel 1. Beberapa mekanisme terjadinya komplikasi mikrovaskuler akibat hiperglikemia

Jalur aldose reduktase meningkat	Aktivasi protein kinase	Stres oksidatif meningkat	Glikasi protein	Jalur heksosamin meningkat
↑Sorbitol	↑VEGF	↑ROS	↑AGE	↑PAI-1
Kerusakan osmotik sel	↑ROS		Kematian apoptosis	Inhibisi aktivitas eNOS
↓Aktivitas (Na ⁺ dan K ⁺) ATPase	Aktivasi NF-kB		Aktivasi NF-kB	
↑NADH/NAD ⁺	Inhibisi aktivitas eNOS		↑ROS	
↓NADPH	↑Endotelin-1			

ATPase=adenosine triphosphatase; eNOS=endothelial nitric oxide synthase; NAD=nicotinamide adenine dinucleotide; NADH=nicotinamide adenine dinucleotide reduced; NADPH=nicotinamide adenine dinucleotide phosphate reduced; PAI=plasminogen activator inhibitor; ROS=reactive oxygen species; VEGF=vascular endothelial growth factor. Orasanu and Plutzky (2009).¹⁰

Tabel 2. Beberapa mekanisme yang berperan pada komplikasi makrovaskuler diabetik

Peran seluler	Mekanisme
Endotel	Aktivasi NF-kB Penurunan produksi NO Peningkatan spesies oksigen reaktif Peningkatan metabolit yang berbahaya (peroksinitrit, nitrotirosin) Peningkatan produk peroksidasi lipid Relaksasi tergantung endotel terganggu
Makrofag yang berasal dari monosit	Peningkatan IL1b, IL6, CD36, MCP-1 Induksi protein kinase C
Sel otot polos vaskuler	Proliferasi meningkat Migrasi ke dalam intima meningkat Perubahan komponen matriks (kondroitin, dermatan sulfat proteoglikan) Degradasi matriks(elastin) meningkat Glikasi kolagen nonenzimatik meningkat

AGE=advanced glycation end products; IL=interleukin; MCP=monocyte chemoattractant protein; NF-kB=nuclear factor-kappa B; NO=nitric oxide. Orasanu and Plutzky (2009).¹⁰

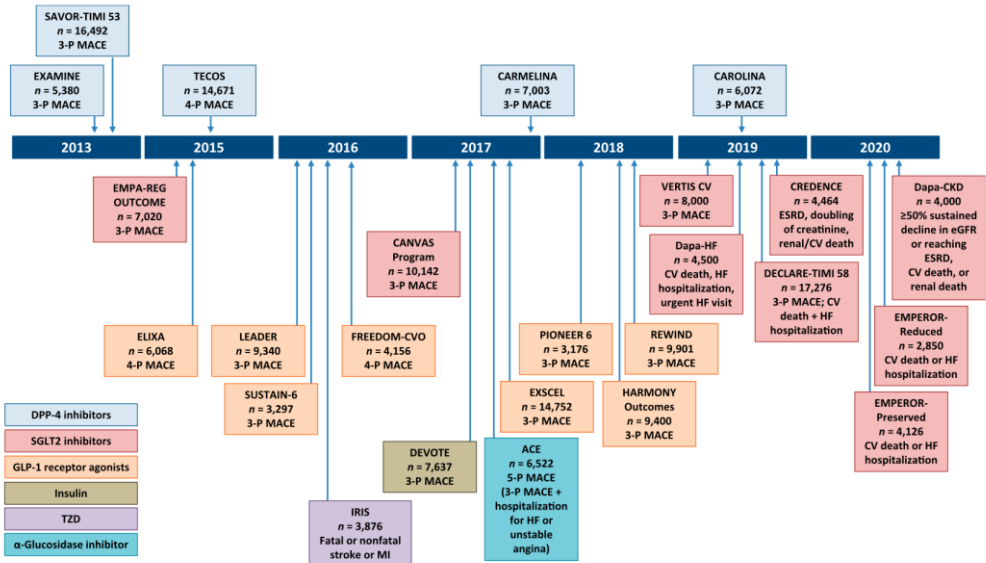
Studi Luaran Kardiovaskuler Obat Antidiabetik

Saat ini telah ada dan dipasarkan beberapa golongan obat antidiabetik baik yang ada maupun belum ada di Indonesia, yaitu: golongan biguanid (metformin), golongan sulfonilurea (generasi kedua seperti glibenklamid, gliklazid, gliquidon, glipizide, glimeperid), golongan glinid (meglitinid, nateglinid), tiazolidindion (pioglitazon), penghambat glukosidase alfa (akarbose), penghambat enzim dipeptidil peptidase-4 (sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin), penghambat *sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT-2 [canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin]), agonis reseptor *glucagon-like peptide-1* (GLP-1 [exenatide, exenatide ER, liraglutide, albiglutide, dulaglutide]), sekuestran asam empedu (colesevelam), agonis dopamin-2 (bromokriptin), mimetik amilin (pramlintid), dan insulin. Mekanisme kerja dan dosis serta cara penggunaannya telah disampaikan oleh Chamberlain et al. (2017)¹² dan dibanyak publikasi lainnya.

Semua obat diatas bervariasi dalam hal mekanisme kerja, efikasi, efek samping, harga, dan efek menguntungkan terhadap luaran PKV dan keamanannya pada penyakit ginjal. Variasi diatas akan menjadi pertimbangan dalam memilih obat sesuai dengan fenotipe penderita diabetes yang dihadapi.

Karena alasan keamanan terutama terhadap luaran kardiovaskuler, sejak 2008 *Food and Drug Administration* Amerika Serikat mewajibkan melakukan uji klinik luaran kardiovaskuler jangka panjang (*cardiovascular outcome trial* [CVOT]) untuk obat antidiabetes baru. Sejak 2008 telah dilaporkan 13 CVOT dan 4 dihentikan. CVOT yang telah dilakukan penuh menunjukkan “noninferior” dibandingkan plasebo terkait luaran komposit kardiovaskuler primer. Dicatat ada 4 yang menunjukkan benefit terhadap kardiovaskuler dalam bentuk menurunnya luaran komposit kardiovaskuler primer, dua menunjukkan penurunan kematian kardiovaskuler, dan tiga menunjukkan penurunan kematian semua penyebab. Berbagai macam obat yang telah selesai dan dipublikasikan hasilnya dan sebagian masih dalam penelitian telah disampaikan oleh Cefalu et al. (2018) dan ringkasan CVOT dapat dilihat pada Gambar 1 dan Tabel 3.¹³

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018



Gambar 1. CVOT yang telah selesai dan sedang berjalan

DECLARE-TIMI 58, Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events; ESRD, end-stage renal disease; HARMONY Outcomes, Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus; PIONEER 6, A Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes; REWIND, Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes; VERTIS CV, Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease. Cefalu WT et al. Diabetes Care 2018; 41:14–31. <https://doi.org/10.2337/dci17-0057>.¹³

Salah satu CVOT yang menunjukkan keuntungan luaran kardiovaskuler adalah EMPA-REG OUTCOME. Pada studi ini diuji efek empagliflozin, suatu penghambat SGLT-2, dengan dosis 10 atau 25 mg sehari, terhadap morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler dibandingkan terapi baku (plasebo) pada penderita DMT2 dengan risiko kardiovaskuler tinggi. Luaran komposit primernya adalah kematian akibat kardiovaskuler, infark miokardial non-fatal, atau stroke non-fatal; sedangkan luaran komposit sekundernya adalah luaran koposit primer ditambah masuk rumah sakit akibat angina tidak stabil (*unstable angina*). Studi ini melibatkan 7020 penderita yang diamati selama 3.1 tahun (median). Hasil studi ini menunjukkan luaran primer sebesar 10.5% pada

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

kelompok empagliflozin dan 12.1% pada kelompok plasebo (*hazard ratio* pada kelompok empagliflozin adalah 0.86; 95.02% CI 0.74-0.99; $P=0.04$ untuk superioritas). Tidak ditemukan perbedaan antara kedua kelompok dalam hal kejadian infark miokardial dan stroke, tetapi pada kelompok empagliflozin menunjukkan angka kematian yang lebih rendah dibandingkan kelompok plasebo (3.7% vs. 5.9%, penurunan risiko relatif 38%), masuk rumah sakit karena gagal jantung (2.7% vs. 4.1%, penurunan risiko relatif 35%), dan kematian semua penyebab (5.7% vs. 8.3%, penurunan risiko relatif 32%). Tidak ditemukan perbedaan luaran sekunder kunci ($P=0.08$ untuk superioritas). Pada penderita yang mendapatkan empagliflozin ditemukan peningkatan infeksi genital, namun tidak ada peningkatan untuk efek samping yang lain. Disimpulkan bahwa penderita DMT2 dengan risiko tinggi kejadian kardiovaskuler yang mendapatkan empagliflozin, dibandingkan dengan plasebo, ditemukan kejadian yang lebih rendah dari luaran kardiovaskuler komposit primer dan kematian dari semua penyebab (Gambar 2).¹⁴

Pada subanalisis populasi Asia dengan DMT2, EMPA-REG OUTCOME menunjukkan penurunan risiko luaran kardiovaskuler dan mortalitas sama seperti yang ditemukan pada populasi keseluruhan.¹⁵

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

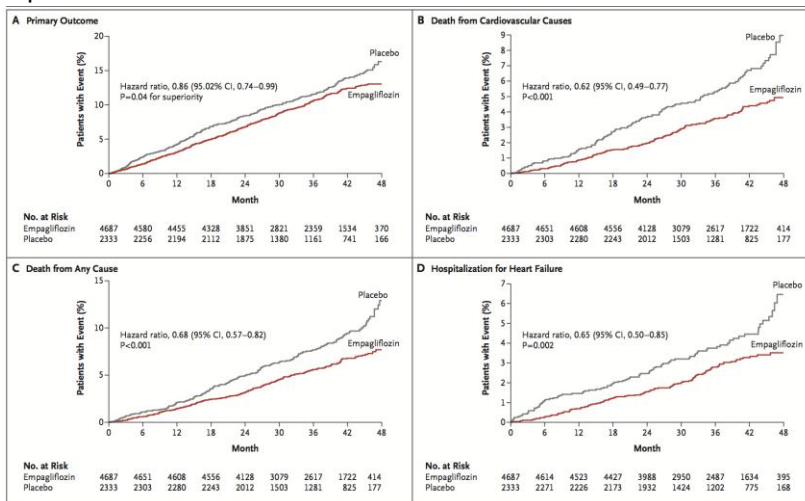
Tabel 3. Empat CVOT yang telah dipublikasikan yang menunjukkan keuntungan terhadap luaran kardiovaskuler

	LEADER	SUSTAIN-6	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS Program
Subjects (n)	9,340	3,297	7,020	10,142
Mean age (years)	64.3	64.6	63.1	63.3
Diabetes duration (years)*	12.8	13.9	57% >10	13.5
Mean baseline A1C (%)	8.7	8.7	8.1	8.2
Mean placebo-corrected A1C difference (%)†	-0.4	-0.7 (0.5 mg dose) -1.0 (1.0 mg dose)	-0.24 (10 mg dose) - 0.36 (25 mg dose)	-0.58
Median follow-up duration (years)	3.8	2.1	3.1	2.4
3-point MACE RRR (%)	13	26	14	14
3-point MACE ARR (%)	1.9	2.3	1.6	-‡
CV death RRR (%)	22	2	38	4§; 13
Nonfatal MI RRR (%)	12	26	13	15
Nonfatal stroke RRR (%)	11	39	+24	10
All-cause mortality RRR (%)	15	+5	32	13§; 10
HF hospitalization RRR (%)	13	+11	35	33
Worsening nephropathy RRR (%)¶	22	36	39	40

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

*Boldface type indicates statistical significance. +, increased relative risk; d, not reported; ARR, absolute risk reduction; RRR, relative risk reduction. *Reported as mean in all trials except EMPA-REG OUTCOME, which reported percentage of population with diabetes duration .10 years. †For LEADER and the CANVAS Program, difference was updated over time; for SUSTAIN-6 and EMPA-REG OUTCOME, difference was at study end. ‡Data needed to calculate ARR in 3-point MACE (specifically the NNT) were not reported for the CANVAS Program; instead this trial reported an incidence rate difference of 4.6 per 1,000 patient-years for canagliflozin vs. placebo. §Truncated integrated data set (refers to pooled data from CANVAS after 20 November 2012 plus CANVAS-R; prespecified in treating hierarchy as the principal data set for analysis for superiority of all-cause mortality and CV death in the CANVAS Program). |Nontruncated integrated data (refers to pooled data from CANVAS, including before 20 November 2012 plus CANVAS-R. ¶Worsening nephropathy is defined as the new onset of macroalbuminuria (urine albumin creatinine ratio .300 mg/g) or a doubling of the serum creatinine level and an eGFR rate of #45 mL/min/1.73 m², the need for continuous renal-replacement therapy, or death from renal disease in LEADER, SUSTAIN, and EMPA-REG OUTCOME and as 40% reduction in eGFR, renal-replacement therapy, or death from renal causes in CANVAS. This outcome was a prespecified exploratory adjudicated outcome in LEADER, SUSTAIN-6, and CANVAS but not in EMPA-REG OUTCOME. Cefalu WT et al. Diabetes Care 2018; 41:14–31. <https://doi.org/10.2337/dci17-0057>.¹³*

Dari hasil ini kemudian dibuat hipotesis tentang bagaimana mekanisme obat empagliflozin ini dapat menurunkan luaran kardiovaskuler. Banyak teori yang telah diajukan, salah satu dirangkum oleh Abdul-Ghani et al. (2016), seperti terlihat pada Tabel 4.¹⁶



Gambar 2. Luarannya kardiovaskuler dan kematian semua penyebab

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Terlihat insiden kumulatif luaran primer (kematian dari penyebab kardiovaskuler, infark miokardial nonfatal, atau stroke nonfatal (Panel A); insiden kumulatif kematian dari penyebab kardiovaskuler (Panel B); insiden kumulatif masuk rumah sakit akibat gagal jantung (Panel D) pada kelompok empagliflozin dan plasebo pada penderita yang mendapatkan paling tidak satu dosis dari satu obat studi. *Hazard ratio* berdasarkan analisis regresi Cox. Zinman B et al. N Engl J Med 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

Disamping hasil menguntungkan untuk luaran kardiovaskuler, empagliflozin pada studi EMPA-REG OUTCOME juga ditemukan dapat memperbaiki luaran ginjal. Penderita yang diikuti dalam studi ini adalah mereka dengan estimasi laju filtrasi glomerulus paling kecil 30 ml/menit/1.73m² luas permukaan tubuh. Luarannya ginjal yang dilihat adalah perburukan nefropati (progresi ke makroalbuminuria, penggantian kadar kreatinin serum, inisiasi terapi pengganti ginjal, atau kematian dari penyakit ginjal dan insiden albuminuria. Hasil yang ditemukan adalah insiden atau perburukan nefropati sebesar 12.7% pada kelompok empagliflozin dan 18.8% pada kelompok plasebo (*hazard ratio* 0.61; 95%CI 0.53-0.70; P<0.001). Penggantian kadar kreatinin serum sebesar 1.5% pada kelompok empagliflozin dan 2.6% pada kelompok plasebo, terjadi penurunan risiko relatif sebesar 44%. Inisiasi terapi pengganti ginjal sebesar 0.3% penderita pada kelompok empagliflozin dan 0.6% pada kelompok plasebo, ada penurunan risiko relatif sebesar 55% pada kelompok empagliflozin. Tidak ditemukan perbedaan pada kedua kelompok dalam hal kejadian albuminuria. Disimpulkan bahwa pada penderita DMT2 dengan risiko tinggi kardiovaskuler, empagliflozin dikaitkan dengan perlambatan progresi penyakit ginjal dan angka kejadian ginjal yang relevan secara klinik lebih rendah dibandingkan plasebo jika ditambahkan pada terapi baku.¹⁷

Sejak temuan CVOT dari EMPA-REG OUTCOME dan beberapa CVOT lainnya seperti telah diuraikan diatas, maka terjadi perubahan paradigma strategi pengobatan penderita DMT2. Hampir semua panduan (*guideline*) yang ada kini telah mengalami perubahan, dimana pemilihan obat antidiabetes sejak awal didasarkan atas ada tidaknya PKV dan penyakit ginjal. Perubahan beberapa panduan dapat dilihat di beberapa panduan yang dikeluarkan oleh organisasi profesi seperti *American Diabetes Association*,¹⁸ *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE)/*American College of Endocrinology* (ACE),¹⁹ dan yang dikeluarkan bersama ADA dan *European Association for the Study of Diabetes* (EASD),²⁰ yang semuanya dikeluarkan pada tahun 2018.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Tabel 4. Kemungkinan mekanisme penurunan mortalitas kardiovaskuler oleh empagliflozin pada studi EMPA-REG OUTCOME

Effect	Likelihood	Reason
Metabolic actions		
Lowered plasma glucose concentration	Unlikely	Hyperglycemia is a weak CV risk factor; benefit of HbA _{1c} reduction on CVD takes ;10 years to observe
Increased fax oxidation	Unlikely	Increased oxygen demand per ATP generated
Increased plasma ketone concentration	Unlikely	Increased oxygen demand per ATP generated
Increased plasma uric acid concentration	Unlikely	Causal association with CVD not established
Increased plasma glucagon concentration	Unlikely	Physiological increase in glucagon has no effect on CV function
Weight loss	Unlikely	Weight loss is modest but may contribute to long-term reduction in blood pressure
Change in plasma electrolyte concentration	Unlikely	No consistent changes observed
Hemodynamic actions		
Decrease in blood pressure	Likely	Rapid reduction in blood pressure correlates with early CV benefit; proven CV protection in prior studies
Diuretic effect and decrease in extracellular fluid volume	Likely	Rapid reduction in extracellular fluid volume correlates with early CV benefit; proven protection against CHF in prior studies
Impaired arterial elasticity	Possible	Arterial stiffness is a CV risk factor; empagliflozin reduces arterial stiffness
Direct effect on the myocardium	Unlikely	No evidence
Decreased sympathetic tone	Possible	No increase in heart rate despite decrease in blood pressure and extracellular fluid volume

Abdul-Ghani M, et al. Diabetes Care 2016; 39: 717–725.¹⁶

Ringkasan

Kejadian diabetes, khususnya DMT2, terus meningkat. Jika tidak dirawat dengan baik akan mengakibatkan berbagai komplikasi, terutama penyakit kardiovaskuler yang paling sering sebagai penyebab kematian pada penderita DMT2. Oleh karena itu, pengobatan DMT2 tidak hanya ditujukan untuk menurunkan kadar glukosa darah, namun harus dapat menurunkan kejadian dan kematian akibat PKV. Studi tentang luaran kardiovaskuler telah banyak dilakukan, beberapa diantaranya berhasil menunjukkan luaran yang menguntungkan terhadap luaran kardiovaskuler, seperti obat-obat golongan penghambat SGLT-2 dan agonis GLP-1. Empagliflozin, salah satu obat golongan penggambar SGLT-2, adalah obat pertama dalam CVOT yang berhasil menunjukkan hasil menguntungkan terkait luaran kardiovaskuler pada penderita DMT2 dengan risiko tinggi kardiovaskuler.

Daftar Pustaka

1. International Diabetes Federation (IDF) 2017. IDF Diabetes Atlas. Eighth Edition. www.diabetesatlas.org.
2. Riset Kesehatan Dasar (2007). Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2007.
3. Riset Kesehatan Dasar (2013). Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2013.
4. Ketut Suastika, Pande Dwipayana, Made Ratna Saraswati, Wira Gotera, Anak Agung Gde Budhiarta, I Nengah Dwi Sutanegara, I Gusti Ngurah Gunadi, Ketut Badjra Nadha, Wayan Wita, Ketut Rina, Anwar Santoso, Kinuyo Matsumoto, Naemi Kajiwara, Hiroshi Taniguchi (2011a). Metabolic Syndrome and Diabetes in Bali. *JAFES* 26: 159-162.
5. Ketut Suastika, Pande Dwipayana, I. Made Ratna Saraswati, Tuty Kuswardhani, Nyoman Astika, Ida Bagus Putrawan, Kinuyo Matsumoto, Naemi Kajiwara, Hiroshi Taniguchi (2011b). Relationship between age and metabolic disorders in the population of Bali. *Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics* 2: 47-52.
6. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Endocrinology*. doi:10.1038/nrendo.2017.151
7. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res* Volume 2016, Article ID 6989453, 3 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6989453>.
8. Vlad I, Oieru DS, Popa AR, Zaharia M. Long Term Complications of

- Diabetes – A Review. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2014; 21: 347-355. doi: 10.2478/rjdnmd-2014-0042.
9. Madonna R and De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes — Part I: Pathways of vascular disease in diabetes. *Vascular Pharmacology* 2011; 54: 68–74.
 10. Orasanu G and Plutzky J. The Pathologic Continuum of Diabetic Vascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: S35–42.
 11. Rask-Madsen C and King GL. Vascular Complications of Diabetes: Mechanisms of Injury and Protective Factors. *Cell Metab* 2012; 17: 20-33.
 12. Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, Kalyani RR. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2017. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med.* doi:10.7326/M16-2937.
 13. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, Holman RR, Zinman B, Skyler JS, Green JB, Buse JB, Inzucchi SE, Leiter LA, Ras I, Rosenstock J, Riddle, MC. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Ref lections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018; 41:14–31. <https://doi.org/10.2337/dci17-0057>.
 14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
 15. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ, on behalf of the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients with Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease. Results from EMPA REGOUTCOME. *Circ J* 2017; 81: 227–234. doi:10.1253/circj.CJ-16-1148.
 16. Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, De Fronzo RA. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care* 2016; 39: 717–725. DOI: 10.2337/dc16-0041.
 17. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OD, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

18. American Diabetes Association (ADA). Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S73–S85. <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>.
19. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE/ACE Consensus Statement. Consensus Statement by The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2018 Executive Summary. *Endocrine Pract* 2018; 24: 91-120
20. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.

DIAGNOSTIC MODALITY FOR LUNG TUBERCULOSIS

I Made Bagiada

Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

I. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang disebabkan oleh bakteri yang menyebar melalui udara dari orang ke orang. Jika tidak ditangani dengan benar, penyakit TBC bisa berakibat fatal. Orang yang terinfeksi dengan bakteri TB yang tidak sakit mungkin masih memerlukan pengobatan untuk mencegah penyakit TB berkembang di masa depan.

Meskipun upaya global untuk menghilangkan tuberkulosis (TB), penyakit ini masih merupakan masalah kesehatan masyarakat global yang besar. Pengendalian yang efektif terkendala oleh kurangnya alat diagnostic yang efektif, murah dan mudah. Diagnosis yang tepat dan akurat dari tuberkulosis paru sangat penting untuk memastikan terapi yang tepat dan untuk pengendalian infeksi masyarakat. Radiografi toraks, sputum smear microscopy, kultur mikobakteri, dan uji amplifikasi asam nukleat merupakan elemen diagnostik yang penting, dan penggunaan yang tepat dari tes molekuler yang diperkenalkan baru-baru ini dan computed tomography dada dapat meningkatkan akurasi diagnosis dini. Ada kebutuhan untuk perbaikan dalam diagnosis penyakit, terutama penyakit yang aktif, karena keterlambatan diagnosis memperburuk prognosis dan memungkinkan penyebaran penyakit.¹⁻³

II. EPIDEMIOLOGI

Menurut WHO, pada tahun 2014, diperkirakan 9,6 juta orang menderita penyakit TB aktif, di antaranya 1,5 juta meninggal.⁴ Pada 2015, 10,4 juta orang diperkirakan telah mengembangkan TB dan 1,4 juta meninggal karena penyakit.⁵ Dari 10,4 juta kasus baru ini, 56% adalah pria, 34% adalah wanita, dan 10% adalah anak-anak. Orang dengan human immunodeficiency virus (HIV) menyumbang 1,2 juta (11%) dari semua kasus TB baru, dan meskipun jumlah kematian terkait TB turun 22% antara tahun 2000 dan 2015, TB tetap menjadi salah satu dari 10 penyebab kematian terbesar di dunia pada tahun 2015. Beban TB terdistribusi secara heterogen. Tingkat perkembangan penyakit TB aktif sangat tinggi pada bayi yang terpapar, tetapi jauh lebih rendah

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

pada anak-anak usia 2–10 tahun; risiko kemudian meningkat selama masa remaja dan dataran tinggi di sekitar usia 25 tahun, tetap tinggi sepanjang masa dewasa. Insiden penyakit TB aktif kira-kira dua kali lipat lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita, dan sekitar 10% dari semua kasus baru di seluruh dunia terjadi pada anak-anak.⁶ Pada 2016, insiden TB diperkirakan mencapai 10,4 juta kasus di seluruh dunia, dan mengakibatkan 1,3 juta kematian.⁷

III. TUBERKULOSIS

TB LATEN

Kontak dengan *M. tuberculosis* menyebabkan dua hasil: eliminasi atau persistensi patogen. Bila tereliminasi, patogen dihilangkan baik karena respon imun bawaan atau karena respon imun adaptif, dalam hal ini tergantung pada apakah respon sel T memori.^{1,2} Dalam proses ini bisa dibuktikan dengan *test skin Tuberculin* (TST) atau tes *interferon-gamma release assay* (IGRA). Namun, jika infeksi *M. tuberculosis* tidak tereliminasi, patogen dapat bertahan dalam keadaan diam atau laten dan, biasanya, individu akan mengembangkan hasil TST dan IGRA positif (tetapi tidak ada gejala, pasien tidak memiliki keluhan).⁶ Suatu saat bila keadaan imunitas menurun, pathogen dorman (laten) ini bisa menjadi aktif (reaktivasi) menjadi TB aktif dengan gejala TB yang dimunculkan.

TB AKTIF

TB aktif atau sakit TB, jika bakteri TB menjadi aktif di dalam tubuh dan berkembang biak, orang tersebut mengalami infeksi laten TB tanpa gejala menjadi sakit. Untuk alasan ini, orang dengan infeksi TB laten sering diberikan pengobatan untuk mencegah mereka mengembangkan penyakit TB. Orang dengan penyakit TBC biasanya memiliki gejala dan dapat menyebarkan bakteri TB ke orang lain. Bakteri TB paling sering tumbuh di paru-paru, dan dapat menyebabkan gejala seperti:

- Batuk yang berlangsung 3 minggu atau lebih lama
- Nyeri di dada
- Batuk darah atau dahak

Gejala lain dari penyakit TB mungkin termasuk:

- Kelemahan atau kelelahan
- Berat badan turun
- Tidak nafsu makan

- Panas dingin
- Demam
- Berkeringat di malam hari

IV. METODE DIAGNOSTIK TB

Ada beberapa tes diagnostic sebagai modal untuk mendiagnosis TB laten atau TB aktif (untuk mengetahui apakah seseorang memiliki bakteri TB). TB laten harus dibuktikan bahwa seseorang terinfeksi *M. tuberculosis* dan peningkatan risiko untuk berkembang menjadi TB aktif. Tes untuk TB laten diindikasikan jika memiliki risiko berkembangnya penyakit dari infeksi laten (missal, kontak erat dengan pasien TB), atau penurunan kemampuan untuk mempertahankan infeksi laten (missal, keadaan immunosupresi, infeksi HIV).⁸

TB aktif, dilakukan tes untuk mengetahui seseorang memiliki bakteri TB (baik rentan maupun resisten terhadap obat TB). Sering kali sulit untuk mendiagnosis TB (aktif), dan sangat sulit untuk mendiagnosis dengan cepat. Diagnosis cepat sangat diperlukan untuk cepat mendiagnosis dan mengobati lebih dini. Diagnosis penyakit TB aktif hanya dapat dikonfirmasi ketika ada bukti yang pasti dari bakteri TB di dalam tubuh seseorang. Beberapa modalitas untuk tes TB adalah tes kulit, melihat langsung bakteri TB, tes imaging.

Beberapa tes yang ada saat ini membutuhkan waktu lama untuk memperoleh hasil, dan beberapa tes tidak terlalu akurat. Tes yang paling akurat adalah kultur tapi memerlukan waktu lama untuk dilakukan (memperoleh hasil). Kultur BTA juga digunakan untuk pengujian kerentanan obat TB. Beberapa tes juga sangat mahal dan membutuhkan fasilitas laboratorium yang rumit.

Berkenaan dengan modalitas yang dapat diterima dari diagnosis TB laten, pedoman WHO merekomendasikan bahwa baik tes kulit tuberkulin (TST) atau uji pelepasan interferon-gamma (IGRA) digunakan untuk mendeteksi TB laten di negara berpenghasilan tinggi dan menengah atas dengan perkiraan insiden TB kurang dari 100 per 100.000 penduduk. TST lebih disukai dan IGRA tidak boleh menggantikan TST di negara berpenghasilan rendah dan menengah yang insiden TB ≥ 100 per 100.000 penduduk.^{9,10} Ini terutama karena IGRA lebih mahal untuk diterapkan dalam regulasi dan tidak menambah nilai lebih banyak dibandingkan dengan TST. Di negara-negara berpenghasilan tinggi, IGRA sekarang cukup banyak digunakan, meskipun mereka belum mengganti TST sepenuhnya.⁸

A. Studi Mikroskopis

1. Mikroskopik Konvensional

Di negara-negara berkembang dengan tingkat infeksi TB tinggi, tes mikroskopik cahaya konvensional ini sangat sering dipakai. Bahan tes dari sputum. Metode yang dipakai adalah Ziehl-Neelsen. Bahan sputum dikumpulkan dua kali, bahan dikumpulkan pada hari yang berbeda dan harus ada satu sputum pagi. Sputum smear mikroskopis ini tidak mahal dan pengerjaannya sangat sederhana dan cepat selesainya (dalam beberapa jam), sehingga tes ini dapat dilakukan di puskesmas dengan sarana yang minim. Biaya tes mikroskopis tidak mahal. Sensitivitas tes ini hanya 50-60%.¹¹

Di negara-negara dengan prevalensi TB paru dan infeksi HIV tinggi, tingkat deteksi dapat lebih rendah, karena banak orang dengan ko-infeksi HIV-TB memiliki jumlah bakteri sedikit dalam dahaknya, karenanya sering ditemukan sebagai BTA negative, hanya mendeteksi sekitar 22-43% TB aktif.¹² Meskipun tes mikroskopis ini memiliki banyak kelemahan, tetapi di negara-negara berkembang masih banyak yang menggunakan.

2. Mikroskopik Fluoresen

Penggunaan mikroskop fluoresen adalah cara membuat tes TB sputum lebih akurat dibanding dengan cara mikroskop cahaya konvensional. Dengan mikroskop fluoresen, apusan diterangi dengan halogen kuarsa atau lampu uap merkuri bertekanan tinggi, memungkinkan area yang jauh lebih besar untuk dilihat dan menghasilkan pemeriksaan specimen yang lebih cepat. Kelemahan tes ini adalah lampu uap merkuri mahal dan berlangsung singkat. Lampu uap butuh waktu untuk pemanasan, konsumsi listrik besar, dan masalah pasokan listrik dapat secara signifikan mempersingkat masa hidup lampu. Cara untuk mengatasi masalah lampu uap adalah dengan menggunakan *light emitting diodes* (LED). Lampu LED memiliki umur yang sangat panjang, dan LED tidak meledak. Tahun 2011, WHO merekomendasikan bahwa mikroskop fluoresen konvensional harus diganti dengan mikroskop LED, yang secara bertahap diharapkan dapat menggantikan metode mikroskop Ziehl-Neelsen cahaya konvensional.¹³

B. Studi Molekuler

1. Amplifikasi Multiplikasi Asam Nukleat

Uji amplifikasi asam nukleat (NAATs) didasarkan pada teknik molekuler dan digunakan untuk mendeteksi *M. tuberculosis* dengan mendeteksi dan memperkuat RNA atau DNA. Dari NAAT yang disebutkan, polymerase chain reaction (PCR) paling sering digunakan. NAAT untuk diagnosis TB dilakukan menggunakan kit komersial serta protokol uji "in-house" yang dikembangkan di laboratorium non-komersial. Sensitivitas gabungan NAATs komersial, berdasarkan hasil dari 125 penelitian, adalah 85% (kisaran, 36% hingga 100%) dan spesifitas yang didapatkan adalah 97% (kisaran, 54% hingga 100%). Keakuratan diagnostik tes PCR untuk TB paru BTA negatif juga dapat diterima dengan sensitivitas dan spesifisitas keseluruhan yang dilaporkan masing-masing sebesar 72% dan 0,96%. NAATs juga berharga karena dapat membedakan *M. tuberculosis* dari NTM dalam spesimen dengan pewarnaan asam-cepat yang positif.¹⁴

2. Xpert MTB/RIF assay

The Xpert MTB / RIF assay (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) adalah NAAT yang cepat, otomatis, dan berbasis kartrid yang dapat mendeteksi *M. tuberculosis* bersama dengan resistansi rifampisin langsung dari dahak dalam waktu 2 jam setelah pengumpulan. Dalam penelitian terbaru, tes Xpert MTB / RIF ditemukan memiliki sensitivitas 98,2% pada kasus TB BTA-positif sputum dan 72,5% pada kasus TB BTA-negatif untuk mendeteksi *M. tuberculosis*. Sensitivitas dan spesifitas untuk resistansi rifampisin adalah 97,6% dan 98,1%, masing-masing.^{15,16}

Kwak et al., dalam penelitiannya melaporkan sensitivitas dan spesifitas tes Xpert MTB/RIF masing-masing 79,5% dan 100,0%, untuk diagnosis TB paru. Untuk pasien dengan TB paru BTA positif, sensitivitas tes Xpert MTB / RIF menggunakan spesimen sputum adalah 88,9%, dan sensitivitasnya untuk pasien dengan TB BTA negatif adalah 73,1%.¹⁷ Ketika menggunakan spesimen bronkoskopik dari pasien yang tidak dapat mengeluarkan dahak, sensitivitas dan spesifitas dari Xpert RIF / MTB assay adalah 81,6% dan 100%. Sensitivitas uji ini jauh lebih tinggi daripada tes cepat dengan mikroskopi cahaya konvensional.¹⁸

Xpert MTB / RIF assay juga dapat digunakan untuk mendeteksi resistensi rifampisin. sensitivitas dan spesifisitas dari pengujian untuk

mendeteksi resistensi rifampin adalah 100% dan 98,7%, dan nilai prediksi positif dan negatifnya adalah 86,2% dan 100%. Selanjutnya, nilai prediksi positif dari Xpert MTB / RIF assay untuk diagnosis TB-MDR ditemukan 79,3%.¹⁹

C. Studi Pencitraan

1. Radiografi Dada

Radiografi toraks memainkan peran penting dalam skrining dan diagnosis TB paru. Temuan radiografi khas TB paru pada inang imunokompeten terdiri dari konsolidasi heterogen fokal atau *patchy* yang melibatkan segmen apikal dan posterior lobus atas dan segmen superior lobus bawah.

Temuan umum lainnya termasuk nodul yang tidak jelas dan kekeruhan linear. Kavitas tunggal atau ganda secara radiografi terbukti pada 20% hingga 45% pasien. Namun, radiografi mungkin normal atau hanya menunjukkan temuan ringan atau nonspesifik pada pasien dengan penyakit aktif. Diagnosis radiografi kasus TB kebenarannya hanya 49% dari kasus.¹⁴ Pada inang *immunocompromised*, manifestasi TB paru sebagai TB milier, limfadenopati hilus atau mediastinum, dan efusi pleura pada radiografi toraks (atipikal).²⁰ Efusi pleura, biasanya unilateral, terjadi pada 15% hingga 20% pasien. Meskipun efusi pleura biasanya berhubungan dengan kelainan parenkim, itu mungkin satu-satunya manifestasi radiologi TB.

2. CT-Scan

CT lebih sensitif daripada radiografi toraks untuk deteksi dan karakterisasi penyakit parenkim dan limfadenopati mediastinum. Dengan CT, diagnosis TB paru benar pada 91% pasien dan TB dieksklusi dengan benar pada 76% pasien. CT sangat membantu dalam mendeteksi fokus kecil kavitasi di daerah radang paru-paru konfluen dan di daerah nodularitas padat dan jaringan parut. Sebagai contoh, dalam satu penelitian terhadap 41 pasien dengan TB aktif, CT menggambarkan rongga pada 58%, sedangkan rontgen dada menunjukkan rongga hanya 22%. CT juga berguna untuk menentukan aktivitas penyakit. Dalam satu penelitian terhadap 146 pasien TB, 80% dengan penyakit aktif dan 89% dengan penyakit tidak aktif dibedakan secara tepat oleh CT resolusi tinggi.¹⁴ Selain itu, CT memainkan peran penting dalam mendeteksi komplikasi pleura atau mediastinum dan

dalam pengelolaan TB dengan menunjukkan situs kavitas dan sejauh mana penyakit aktif.²¹

3. Pencitraan lain

CT memiliki banyak keuntungan untuk mendeteksi lesi TB dan untuk menentukan aktivitas penyakit, tetapi dosis radiasi dan biaya CT mereduksi penggunaan diagnostiknya. Modalitas pencitraan baru, seperti, *dual-energy subtraction digital radiography* (DES-DR) and *digital tomosynthesis* (DTS) memiliki kinerja diagnostik yang lebih baik daripada radiografi dada konvensional, terutama untuk mendeteksi kavitas dan nodul centrilobular, dan mengurangi bahaya radiasi yang terkait dengan pemeriksaan CT berulang. Dalam studi perbandingan pada kinerja diagnostik DES-DR, DTS, dan DR, DTS berkinerja lebih baik daripada DES-DR dan DR dalam mendeteksi kavitas (kepekaan DTS, DES-DR, dan DR adalah 100%, 90,3%, dan 67,7 %, masing-masing) dan nodul (sensitivitas adalah 98,4%, 90,2%, dan 82%, masing-masing).²²

D. Studi Serologi

Tes serologi untuk TB adalah tes yang dilakukan pada sampel darah, dan tes ini mengklaim dapat mendiagnosis TB dengan mendeteksi antibodi dalam darah. Namun, tes untuk TB dengan mencari antibodi dalam darah sangat sulit.

Sebagai hasil tes serologi TB, kadang-kadang disebut tes serodiagnostik, untuk TB tidak akurat dan tidak dapat diandalkan. Organisasi Kesehatan Dunia telah memperingatkan bahwa tes ini tidak boleh digunakan untuk mencoba dan mendiagnosis TB aktif. Beberapa negara telah melarang penggunaan tes serologis atau serodiagnostik untuk TB.

E. Kultur

1. Konvensional

Kultur mikobakteri *M. tuberculosis* digunakan untuk mengkonfirmasi diagnosis TB dan juga diperlukan untuk pengujian kerentanan obat (DST).²³ Kultur mikobakteri jauh lebih sensitif daripada sputum BTA, tetapi kultur mikobakteri pada medium padat membutuhkan 4 hingga 8 minggu untuk interpretasi. Dilapangan hasil kultur dan uji resistensi sampai 80 hari, setelah 2 bulan.²⁴

Kultur mikobakteri pada medium cair secara signifikan lebih cepat

(10 hingga 14 hari) dibandingkan dengan medium padat. Alat deteksi otomatis, contoh Bactec Mycobacterial Growth Indicator Tube 960 (MGIT 960, *Becton-ickinson, Sparks, MD, USA*) atau BacT / ALERT (bioMérieux SA, Marcy l'Etoile, Prancis) telah digunakan, tetapi metode ini membutuhkan pasokan listrik yang stabil, dukungan teknis, dan reagen mahal. Kontaminasi silang *M. tuberculosis* oleh NTM atau bakteri lain adalah masalah potensial lainnya. Tingkat kontaminasi oleh bakteri lain telah dilaporkan setinggi 30%.²⁵ Ada yang merekomendasikan bahwa semua spesimen dikulturkan pada media padat dan cair untuk meningkatkan sensitivitas uji.²⁶

2. LPA

Line probe assays (LPAs) menyediakan sarana molekuler cepat untuk mendeteksi *M. tuberculosis* dan resistensi obat. LPA lebih rumit dan membutuhkan lebih banyak waktu daripada Xpert MTB / RIF, LPA memberikan informasi tentang isoniazid dan rifampicin resistance dengan mendeteksi mutase gen *rpob*, *katG*, dan *inhA*. Sensitivitas dan spesifisitas untuk resistansi rifampisin dari LPA adalah 96,7% (kisaran, 95,6% menjadi 97,5%) dan 98,8% (kisaran, 98,2% hingga 99,2%) dan untuk resistansi isoniazid adalah 90,2% (kisaran, 88,2% hingga 91,9%) dan 99,2% (rentang, 98,7% hingga 99,5%).²⁷

LPA terbaru (*Genotipe MTBDRsl assay, Hain Lifescience GmbH, Nehren, Jerman*) menyediakan profil resistensi untuk obat anti-TB lini kedua. Untuk versi 1.0 dari assay Genotype MTBDRsl, sensitivitas dan spesifisitas yang dihasilkan untuk resistensi fluoroquinolone adalah 85,6% (kisaran, 79,2% sampai 90,4%) dan 98,5% (rentang, 95,7% hingga 99,5%) untuk koloni *M. tuberculosis*, dan 86,2% (kisaran, 74,6% hingga 93,0%) dan 98,6% (rentang, 96,9% hingga 99,4%) untuk spesimen BTA-positif. Selain itu, sensitivitas dan spesifisitas yang dihasilkan untuk resisten terhadap obat suntik lini kedua adalah 76,5% (kisaran, 63,3% hingga 86,0%) dan 99,1% (kisaran, 97,3% hingga 99,7%) untuk koloni *M. tuberculosis*, dan 87,0% (kisaran, 38,1% hingga 98,6%) dan 99,5% (kisaran, 93,6% hingga 100,0%) untuk spesimen BTA-positif.²⁸

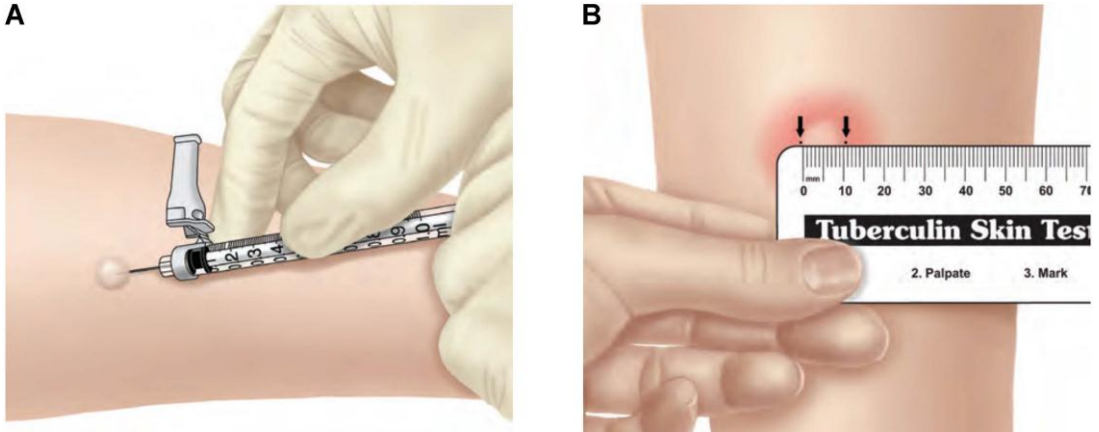
F. Studi Imunologi

Studi imunologi bertujuan untuk mengetahui bahwa dalam tubuh pasien ada kuman TB, dalam keadaan dorman atau aktif. Proses imunologi (reaksi antigen – antibody). Dalam hal ini respon tubuh terhadap infeksi mikobakteri ini yaitu respon imun bawaan atau respon imun didapat. Tujuan utama adalah untuk mengidentifikasi bukti infeksi *M. tuberculosis*. Tes imunologi ini berupa tes kulit tuberculin (TST) dan *interferon-gamma release assay* (IGRA). Kedua tes ini digunakan untuk mendeteksi TB laten. TST lebih disukai di negara berpenghasilan rendah dan menengah, sedangkan IGRA lebih banyak digunakan di negara berpenghasilan tinggi, namun tidak meninggalkan TST.⁸

1. TST

TST atau tes kulit adalah tes yang banyak digunakan untuk mendiagnosis TB (laten). Tes kulit ini menggunakan *purified protein derivated* (PPD) sebagai antigen memakai metode Mantoux yaitu menyuntikkan cairan 5 unit tuberculin (5 TU) ke bagian bawah lengan secara intradermal. Pasien kemudian harus kembali setelah 72 jam untuk diinterpretasikan. Cara membaca hasil TST adalah mengukur area yang keras atau bengkak (indurasi), kemudian diukur diameternya. Di negara-negara dengan prevalensi TB rendah sering digunakan untuk tes TB laten. Di negara-negara dengan tingkat infeksi TB tinggi mayoritas orang mungkin memiliki TB laten.

TST memiliki beberapa keuntungan yaitu butuh SDM yang tidak tinggi, biaya reagen rendah, tidak ada biaya untuk alat, persyaratan keterampilan yang terbatas, dan tidak ada persyaratan untuk laboratorium.²⁹ TST memiliki nilai prediktif yang terbatas untuk penyakit TB, tidak dapat menentukan kapan seseorang akan menjadi TB aktif. Kekurangan lain dari TST yaitu kurang reproduktif (reproduktifitas), variabilitas interreader. Kelemahan operasional lain adalah pasien perlu kembali datang untuk membaca hasil TST.⁸



Gambar 1. (A) cara menyuntik dan (B) cara membaca TST. TST menyuntikkan tuberculin (5 TU). Reaksi hipersensitivitas tipe lambat dapat terjadi dalam 48 sampai 72 jam. Reaksi ini akan menyebabkan eritema dan indurasi kulit di tempat suntikan. Hanya indurasi transversal yang diukur. Interpretasi menggunakan cut-off yang berdasar risiko. (disitasi dari pustaka 30. CDC (ed). 2013)

Interpretasi hasil TST :

- Reaksi TST indurasi ≥ 5 mm dinilai positif pada:
 - Orang dengan infeksi HIV
 - Kontak dekat dengan orang dengan penyakit TB infeksius
 - Orang dengan perubahan fibrotik pada radiografi thorax yang belum mendapatkan pengobatan TB
 - Pasien yang menjalani transplantasi organ
 - Kondisi immunosupresi lainnya (termasuk pengguna prednison ekuivalen ≥ 15 mg/hari selama 1 bulan atau lebih atau menggunakan antagonis TNF- α)
- Reaksi TSK indurasi ≥ 10 mm dinilai positif pada :
 - Riwayat dari daerah yang tinggi prevalensi TB
 - Penyalahguna obat injeksi
 - Orang yang bertempat tinggal atau bekerja di tempat yang berisiko tinggi, seperti fasilitas rehabilitasi jangka panjang, rumah sakit, dan pelayanan kesehatan lain, tinggal bersama dengan orang dengan HIV/AIDS
 - Petugas laboratorium mikobakteriologi

- Anak usia < 4 tahun; bayi, anak, dan remaja yang terpapar orang dewasa yang tergolong risiko tinggi
- Reaksi TTK indurasi ≥ 15 mm dinilai positif pada :
 - Orang yang tidak memiliki faktor risiko TB

TST tidak sempurna. Kadang-kadang TST menunjukkan bahwa orang memiliki TB padahal sesungguhnya tidak, atau sebaliknya orang tidak memiliki TB, padahal sebenarnya ya. TST positif palsu pada post vaksinasi BCG. Hasil negative palsu bisa terjadi pada populasi tertentu, yaitu pada anak-anak, lansia dan orang dengan AIDS. Negative palsu juga bisa terjadi orang yang baru terinfeksi TB, system imunnya belum bereaksi terhadap mikobakteri TB.

2. IGRA

IGRA adalah tes darah *ex vivo* dari respon imunitas sel-T; tes ini mengukur pelepasan sel T-interferon-gamma (IFN-gamma), sebuah sitokin inflamasi, setelah rangsangan oleh antigen spesifik ke kompleks *M. tuberculosis*. Antigen-antigen ini termasuk target awal antigenik 6 (ESAT-6) dan protein filtrasi kultur 10 (CFP-10), keduanya dikodekan oleh gen yang terletak di dalam wilayah perbedaan 1 lokus genom *M. tuberculosis*. ESAT-6 dan CFP-10 dianggap lebih spesifik untuk *M. tuberculosis* daripada PPD karena ESAT-6 dan CFP-10 tidak diproduksi oleh strain vaksin BCG. Ada beberapa bukti reaktivitas silang antara ESAT-6 dan CFP-10 dari *M. tuberculosis* dan *Mycobacterium leprae*.⁸

Dua IGRA komersial tersedia di banyak negara: tes QuantiFERON-TB (QFT) Gold In-Tube (Qiagen, Valencia, CA) dan T-SPOT.TB assay (Oxford Immunotec, Abingdon, Inggris). Kedua tes disetujui oleh Administrasi Makanan dan Obat AS (FDA), Kanada Kesehatan, dan Conformité Européenne yang ditandai untuk digunakan di Eropa.⁸

Tes QFT-Gold In-Tube saat ini adalah tes berbasis-tes immunosorbent berbasis-enzyme-linked, yang menggunakan peptida dari ESAT-6 dan CFP-10 serta peptida dari TB7.7 [Rv2654c] dalam format in-tube di mana peptida dilapisi ke permukaan bagian dalam tabung di mana darah vena diambil. Setelah inkubasi, tes immunosorbent enzim-linked dilakukan untuk mengukur jumlah IFN-gamma dalam satuan internasional per mililiter yang diproduksi dalam tabung antigen dibandingkan

dengan tabung kontrol. Seseorang dianggap positif untuk infeksi *M. tuberculosis* jika respon IFN-gamma terhadap antigen TB berada di atas *cut-off* tes.⁸

QuantiFERON-TB Gold-Plus (QFT-Plus) adalah IGRA generasi baru yang diluncurkan oleh Qiagen pada tahun 2015. QFTPlus menggunakan dua tabung antigen TB (TB1 dan TB2). Kedua tabung antigen termasuk peptida dari ESAT-6 dan CFP-10. Sementara peptida di TB1 dirancang untuk memperoleh respon IFN-gamma dari sel T helper CD4 +, TB2 mengandung peptida tambahan untuk mendapatkan respon dari CD8 + sel T sitotoksik. Tujuannya adalah untuk meningkatkan sensitivitas pengujian. Tes ditafsirkan sebagai positif ketika hasil tabung antigen positif. Data yang dipublikasikan pada tes yang lebih baru ini terbatas,³¹ tetapi studi sedang berlangsung. Belum ada panduan kebijakan tentang QFT-Plus.⁸

T-SPOT.TB adalah assay immunospot yang dikaitkan dengan enzim yang dilakukan pada sel mononuklear darah perifer yang terpisah dan dihitung yang diinkubasi dengan peptida ESAT-6 dan CFP-10. Hasilnya dilaporkan sebagai jumlah sel T penghasil IFN-gamma (sel pembentuk spot). Seseorang dianggap positif untuk infeksi *M. tuberculosis* jika jumlah tempat di antigen TB melebihi ambang batas tertentu relatif terhadap sumur kontrol negatif.⁸

IGRA pada decade pertama, data awal meningkatkan harapan bahwa TST dapat diganti dengan uji *in vitro* dengan kinerja yang lebih baik. Satu dekade kemudian, setelah sejumlah besar penelitian, bukti menunjukkan bahwa baik TST dan IGRA dapat diterima tetapi tes tidak sempurna untuk skrining LTBI. TST dan IGRA adalah penanda tidak langsung dari paparan *M. tuberculosis*, dan tidak ada tes yang mampu membedakan secara akurat antara LTBI dan TB aktif atau untuk menyelesaikan berbagai fase dalam kontinum infeksi *M. tuberculosis*.⁸

Studi menunjukkan bahwa baik TST dan IGRA tidak dapat membedakan individu yang telah berhasil membersihkan infeksi *M. tuberculosis* (yaitu, tidak lagi membutuhkan terapi) dari mereka yang memiliki infeksi yang sebenarnya (yang dapat menerima terapi).³² Ketidakmampuan untuk membedakan hasil dapat berdampak overtreatment dengan peningkatan biaya dan efek samping. Baik TST dan IGRA sensitivitasnya menurun pada pasien

immunocompromised, terutama pada mereka dengan depresi imun berat, dan memiliki nilai prediktif yang rendah untuk perkembangan menjadi TB aktif.^{33,34}

DAFTAR PUSTAKA

1. Lemaire J-F, Casenghi M. New diagnostics for tuberculosis: fulfilling patient needs first. *J Int AIDS Soc* 2010; 13: 40.
2. Bailey S L, Roper M H, Huayta M, Trejos N, Lopez Alarcon V, Moore D. Missed opportunities for tuberculosis diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 205–210, i.
3. Storla D G, Yimer S, Bjune G A. A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. *BMC Public Health* 2008; 8: 15.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015 (WHO, 2015).
5. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2017 Jun 8]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
6. Pai M., Behr M. A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C. C., Ginsberg A., Swaminathan A., Spigelman M., Getahun H., Menzies D. and Raviglione M. 2016. Tuberculosis, *NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS*; 2:1-23.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2017 Jun 8]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
8. Pai M. and Behr M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection and Interferon-Gamma Release Assays. *Microbiol Spectr*, 4(5):TBTB2-0023-2016.
9. World Health Organization. 2014. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. WHO, Geneva, Switzerland.
10. Getahun H, et al. 2015. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 46:1563–1576 <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01245-2015>
11. Siddiqi, Kamran “Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence”, *The Lancet Infectious Diseases* 2003;3:288
12. Getahun, H., Harrington, M., O'Brien, R. & Nunn, P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in

- resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet* 369, 2042–2049 (2007).
13. “TB diagnosis: Improving the yield with fluorescence microscopy”, 2007 www.aidsmap.com/TB-diagnosis-Improving-the-yield-with-fluorescence-microscopy/“Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis”, WHO, 2011 www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/policy_statements/en/
 14. Jeong Y. J., Lee K. S., Yim, Jae-Joon. The diagnosis of pulmonary tuberculosis: a Korean perspective. *Precision and Future Medicine* 2017;1(2):77-87
 15. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: policy update [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2017 Jun 8]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/112472>
 16. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-15.
 17. Kwak N, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Lee SM, et al. Diagnostic accuracy and turnaround time of the Xpert MTB/ RIF assay in routine clinical practice. *PLoS One* 2013;8: e77456
 18. Lee HY, Seong MW, Park SS, Hwang SS, Lee J, Park YS, et al. Diagnostic accuracy of Xpert(R) MTB/RIF on bronchoscopy specimens in patients with suspected pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:917-21.
 19. Kim YW, Seong MW, Kim TS, Yoo CG, Kim YW, Han SK, et al. Evaluation of Xpert((R)) MTB/RIF assay: diagnosis and treatment outcomes in rifampicin-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015;19:1216-21.
 20. Geng E, Kreiswirth B, Burzynski J, Schluger NW. Clinical and radiographic correlates of primary and reactivation tuberculosis: a molecular epidemiology study. *JAMA* 2005; 293:2740-5.
 21. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191: 834-44
 22. Sharma M, Sandhu MS, Gorski U, Gupta D, Khandelwal N. Role of digital tomosynthesis and dual energy subtraction digital radiography in detection of parenchymal lesions in active pulmonary tuberculosis. *Eur J Radiol* 2015; 84:1820-7.

23. World Health Organization. Early detection of tuberculosis: an overview of approaches, guidelines and tools [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2017 [cited 2017 Jun 8]. Available from: www.who.int/entity/tb/publications/tb-detection-guideline/en/
24. Joh JS, Lee CH, Lee JE, Park YK, Bai GH, Kim EC, et al. The interval between initiation of anti-tuberculosis treatment in patients with culture-positive pulmonary tuberculosis and receipt of drug-susceptibility test results. *J Korean Med Sci* 2007;22:26-9.
25. Muyoyeta M, Schaap JA, De Haas P, Mwanza W, Muvwimi MW, Godfrey-Faussett P, et al. Comparison of four culture systems for Mycobacterium tuberculosis in the Zambian National Reference Laboratory. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13:460-5.
26. Joint Committee for the Revision of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. 3rd ed. Cheongju (KR): Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2017.
27. Nathavitharana RR, Cudahy PG, Schumacher SG, Steingart KR, Pai M, Denkinger CM. Accuracy of line probe assays for the diagnosis of pulmonary and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017;49:1601075.
28. Theron G, Peter J, Richardson M, Warren R, Dheda K, Steingart KR. GenoType(R) MTBDRsl assay for resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD010705
29. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. 2006. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and nontuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 10:1192–1204
30. CDC (ed). 2013. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. CDC, Atlanta, GA. <http://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter3.pdf>.
31. Hoffmann H, Avsar K, Göres R, Mavi SC, Hofmann-Thiel S. 2016. Equal sensitivity of the new generation QuantiFERON-TB Gold plus in direct comparison with the previous test version QuantiFERON-TB Gold IT. *Clin Microbiol Infect* 22:701–703
32. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Hölscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovic I, Duarte R, Cirillo DM, C Lange for the TBNET. 2009. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? *A*

- TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 33:956–973
<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00120908>.
33. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, Metcalfe JZ, Cattamanchi A, Dowdy DW, Dheda K, Banaei N. 2014. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Microbiol Rev* 27:3–20 <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00034-13>.
34. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, Menzies D, Mwansa-Kambafwile J, Fielding K, Wilkinson RJ, Pai M. 2012. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 12:45–55
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70210-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70210-9).

**PERAN CD8⁺ DALAM PEMERIKSAAN INTERFERON GAMMA
RELEASE ASSAY UNTUK MENDETEKSI INFEKSI TB**

Elva Aprilia Nasution

ABSTRACT

Tuberkulosis (TBC) masih menjadi salah satu penyakit menular dengan mortalitas tertinggi di seluruh dunia selain *human immunodeficiency virus* (HIV)/AIDS. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan sepertiga populasi dunia terinfeksi HIV secara laten dengan bakteri TB/ *latent tuberculosis infection* (LTBI) dan lebih dari sepertiga kasus TB aktif tetap tidak terdiagnosis. Pemeriksaan pelepasan interferon- γ (IFN- γ) (*Interferon Gamma Release Assay* /IGRA) dapat memberikan hasil positif pada TB aktif dan LTBI.

Pemeriksaan IGRA dengan QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) adalah pemeriksaan laboratorium yang mengukur respon terhadap antigen peptida spesifik TB ESAT-6 dan CFP-10 (TB 7.7 di QFT-GIT, telah dihapus), dirancang untuk mendapatkan respon imun yang dimediasi oleh sel dari limfosit T-helper CD4⁺ dan peptida baru yang dapat merangsang produksi interferon oleh sel CD4⁺ dan CD8⁺. Pemeriksaan ini merupakan tes tidak langsung untuk infeksi *M. tuberculosis*, sama seperti *tuberculin skin test* (TST), namun lebih spesifik dan tidak terpengaruh oleh vaksinasi *Bacille Calmette-Guerin* (BCG) dan sebagian besar infeksi mikobakteria lingkungan (kecuali *M. Kansasii*, *M. Marinum* dan *M. Szulgai*), sehingga tidak terjadi reaksi positif palsu. Spesifisitas QuantiFERON-TB Gold Plus secara konsisten terbukti > 97% pada individu dengan risiko TB rendah. Sensitivitas QuantiFERON-TB Gold Plus 94% pada individu dengan TB aktif, namun bervariasi tergantung pada daerah tinggal dan tingkat penyakit TB. QFT telah terbukti 2-4 kali lebih baik daripada TST dalam mendeteksi individu LTBI yang berisiko tinggi menjadi TB aktif, dan ini dikombinasikan dengan spesifisitasnya 99%, memberikan keyakinan bahwa QFT-Plus mendeteksi mereka yang benar-benar terinfeksi.

Studi Raby dkk. di tahun 2007 menunjukkan proporsi pasien koinfeksi TB-HIV dan jumlah CD4 rata-rata di antara pasien HIV dan AIDS yang sama. Keseluruhan sensitivitas QFT-Plus serupa dengan sensitivitas QGIT dan TST; Namun, berbeda dengan QGIT dan TST, keseluruhan sensitivitas QFT-Plus tidak terpengaruh oleh status HIV. Studi QGIT di sejumlah negara telah menunjukkan sensitivitas pemeriksaan yang lebih rendah di antara pada pasien HIV dan AIDS. Sensitivitas QFT-Plus pada pasien HIV dan AIDS dengan jumlah CD4 100 lebih tinggi dibandingkan dengan QGIT.

CONTROVERSION OF PHARMACOLOGIC THERAPY FOR ANOREXIA IN ELDERLY : FOCUS ON MEGESTROL ACETATE

RA Tuty Kuswardhani

Divisi Geriatri

Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Lansia kerap mengalami berbagai masalah kesehatan, salah satunya adalah mengatur asupan makanan secara memadai dan menghindari penurunan berat badan. Hilangnya nafsu makan dan atau penurunan jumlah asupan makanan yang terjadi pada lansia disebut anoreksi pada lansia. Etiologi anoreksia pada lansia adalah multifaktorial dan mencakup kombinasi perubahan fisiologis yang berhubungan dengan penuaan (penurunan fungsi indra penciuman dan perasa, penurunan sekresi asam lambung), kondisi patologis (Depresi, Demensia, Parkinson, penyakit somatik, obat-obatan dan intervensi iatrogenik, kesehatan gigi - mulut), dan faktor sosial (kemiskinan, kesepian) (1).

Anoreksia pada penuaan merupakan kondisi yang sering terjadi pada orang tua, terjadi pada sekitar 20% dari populasi lansia (2). Di negara-negara maju, sekitar 85% dari penduduk pada perawatan jangka panjang, terdapat rentang antara 23 dan 62% pasien lansia yang dirawat di rumah sakit dan 15% orang dewasa yang tinggal di komunitas menderita kekurangan gizi (3).

Meskipun penurunan berat badan dapat dikatakan hal normal yang dapat terjadi pada tubuh, namun penurunan berat badan lebih dari 5% selama periode enam bulan harus ditindak lanjuti. Langkah pertama untuk menangani pasien dengan penurunan berat badan adalah dengan mengidentifikasi dan mengobati setiap penyebab spesifik atau kondisi yang berkontribusi dan memberikan dukungan nutrisi ketika terindikasi. Obat-obatan oreksigenik (pendorong nafsu makan) menjadi salah satu pilihan dalam penanganan malnutrisi energi protein (4).

Fisiologi dari Saluran Pencernaan Pada Orang Lansia dan Rasa Kenyang

Keterlibatan saluran pencernaan dalam memberikan rasa kenyang melibatkan kontraksi antral, laju pengosongan lambung, pelepasan berbagai hormon pencernaan, dan umpan balik ke SSP, melalui serat-serat yang menuju ke SSP. Orang lanjut usia membutuhkan waktu lebih lama dalam proses

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

pengosongan lambung ketika mereka mencerna santapan besar. Penundaan pengosongan lambung ini dikaitkan dengan peningkatan rasa kenyang pada lansia ketimbang orang yang lebih muda. Selain itu, proses penuaan dikaitkan dengan kemerosotan dalam penyesuaian fundus mengakibatkan pengisian antral yang lebih cepat dan peningkatan peregangan sentral. Kemerosotan pada penyesuaian fundus ini disebabkan oleh penurunan dalam relaksasi fundus terhadap nitrat oksida seiring dengan proses penuaan. Ketika makanan berada di duodenum menurun atau berkurang efek rasa kenyangnya pada orang lanjut usia, dikarenakan efek dari banyak hormon pada saluran cerna (5).

Penelitian pada binatang menyiratkan bahwa hormon pencernaan memiliki efek rasa kenyang yang lebih besar pada binatang yang lebih tua. Pada orang lanjut usia, tingkat hormon *cholecystokinin* (CCK) dijumpai meningkat setelah makan dibandingkan dengan tingkat yang dijumpai pada individu yang muda. Anoreksia adalah gangguan makan yang ditandai dengan berat badan rendah (kurang dari 65 % dari berat badan normal untuk tinggi dan usianya), citra tubuh yang terganggu dan ketakutan intens terhadap kenaikan berat badannya (6).

Anoreksia berkaitan dengan Anoreksia kakesia syndrome (ACS). Anoreksia kakesia syndrome adalah: suatu keadaan yang karakteristik awal ditandai dengan hilangnya nafsu makan, penurunan berat badan dan *tissue wasting*, bersamaan dengan berkurangnya masa otot dan jaringan adipose, menyebabkan terjadinya penurunan kualitas hidup dan mendekatkan kepada kematian. Anoreksia, penurunan berat badan lebih dari 65% dari berat badan idealnya, banyak terjadi pada lansia dan menyebabkan penurunan berat badan (BB) berakibat kesakitan bahkan kematian.. Pada Geriatri lebih bersifat pada gangguan akibat perubahan proses menua. Penurunan BB pada lansia mempengaruhi usia harapan hidup. Penurunan BB pada lansia sangat sulit diterapi. Penurunan BB > 4% menurunkan usia harapan hidup 2 tahun (6) .

Akibat anoreksia anatara lain :

1. Daya tahan terhadap infeksi menurun
2. Penurunan fungsi kognitif.
3. Penurunan BMI dan masa otot
4. Penurunan visus mata (*degenerasi macula*)
5. Osteoporosis
6. Penurunan kualitas hidup dan kemampuan fungsionalnya
7. Lansia akan jatuh pada keadaan "frailty (rapuh)" dan akhirnya menjadi sindrom gagal pulih (*failure to thrive*) yang mengakibatkan kematian saat terkena stress baik fisik maupun psikis (6).

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Pada berbagai penelitian, kehilangan nafsu makan pada lansia, merupakan awal dari kakesia, infeksi, depresi, komplikasi dan penyebab kesakitan dan kematian. Adanya perubahan hormon, perubahan aktivitas, perubahan asupan makanan, IL -1, IL – 6 merupakan faktor yang menyebabkan penurunan nafsu makan pada populasi lansia (6).

Penambahan usia juga diasosiasikan dengan penurunan kecepatan metabolik basal, penurunan kemampuan indra pengecap dan penciuman (7). Penglihatan, penciuman, pengecap dan tekstur makanan mempunyai andil untuk keinginan makan dan dapat menstimulasi atau menghambat konsumsi berikutnya. Sistem sensor normal penting untuk menikmati makanan. Kemampuan mencium dan mengecap makanan merupakan unsur yang terpenting. Berbagai masalah gigi, infeksi, penyakit kronis juga mengakibatkan penurunan asupan makanan pada lansia. Rasa, aroma, penglihatan dan tekstur/ bentuk makanan merupakan komponen penting dari penilaian kenikmatan makanan. Lansia yang mengalami indera penciuman dan pengecap yang berkurang akan mengalami kehilangan nafsu makan. Banyak studi menunjukkan bahwa ambang batas untuk mendeteksi selera tertentu (misalnya: manis, asin, pahit) akan meningkat dengan semakin bertambahnya usia dan obat-obatan tertentu dapat mengurangi fungsi indera pengecap dan penurunan sensitifitas rasa. Banyak penelitian melaporkan bahwa orang lansia yang mengkonsumsi obat-obatan tertentu kurang mampu mendeteksi rasa tertentu. Berbagai penelitian membandingkan persepsi rasa pada kelompok lansia yang hasilnya orang lansia memiliki penurunan terhadap cita rasa dibanding orang dewasa (7).

Efek dari pemberian obat yang berlebihan/polifarmasi dari berbagai penelitian didapatkan terjadinya penurunan asupan makan pada lansia.

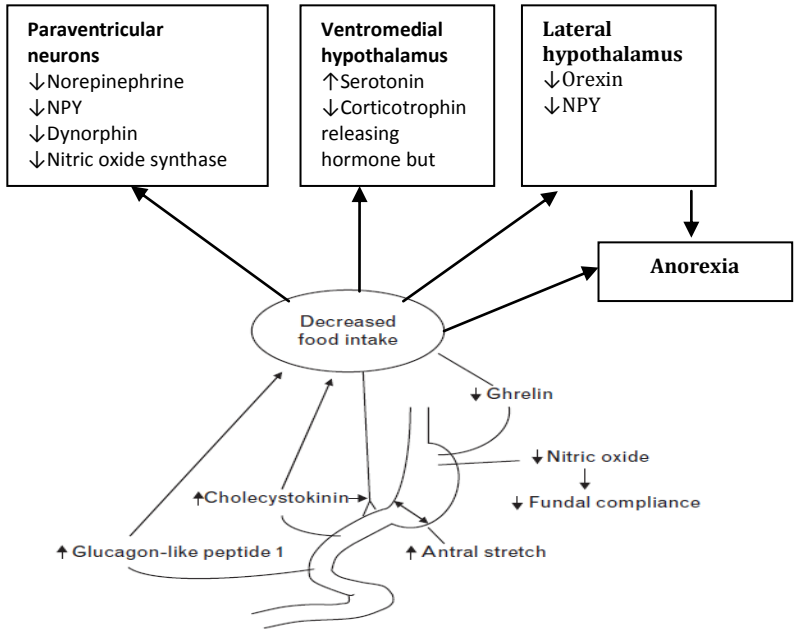
Hormon *cholecystokinin* (CCK), yang disekresikan oleh usus proksimal juga berperan dalam memberikan respon kenyang dan membantu memperantarai pengosongan lambung. Sensitivitas terhadap efek CCK meningkat seiring dengan peningkatan usia, sehingga lansia memiliki sensitivitas lebih tinggi terhadap CCK. Hormon lainnya, glucagon-like peptide 1 dan Ghrelin; bahwa peningkatan glucagon-like peptide 1 dan penurunan Ghrelin berperan terhadap fisiologi anoreksia pada lansia (8).

Tabel 1. Obat-obatan yang berkaitan dengan penurunan berat badan (4,7)

Daftar Obat Yang Berhubungan Dengan Penurunan Berat Badan
<i>SSRI Antidepressants</i>
• Citalopram hydrobromide
• Fluoxetine
• Paroxetine
<i>Cardiac Agents</i>
• Bepidil
• Digoxin
• Furosemide
<i>Stimulants and Appetite Suppressants</i>
• Amphetamine/dextroamphetamine
• Dextroamphetamine sulfate
• Methylphenidate
• Pemoline
• Phentermine
• Sibutramine HCl monohydrate
<i>Benzodiazepines</i>
• Clonazepam
• Lorazepam
<i>Miscellaneous</i>
• Metformin

Patologis Anoreksia

Penyebab patologis dari anoreksia dalam proses penuaan dapat dibagi menjadi penyebab psikososial dan medis. Depresi adalah penyebab paling umum dari anoreksia pada orang lansia baik dalam komunitas maupun dalam institusi. Anoreksia yang dikaitkan dengan depresi kemungkinan besar terkait dengan peningkatan pada neurotransmitter anorektik yang kuat, hormon kortikotropin yang meningkat pada orang-orang yang mengalami depresi. Penyakit medis terbanyak yang sering menyertai anoreksia adalah; karsinoma, HIV dan penyakit degeneratif yang menginduksi nyeri (4,8).



Gambar 1. Perubahan saluran pencernaan dan neurotransmitter pada hipotalamus yang menyebabkan anoreksia dan proses penuaan (8)

Diagnosis Diferensial

Diagnosis Diferensial dari kehilangan berat badan orang lanjut usia disimpulkan dengan mnemonic “Meals on Wheels” seperti tabel 2.

Pengukuran Status Gizi Pada Orang Lansia

Pengukuran Status Gizi pada orang lanjut usia biasanya dilakukan dengan pengukuran antropometri dengan mengukur Body Mass Index (BMI), dengan rumus tinggi badan yang diukur pada lansia dengan menggunakan tinggi lutut dengan rumus (7,9):

Pria = (2.02 x tinggi lutut (cm)) – (0.04 x umur (tahun)) + 64.19
 Wanita = (1.83 x tinggi lutut (cm)) – (0.24 x umur (tahun)) + 84.88

Tabel 2. Diagnosis Differensial dengan mnemonic “Meals on Wheels” (4,8)

Medications (e.g., digoxin, theophylline, antipsychotic agents)
Emotional problems (depression)
Anorexia tardive (nervosa) or alcoholism
Late-life paranoia
Swallowing disorders (dysphagia)
Oral problems (e.g., poorly fitting dentures)
Nosocomial infections (tuberculosis, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Clostridium difficile</i>)
Wandering and other dementia-related behaviors
Hyperthyroidism, hypercalcemia, hypoadrenalism
Enteric problems (e.g., malabsorption)
Eating problems (e.g., difficulty in self-feeding)
Low-salt, low-cholesterol diet
Stones (cholelithiasis)

Klasifikasi IMT

< 18,5 : Kurus (Kurang) ; 18,5 – 22,9 : Normal; 23 – 29,9 : Kelebihan (Overweight); 30 – 34,9: Kegemukan (Obesitas) Tingkat I; 35–39,9(9): Kegemukan (Obesitas) Tingkat II; >40: Kegemukan (Obesitas) Tingkat III (7,9)

Masalah pada gigi dapat mengakibatkan penurunan pada asupan makanan. Infeksi, sebagai contoh, *Helicobacter pylori*, tuberculosis, atau infeksi saluran kemih menimbulkan anoreksia disebabkan oleh sitokin yang meningkat. Cholecystitis juga merupakan penyebab anoreksia. Individu pengidap penyakit Parkinson atau kemerosotan fungsional sulit untuk makan sendiri. Dari penelitian didapatkan butuh waktu sampai 45 menit untuk memberi makan seorang berpenyakit Parkinson dan Demensia. Ketidakmampuan untuk berbelanja atau menyiapkan makanan bisa mengakibatkan anoreksia kronis jika lansiat tersebut seniri. Kondisi kronis semacam gagal jantung kongestif dan penyakit paru obstruktif kronis juga bisa mengakibatkan anoreksia (10).

Penatalaksanaan Anoreksia

Berdasarkan pada prevalensi yang tinggi dari anoreksia, semua orang lanjut usia harus dikaji untuk anoreksia, dengan alat bantu sederhana semacam Kuesioner Penilaian Nutrisi yang disederhanakan (SNAQ), yang telah ditunjukkan memiliki kemampuan prediktif yang baik atas penurunan berat badan di masa depan dan malnutrisi energi protein (11,12). Ada 2 golongan penambah nafsu makan yang saat ini disetujui oleh FDA: Megestrol Asetat dan

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Mirtazapine, beberapa yang lain masih dalam taraf uji coba: Ghrelin, GLP1 (11,12).

Pada semua orang pengidap anoreksia, tinjauan klinis yang seksama harus dilakukan untuk mencoba mendeteksi kondisi yang dapat diobati. Dua jenis obat yang paling umum diresepkan dalam praktek saat ini untuk penambah nafsu makan adalah Megestrol Asetat dan Mirtazapine. Pada naskah ini hanya dibahas tentang manfaat pemakaian dan kontroversi penggunaan Megestrol Asetat pada populasi tua dengan anoreksia.

Megestrol Asetat

MA merupakan obat anti kanker, kanker payudara dan cervix tetapi juga mempunyai efek untuk meningkatkan nafsu makan dan biasanya digunakan untuk pengobatan anoreksia dan chaheksia. Anoreksia nervosa (AN) adalah sebuah gangguan makan yang ditandai dengan penolakan untuk mempertahankan berat badan yang sehat dan rasa takut yang berlebihan terhadap peningkatan berat badan akibat pencitraan diri yang menyimpang. Pencitraan diri pada penderita AN dipengaruhi oleh bias kognitif (pola penyimpangan dalam menilai suatu situasi) dan memengaruhi cara seseorang dalam berpikir serta mengevaluasi tubuh dan makanannya. AN merupakan sebuah penyakit kompleks yang melibatkan komponen psikologikal, sosiologikal, dan fisiologikal, pada penderitanya ditemukan peningkatan rasio enzim hati ALT dan GGT, hingga disfungsi hati akut pada tingkat lanjut (13).

Megestrol aasetat (MA) adalah progestin sintesis dan agen antineoplastik yang pertama kali disetujui oleh *United States Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan paliatif atas kanker payudara dan endometrium tingkat lanjut (13). Kenaikan berat badan secara signifikan adalah efek yang merugikan dari pengobatan yang menuntun ke penelitian lebih lanjut pada kondisi penyakit lain yang diketahui menyebabkan anoreksia dan/atau kakesia. Penggunaan megestrol aasetat telah mendapat-persetujuan dari FDA untuk pengobatan penurunan berat badan terkait dengan HIV-AIDS (14).

MA adalah antiandrogen progestasional yang secara signifikan mencegah produksi androgen dan kerja yang dimediasi oleh androgen pada dosis 120 sampai 160 mg per hari. Saat diberikan sendiri MA menekan gonadotropin dan testosteron serum.

MA adalah derivat aktif progesteron alamiah yang telah terbukti memperbaiki nafsu makan, asupan kalori dan status gizi pada berbagai uji klinik. Mekanisme yang mendasari peningkatan berat badan belum jelas namun

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

telah dipostulasikan bahwa aktivitas MA sebagian dimediasi melalui neuropeptida Y yang merupakan stimulan nafsu makan sentral yang penting. MA juga menurunkan produksi serotonin dan sitokin (IL 1, IL 6 dan TNF α) in vitro melalui sel mononuklear perifer pada pasien kanker. Sitokin ini terlibat dalam anoreksia terkait kondisi katabolik (14).

MA ditoleransi dengan baik pada pasien dengan penyakit ganas dan memiliki efek dosis-respons positif pada stimulasi ppetit. Loprinzi et al menemukan dosis optimal dalam penelitian mereka menjadi 800 mg / hari. FDA menyetujui pada 1994 penggunaan MA untuk pengobatan anoreksia, kakesia, dan/atau penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan dan signifikan pada HIV (14).

MA pertama kali diproduksi dalam bentuk tablet, kemudian dalam bentuk suspensi oral terkonsentrasi, dan yang terbaru, dalam bentuk suspensi oral yang dikembangkan menggunakan teknologi nanokristal (15).

MA mampu meningkatkan asupan makanan baik pada penelitan dgn hewan atau manusia. MA memiliki efek metabolik, terutama berpotensi atas anti inflamasi. Berdasarkan penelitian Yeh et al menunjukkan bahwa penggunaan MA dalam mengobati kakesia pada orang tua dapat meningkatkan kualitas hidup dan berat badan. MA dapat meningkatkan nafsu makan dan memiliki kecenderungan untuk meningkatkan berat badan. Selain itu juga dapat meningkatkan kualitas hidup. Selama penelitian, pengurangan kadar sitokin aminatori proinflam dikaitkan dengan peningkatan kualitas hidup, serta peningkatan nafsu makan, massa otot tanpa lemak, dan berat keseluruhan. Kebanyakan pasien mengalami peningkatan nafsu makan selama 6 minggu dengan pengobatan MA, meskipun kenaikan berat badan belum signifikan pada saat itu. Perawatan dengan MA selama 12 minggu memungkinkan untuk meningkatkan nafsu makan yang akan menghasilkan penambahan berat badan (15,16).

Tahun 1993, Megestrol Acetate mendapatkan persetujuan dari FDA untuk indikasi anoreksia, kakesia dan kehilangan nafsu makan / berat badan pada pasien HIV AIDS.

Indikasi MA : anoreksia dan kakesia pada pasien, geriatri dan penyakit kronis lainnya.

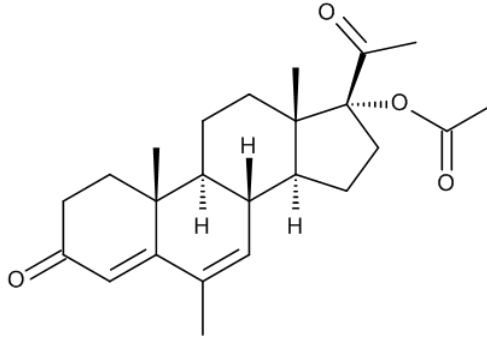
Dosis

Umum : 800 mg **ATAU** 400 mg 1 x sehari

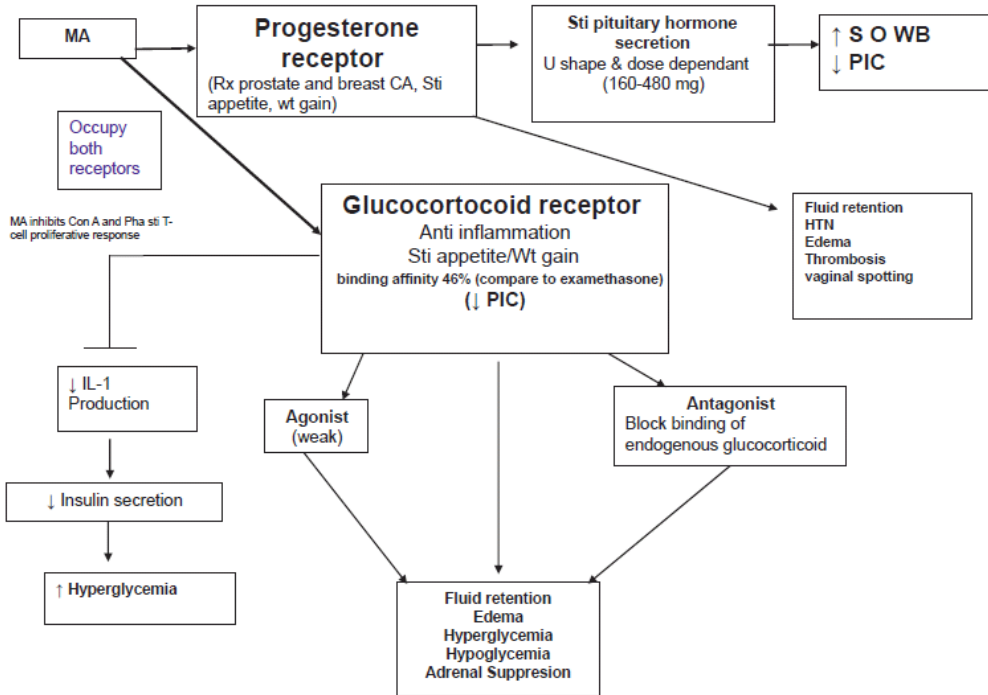
Geriatrici : 400 mg 1 x sehari

Maksimal penggunaan : 12 minggu

Washing periode : 1 – 2 minggu (16).



Gambar 2. Struktur Kimia Megestrol Asetat (17)



Gambar 3. Mekanisme Kerja Megestrol Asetat (17)

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Megestrol Acetate (MA) dapat meningkatkan nafsu makan dengan dosis 800 mg dan umumnya diberikan selama 12 minggu. Percobaan dilakukan untuk pasien pria dan wanita dan umumnya merupakan pasien geriatri (18).

Peningkatan kadar IL-6, TNFR-p75, persentasi neutrofil diasosiasikan dgn peningkatan persentase kematian sementara peningkatan kadar albumin, pre albumin, albumin final, dan berat badan diasosiasikan dengan berkurangnya persentase kematian (19).

MA mampu meningkatkan berat badan pada pasien lansia yang mengalami dialisis. Pada penelitian ini juga menemukan bahwa perubahan sitokin dikorelasikan dengan kenaikan berat badan dan lemak (*fat free mass*). Dosis 800 mg sekali sehari selama 20 minggu. Pada minggu ke 24, dilakukan evaluasi akhir. Terjadi peningkatan berat badan 5.03 Kg untuk kelompok yang diberi MA, sementara 0.68 Kg untuk kelompok plasebo. Peningkatan masa lemak 2.81 Kg pada kelompok MA, sementara penurunan 0.18 Kg pada kelompok plasebo (20).

Pada 12 minggu setelah terapi MA Multicenter tidak terdapat perbedaan signifikan pada *wight gain group* studi yang diberikan terapi MA. Tetapi pada 25 minggu terapi MA, terdapat signifikansi terapi dengan hasil 61,9% sampel meningkat 1,82 kg berat badannya dibanding 21,7% yang tidak ada peningkatan berat badan (20).

Farmakokinetik dan Farmakodinamik Megestrol Asetat

Farmakokinetik merupakan bagian ilmu farmakologi yang mempelajari perjalanan obat tentang nasib dan perjalanan obat di dalam tubuh dari diminum hingga mencapai tempat kerja obat. Terdapat 4 fase, antara lain

1. Fase Absorpsi, dimana fase ini merupakan fase penyerapan obat pada tempat masuknya obat selain itu faktor absorpsi ini akan mempengaruhi jumlah obat yang harus diminum dan kecepatan perjalanan obat didalam tubuh.
2. Fase Bioavailabilitas, dalam fase ini menggambarkan kecepatan dan kelengkapan absorpsi sekaligus metabolisme obat sebelum mencapai sirkulasi sistemik.
3. Fase Distribusi merupakan fase penyebaran atau distribusi obat didalam jaringan tubuh. Faktor distribusi ini dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk obat yang digunakan, komposisi jaringan tubuh, distribusi obat dalam cairan atau jaringan tubuh, ikatan dengan protein plasma dan jaringan.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

4. Fase Biotransformasi, fase ini dikenal juga dengan metabolisme obat, dimana terjadi proses perubahan struktur kimia obat yang dapat terjadi didalam tubuh dan dikatalisis oleh enzim.
5. Fase Ekskresi, merupakan proses pengeluaran metabolit yang merupakan hasil dari biotransformasi melalui berbagai organ ekskresi. Kecepatan ekskresi ini akan mempengaruhi kecepatan eliminasi atau pengulangan efek obat dalam tubuh.

Farmakodinamik merupakan efek obat terhadap fungsi berbagai organ, pengaruh obat terhadap reaksi biokimia dan struktur obat meliputi mekanisme kerja obat, reseptor obat dan transmisi sinyal biologi (20).

Efek Obat

1. Efek utama (main effect)
Merupakan efek yang diharapkan
2. Efek samping (side effect)
Merupakan efek yang tidak diharapkan, yang terjadi di samping efek utama pada dosis terapi, bisa merugikan, dan bisa menguntungkan (20).

Kontroversi Megestrol Asetat

Efek samping yang sering dialami

Lebih dari 10% (terjadi pada 10 orang dari setiap 100 orang) mengalami efek samping dari Megestrol. Tetapi, biasanya seseorang yang minum Megestrol akan mengalami satu atau dua efek samping dari yang tertulis dibawah ini, dan kemungkinan efek samping yang dirasakan hanya ringan (20).

1. Nafsu makan yang meningkat
2. Berat badan bertambah karena nafsu makan yang meningkat dan asupan makanan yang lebih banyak – karena itu awasi makanan /diet anda (jaga supaya diet anda tetap sehat dan seimbang) dan tetap berolahraga (sebisanya) bisa membantu mengontrol berat badan bagi mereka yang berat badannya berlebihan.
3. Hot flush dan keluar banyak keringat banyak (halaman tentang hot flush dan keringat sedang ditulis)
4. Muka/wajah yang membulat (sering dinamakan 'moon face')
5. Meningkatnya tekanan darah
6. Meningkatnya kadar gula darah – anda akan perlu melakukan tes darah untuk memeriksa kadar gula darah

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

7. Susah buang air besar (konstipasi) – jika anda mengalami susah buang air besar, anda harus banyak minum dan beritahu dokter anda jika konstipasi berlangsung lebih dari 3 hari.
8. Penggumpalan darah dimana gumpalan darah (blood clot) pada pembuluh darah tertentu. Sebaiknya langsung kontak dokter anda (atau pergi ke Instalasi Gawat Darurat RS dimana anda mendapatkan perawatan kanker) kalau anda mengalami kesulitan bernafas (sesak nafas) atau nyeri pada dada. Juga, kontak dokter anda jika pada tungkai/kaki ada daerah yang tears nyeri (yang sebelumnya tidak ada) atau bengkak atau ada daerah yang kalau diraba terasa hangat dan berwarna kemerahan(22).

Efek samping yang kadang-kadang timbul (23).

Pada mereka yang minum Megestrol, kira-kira diantara 1 dan 10 orang dalam setiap 100 orang ditemukan mengalami gejala berikut ini:

1. Mual/enek , terutama ada saat pertama kali minus Megestrol.
2. Produksi cairan tubuh yang berlebihan yang lalu menimbulkan penimbunan cairan di bagian tertentu dari tubuh, bisa menyebabkan bengkak pada pergelangan kaki dan jari-jari.
3. Perdarahan dari vagina (flek/spotting) yang jelas bukan bagian dari menstruasi.
4. Menstruasi anda berhenti.
5. Sakit kepala
6. Rasa capek dan lemah
7. Rambut menipis
8. Ruam (kemerahan) pada kulit yang bisa terasa gatal
9. Mood yang naik turun
10. (ada laki-laki) kehilangan kemampuan ereksi
11. Banyak kentut
12. Buang air kecil lebih sering dari biasanya
13. Diare/mencret – bila anda mengalami hal ini harus dipastikan anda minum air yang banyak (usahakan minum oralit atau minimal Pocari Sweat) , lapor pada dokter kalau setelah 3 hari diarenya makin berat.
14. Meningkatnya kadar calcium di dalam darah (test darah teratur akan memperlihatkan kadar calcium di dalam darah).
15. Ruam di kulit yang mungkin terasa gatal
16. Perubahan kerja jantung atau keadaan jantung itu sendiri-dimana bisa meningkatkan resiko terjadinya serangan jantung – dokter anda akan

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

memeriksa jantung anda secara teratur selama terapi dengan Megestrol.

17. Nyeri di daerah dimana ada kanker/tumor, ada waktu pertamakali anda minum Megestrol
18. Reaksi alergi – beri tahu segera dokter yang merawat anda jika tiba-tiba timbul bengkak di muka, bibir dan lidah, atau timbul ruam (rash) di kulit atau sesak nafas
19. Timbulnya Carpel tunnel syndrome – tanda-tandanya nyeri atau rasa kesemutan dan lemah pada daerah tangan.

Kontroversi pada wanita hamil dan menyusui, ada perdarahan saluran cerna atas dan bawah mengakibatkan gangguan hipertensi, perubahan mood/perasaan, pasien mual muntah dan hiperglikemia. Pada pasien-pasien dengan BPH mempengaruhi testoteron. Pada laki-laki menurunkan kemampuan ereksi dan libidonya(24).

Efek merugikan yang paling umum dari megestrol asetat adalah diare, perut kembung, ruam, hipertensi, mual, susah tidur, dan sakit kepala. Efek merugikan, kecuali untuk sakit kepala (yang timbul dengan pemakaian 100 mg/hari), tampak-nya paling umum dengan dosis 800 mg/hari. Efek merugikan dilaporkan pada empat dari 10 percobaan yang dievaluasi. Para peneliti dari hanya satu percobaan mengamati perbedaan pada efek merugikan diantara kisaran dosis yang ber-beda (21,23). Mereka melaporkan penurunan pada level kortisol sampai kurang dari 8 ng /ml pada dosis lebih besar dari 400 mg/hari, dibandingkan dengan plasebo dan 200 mg/hari. Mereka juga melaporkan masing-masing satu insiden trombosis vena dalam (DVT) dan diare pada kelompok 800 mg/hari dan dua insiden pada kelompok 400 mg/hari(21,22,23).

Pada penelitian lain, kejadian yang merugikan adalah kelemahan (47%), keletihan (41%), kegelisahan (29%), dan ruam (24%) (22). Yang lain melaporkan efek merugikan yang sebelumnya tidak dikaitkan dengan megestrol asetat: dua kasus COPD yang memburuk, dua kasus aspirasi pneumonia (radang paru saat meng-hirup nafas), dan masing-masing satu kasus disfagia, gastritis, penyakit Parkinson yang memburuk, patah tulang panggul, penyakit Paget yang memburuk, dan kematian. Profil ini diamati pada dosis 800 mg/hari selama 12 minggu (15). Pada percobaan yang terkecil, dari empat partisipan yang diberikan 400 mg/hari, dua orang harus menghentikan pengobatan ini karena perubahan status mental. Subyek berusia rata-rata 87,5 tahun (kisaran 72-103 tahun). Namun, terlalu sedikit pasien yang terdaftar untuk diijinkan evaluasi untuk hubungan kausal yang sejati (24).

Pada laporan kasus paska pemasaran, penggunaan megestrol dikaitkan dengan resiko DVT yang meningkat, penekanan pada adrenal, hiperglikemia, dan osteoporosis. Tinjauan retrospektif mengungkapkan bahwa enam (32%) dari 19 penghuni panti jompo mengidap DVT selama pengobatan dengan megestrol. Resikonya meningkat diantara penghuni yang dirawat lebih lama dari 50 hari (laju DVT adalah 43%, durasi rata-rata dari pengobatan adalah 117 hari). Faktor resiko yang lain adalah serupa diantara semua pasien. Tinjauan retrospektif dari 246 penghuni rumah jompo mengungkapkan bahwa laju DVT sebesar 4,9% (durasi rata-rata pengobatan selama 183 hari). Namun, faktor resiko lain tidak terkontrol. Dua laporan kasus DVT lainnya kemungkinan besar terkait dengan penggunaan megestrol (23). Oleh karena itu, pemberi resep harus secara hati-hati menimbang resiko versus manfaatnya, terutama pada populasi orang lanjut usia yang rentan untuk memiliki faktor resiko DVT lainnya, seperti misalnya aritmia dan imobilitas (24).

Ringkasan dari laporan kasus yang menghubungkan megestrol kepada aktivitas glukokortikoid dipublikasikan pada tahun 1997. Kasus sindrom Cushing, mulai munculnya dan makin memburuknya diabetes mellitus, dan kekurangan adrenal terkait dengan penggunaan megestrol juga dijelaskan. Durasi terapi pada kasus-kasus ini bervariasi dari 1 bulan untuk munculnya hiperglikemia akut sam-pai beberapa tahun untuk sindrom Cushing dan kekurangan adrenal. Studi in vitro telah mengungkapkan bahwa megestrol memiliki 46% hubungan mengikat dengan reseptor glukokortikoid, dibandingkan dengan 100% untuk dexamethasone dan 25% untuk ligan kortisol yang terjadi secara alami (24). Beberapa percobaan prospektif yang kecil menunjukkan tingkat kortisol saat berpuasa yang rendah dan respons kurang optimal terhadap tes hormon pelepas kortikotropin pada pasien yang dirawat dengan megestrol. Penulis dari studi-studi ini menyimpulkan bahwa senyawa ini bisa bertindak secara langsung pada hipotalamus, mengakibatkan penekanan sentral pada poros hipotalamus-pituitar (25). Sebuah laporan kasus menyiratkan bahwa efek glukokortikoid perifer dapat terjadi. Buktinya datang dari dua wanita pengidap osteoporosis dan fraktur kompresi tulang belakang yang menerima megestrol untuk kanker masing-masing selama 2 tahun dan 8 bulan. Kasus mereka juga memberikan bukti dan gejala kekurangan adrenal, dimana mereka sepenuhnya pulih setelah pemakaian megestrol dihentikan (25).

Ringkasan

Anoreksia merupakan hilangnya nafsu makan dan/atau penurunan jumlah asupan makanan yang terjadi pada lansia. Penyebab patologis dari anoreksia dalam proses penuaan dapat secara luas dibagi menjadi penyebab psikososial (depresi, kesepian) dan medis (masalah gigi, infeksi). Pada semua orang pengidap anoreksia, tinjauan klinis yang seksama harus dilakukan untuk mencoba mendeteksi kondisi yang dapat diobati. Dua jenis obat yang paling umum diresepkan dalam praktek saat ini adalah Megestrol asetat (MA) dan Mirtazapine.

MA mampu meningkatkan asupan makanan baik pada penelitian dgn hewan atau manusia. MA memiliki efek metabolik, terutama berpotensi atas anti inflamasi. Efek merugikan yang paling umum dari megestrol asetat adalah diare, perut kembung, ruam, hipertensi, mual, susah tidur, dan sakit kepala. Efek merugikan dari penggunaan MA, kecuali untuk sakit kepala (yang timbul dengan pemakaian 100 mg/hari), tampaknya paling umum dengan dosis 800 mg/hari dan pada populasi Geriatri dengan dosis diawali 400 mg/hari dan selanjutnya sesuai indikasi.

Daftar Pustaka

1. Wysockiński A, Sobów T, Kłoszewska I, Kostka T. Mechanisms of the anorexia of aging—a review. *Age (Omaha)*. 2015;37(4):1–14.
2. Donini LM, Poggiogalle E, Piredda M, Pinto A, Barbagallo M, Cucinotta D, et al. Anorexia and Eating Patterns in the Elderly. *PLoS One*. 2013;8(5):3–10.
3. Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging*. 2010;5:207–16.
4. Lewko M, Chamseddin A, Zaky M, Birrer RB. Weight Loss in the Elderly: What 's Normal and What 's Not. 2003;28(11):734–9.
5. Smits GJM, Lefebvre RA. Influence of age on the signal transduction pathway of non-adrenergic non-cholinergic neurotransmitters in the rat gastric fundus. *Br J Pharmacol*. 1995;114(3):640–7.
6. Rahayu RA. Penatalaksanaan Anoreksia pada usia lanjut. Universitas Semarang; 2012.
7. Huffman GB, Foundation BG, Spring S. Evaluating and Treating Unintentional Weight Loss in the Elderly. *Am Fam Physician*. 2002;65(4):640–50.
8. Tai K, Feinle-Bisset C, Horowitz M, Wishart JM, Chapman IM. Effects of nutritional supplementation on the appetite and energy intake responses

- to IV cholecystokinin in older adults. *Appetite* [Internet]. 2010;55(3):473–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2010.08.010>
9. WHO. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Geneva, Switzerland: Health Communications Australia; 2000.
 10. Morley JE. Pathophysiology of the anorexia of aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;16(1):27–32.
 11. Wilson MG, Thomas DR, Rubenstein LZ, Chibnall JT, Anderson S, Baxi A, et al. Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents 1 – 3. 2018;(March):1074–81.
 12. Rolland Y, Perrin A, Gardette V, Filhol N, Vellas B. Screening Older People at Risk of Malnutrition or Malnourished Using the Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ): A Comparison With the Mini-Nutritional Assessment (MNA) Tool. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2012;13(1):31–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2011.05.003>
 13. Yeh SS, Lovitt S, Schuster MW. Pharmacological Treatment of Geriatric Cachexia: Evidence and Safety in Perspective. *J Am Med Dir Assoc*. 2007;8(6):363–77.
 14. Fox CB, Treadway AK, Blaszczyk AT, Sleeper RB. Megestrol acetate and mirtazapine for the treatment of unplanned weight loss in the elderly. *Pharmacotherapy*. 2009;29(4):383–97.
 15. Yeh SS, Wu SY, Lee TP, Olson JS, Stevens MR, Dixon T, et al. Improvement in quality-of-life measures and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate oral suspension in geriatric cachexia: Results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(5):485–92.
 16. Yeh SS, Wu S yuh, Levine DM, Parker TS, Olson JS, Stevens MR, et al. The correlation of cytokine levels with body weight after megestrol acetate treatment in geriatric patients. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(1):M48–54.
 17. Yeh S shing, Schuster MW. Megestrol acetate in cachexia and anorexia. *Int J Nanomedicine*. 2006;1(4):411–6.
 18. Yaxley A, Miller MD, Fraser J. Pharmacological Interventions for Geriatric Cachexia: A Narrative Review Of The Literature. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(2):148–54.
 19. Yeh SS, Lovitt S, Schuster MW. Usage of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome in the elderly. *J Nutr Heal*

- Aging*. 2009;13(5):448–54.
20. Yeh S, Marandi M, Thode HC, M.Levine D, Parker T, Dixon T, et al. Report of a Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Megestrol Acetate in Elderly Dialysis Patients With Cachexia. *J Ren Nutr*. 2010;20(1):52–62.
 21. Reuben DB, Hirsch SH, Zhou K, Greendale GA. The effects of megestrol acetate suspension for elderly patients with reduced appetite after hospitalization: A phase II randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(6):970–5.
 22. Simmons SF, Walker KA, Osterweil D. The effect of megestrol acetate on oral food and fluid intake in nursing home residents: A pilot study. *J Am Med Dir Assoc*. 2004;5(1):24–30.
 23. Marshall L. Megestrol acetate therapy in geriatric patients: case reviews and associated deep vein thrombosis. *Consult Pharm*. 2003;18(9):764–73.
 24. Caparrós GC, Zambrana JL, Delgado-Fernández M, Díez F. Megestrol-Induced Cushing Syndrome DISCUSSION: *Ann Pharmacother*. 2001;35:1208–10.
 25. Naing KK, Dewar JA, Leese GP. Megestrol acetate therapy and secondary adrenal suppression. *Cancer*. 1999;86(6):1044–9.

CHOOSING AMINO ACIDS FOR TREATING SARKOPENIA IN ELDERLY: WHICH ONE IS BETTER?

IGP Suka Aryana

Divisi Geriatri

Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Sarkopenia adalah penurunan masa otot yang diikuti oleh penurunan kekuatan dan performa otot yang sering terjadi pada lanjut usia. Kejadiannya akan meningkat terus seiring dengan peningkatan populasi lanjut usia akibat peningkatan umur harapan hidup yang terjadi di seluruh belahan dunia. Di berbagai negara, peningkatan harapan hidup secara berkelanjutan telah menjadi salah satu indikator pencapaian kemajuan negara dan peningkatan peradaban umat manusia (1,2). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) 2013, pada tahun 1950 terdapat 202 juta jiwa populasi lanjut usia dan tahun 2013 mengalami peningkatan 4 kali lipat menjadi 841 juta jiwa. Pada tahun 2050 diprediksi mengalami peningkatan 3 kali lipat menjadi sekitar 1,5 miliar (16% dari populasi dunia). Peningkatan pada kelompok lanjut usia merupakan peningkatan terbesar daripada kelompok umur lainnya (2).

Peningkatan populasi lanjut usia mengakibatkan penuaan dan kesehatan lanjut usia mendapatkan perhatian yang serius. Penuaan merupakan proses alami yang dialami setiap manusia. Proses penuaan mengakibatkan berbagai perubahan baik secara fisik maupun mental yang berdampak pada peningkatan morbiditas dan mortalitas lanjut usia. Saat proses penuaan terjadi, lanjut usia akan mengalami penurunan seluruh cadangan faal tubuh termasuk otot (3). Perubahan ini menyebabkan timbulnya berbagai penyakit pada lanjut usia seperti sarkopenia. Sarkopenia adalah suatu kondisi yang ditandai dengan adanya penurunan massa otot disertai dengan penurunan kekuatan dan atau fungsinya. Mekanisme terjadinya sarkopenia masih belum sepenuhnya dimengerti yang disebabkan oleh berbagai faktor. Hubungan penuaan dengan atrofi otot merupakan proses multifaktoral meliputi aktivitas fisik, asupan nutrisi, stres oksidatif, dan perubahan hormonal. Dalam tulisan ini akan banyak membahas tentang peranan nutrisi khususnya protein terhadap sarkopenia. Asam amino yang manakah yang lebih berperan pada kejadian sarkopenia.

Nutrisi dan Sarkopenia

Sarkopenia berasal dari bahasa Yunani yang terdiri dari kata *sarx* berarti otot dan *penia* berarti kehilangan. Istilah sarkopenia pertama kali dipopulerkan Rosenberg pada tahun 1989 yang digunakan untuk menggambarkan kondisi kehilangan massa otot terkait usia lanjut. (4) *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) mendefinisikan sarkopenia sebagai suatu sindrom dengan karakteristik berupa penurunan secara progresif dan menyeluruh dari masa otot skeletal dan kekuatan otot disertai dengan risiko terjadinya disabilitas, penurunan kualitas hidup dan kematian (5).

Mekanisme mendasar dari kejadian sarkopenia adalah terganggunya keseimbangan antara faktor anabolik dan katabolik protein otot pada proses penuaan, sehingga mempengaruhi *tropism* dan efisiensi otot skeletal yang mengakibatkan munculnya sarkopenia (6). Sarkopenia ditimbulkan melalui proses multifaktorial, seperti kehilangan input saraf motorik alpha pada kolumna spinalis, ketidak-aktifan fisik, perubahan hormonal, energi, asupan protein, stres oksidatif, dan proses inflamasi (7).

Pada usia 70 tahun asupan protein seseorang berkurang 25% dibandingkan saat usia 40 tahun. Perubahan asupan protein ini dapat disebabkan karena lanjut usia makan lebih lambat, rasa lapar dan haus menurun, makan dengan porsi sedikit, dan sedikit mengkonsumsi makan ringan. Penurunan nafsu makan tersebut dikarenakan gangguan sistem perasa dan penciuman, kepuasan terhadap makan menurun, kesulitan mengunyah dan menelan, gangguan psikologi, demensia dan gangguan fungsi pencernaan. Penelitian tentang nutrisi pada lanjut usia di Inggris didapatkan hasil prevalensi *medium* dan *high risk undernutrisi* 14% di masyarakat, 21% di institusi, dan 72% di rumah sakit (3). Penurunan asupan makanan pada lanjut usia yang berdampak pada penurunan masa otot dan kekuatan otot (sarkopenia) dapat dikarenakan asupan kalori yang rendah dan asupan mikronutrien yang rendah. Nutrisi dan aktifitas fisik memegang pengaruh penting dalam mekanisme terjadinya sarkopenia. Nutrien yang berperan penting sehubungan dengan sarkopenia adalah diet protein, vitamin D, antioksidan termasuk keratenoid, selenium, dan vitamin E dan C (8).

Protein

Asupan protein sedang sampai tinggi meningkatkan proses sintesis protein di otot pada lanjut usia ataupun usia dewasa. Asupan protein yang tidak adekuat dan inaktifitas fisik menyebabkan laju sintesa protein lebih rendah daripada degradasi protein otot yang merupakan faktor penyebab sarkopenia. Diet

protein ini diperlukan untuk mencegah pengurangan massa otot secara progresif dengan mekanisme mencegah keseimbangan nitrogen negatif. Selain itu asupan protein juga berperan dalam pembentukan otot disamping exercise (9,10). Diet protein yang cukup dan latihan fisik adalah terapi utama dalam penatalaksanaan sarkopenia. Penelitian lain menunjukkan pada pemberian campuran asam amino dan glukosa menyebabkan peningkatan sintesis protein pada kelompok dewasa muda namun pada kelompok lanjut usia tidak terjadi perubahan. Proses penuaan sepertinya berpengaruh terhadap efek asupan campuran karbohidrat dengan protein terhadap sintesis protein (8). Asupan protein yang cukup pada usia lanjut lebih dari 70 tahun memiliki pengaruh yang positif terhadap preservasi otot dan mencegah terjadinya sarkopenia. Pengaruh positif tersebut dikarenakan stimulasi *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Peningkatan kadar IGF-1 akibat dari diet ini berdampak pada pencegahan penurunan sintesis protein dan penurunan massa otot (9). Diet yang direkomendasikan untuk orang sehat adalah 0,8 gram/kgBB/hari (RDA=*recommended diet allowance*). Pada lansia umur >70 tahun 40% diet proteinnya kurang dari RDA. Hal ini akan memudahkan terjadinya sarkopenia. Pada pasien usia lanjut dengan sarkopenia minimal diet yang dianjurkan adalah sesuai dengan RDA (0,8) dan akan ditingkatkan menjadi menjadi 1-1,5 g/kgBB/hari sesuai dengan peningkatan aktifitas fisik dan komorbid yang ada (11,12).

Ada 2 mekanisme yang mungkin terjadi sebagai penyebab ketidakseimbangan anabolic dan katabolic yang menyebabkan sarkopenia (13).

1. Rendahnya aktivitas fisik dan rendahnya asupan protein tidak akan menyebabkan terjadinya sintesis protein.
2. Kemampuan untuk memacu proses anabolic dari rangsangan asupan protein/asam amino menurun akibat proses penuaan. Sehingga membutuhkan jumlah asam amino dan jenis yang berkualitas untuk dapat merangsang pertumbuhan otot dan mencegah sarkopenia.

Asam amino esensial dan *Branched Chain Amino Acid (BCAA)* menunjukkan kemampuan yang cepat pada kondisi akut untuk meningkatkan sintesis protein. Asam amino dapat di ubah menjadi sintesis glukosa dan lemak tetapi tidak sebaliknya. Sehingga asupannya harus terpenuhi dengan adekuat karena tidak bisa diganti oleh makronutrien lain. Suplementasi asam amino sepertinya menjadi hal yang menarik dan tantangan di masa mendatang. Data tentang toksisitas asam amino sangat jarang didapatkan. Hanya satu asam amino yang diyakini memiliki kejadian toksisitas yang relevan adalah Methionine karena akan berubah menjadi homosistein pada saat pembentukan

cysteins. Arginine dan Glutamine adalah 2 asam amino non esensial yang dapat menjadi *Conditioning essential* pada saat kondisi patologis yang berat. Pemberian arginine jangka panjang ternyata tidak memberikan efek yang bermakna lanjut usia (14–17).

Leusin

Leusin adalah asam amino rantai cabang yang merupakan stimulator kuat protein otot. Leusin berperan dalam proses metabolisme dan pembentukan protein. Leusin juga berfungsi sebagai pengatur inisiasi protein, modulator insulin phosphoinositol 3-kinase (PI3-kinase) dan donor nitrogen untuk produksi otot alanin dan glutamin (18). Melalui aktivasi sinyal mTOR leusin berperan dalam jalur pensinyalan nutrisi dan energi pada otot rangka. Peningkatan kadar leusin meningkatkan fosforilasi dan aktivasi protein ribosom S6K1 dan 4E-BP1 yang akan menginisiasi translasi untuk sintesis protein (11,12). Leusin juga berperan sebagai energi pada otot akibat dari teroksidasinya leusin secara keseluruhan. Mekanisme oksidasi leusin mirip dengan asam lemak dan menghasilkan 1 mol asetilkoala dan 1 mol asetoasetat. Oksidasi leusin lebih banyak menghasilkan ATP dibandingkan dengan glukosa (13). Beberapa penelitian lain pada kelompok populasi lemah atau lebih tua tidak menimbulkan efek yang efektif. Hal ini dapat dikarenakan proses penuaan otot menjadi resisten terhadap efek stimulasi dari konsentrasi postprandial normal leusin (12).

Glutamin

Glutamin merupakan asam amino non esensial yang jumlahnya berlimpah pada tubuh manusia dan menjadi cadangan energi (14). Sumber utama glutamin pada tubuh terdapat pada otak, paru-paru dan otot skeletal. Otot skeletal memiliki kemampuan untuk menghasilkan dan menyimpan glutamin (15). Glutamin dihasilkan dalam jumlah yang besar pada otot skeletal yang berperan dalam sintesis protein (16). Proses penuaan menyebabkan penurunan massa tubuh tanpa lemak, yang juga menyebabkan hilangnya protein otot skeletal. Selain itu penurunan aktifitas fisik pada lanjut usia berhubungan dengan berkurangnya glutamin pada tubuh karena sintesis *de novo* menurun. Peran glutamin pada proses penuaan dilihat dari keterkaitannya dengan proses aktivasi mTOR oleh leusin. Aktivasi mTOR terlibat dalam mekanisme ini, dimana penurunan progresif massa otot skeletal saat penuaan berkaitan dengan keadaan katabolik regulasi sintesis protein pada otot skeletal. Hal ini berkorelasi dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Adanya keterkaitan

tersebut, glutamin memiliki potensi sebagai terapi mengurangi atrofi otot selama penuaan (17,19). Penelitian yang dilakukan pada hewan coba tikus didapatkan hasil pemberian jangka panjang glutamin berefek pada pencegahan penurunan berat badan, namun tidak dapat mencegah sarkopenia. Hal ini diperkirakan karena faktor nutrisi lain yang mempengaruhi sarkopenia (20).

Ringkasan

Sarkopenia adalah penurunan masa otot yang disertai penurunan kekuatan dan performa fisik pada usia lanjut. Sarkopenia akan menjadi masalah besar di dunia seiring dengan peningkatan jumlah populasi lanjut usia. Akibat proses penuaan yang terjadi alami, lanjut usia akan mengalami penurunan fungsi organ secara bertahap termasuk otot. Penurunan fungsi otot (sarkopenia) tidak saja mengganggu aktifitas fisik tetapi juga berakibat sistemik dan metabolic sehingga berkontribusi pada peningkatan morbiditas dan mortalitas lanjut usia. Sarkopenia memiliki mekanisme yang kompleks, multifactorial yang dasar penatalaksanaan berupa nutrisi yang adekuat dan latihan fisik yang teratur. Nutrisi yang memegang peran penting adalah asupan protein yang cukup dan berkualitas, vitamin D, antioksidan, selenium, Vitamin C dan E. Asupan protein berkualitas mengandung asam amino penting baik esensial maupun non esensial. Glutamin sebagai asam amino non-esensial terdapat dalam jumlah besar di dalam otot yang berperan dalam sintesis otot dapat menjadi pilihan pada terapi sarkopenia.

Daftar Pustaka

1. Kirkwood TBL. A systematic look at an old problem. *Nature*. 2008;451(7179):644–7.
2. ONU. World population, ageing. Suggest Cit United Nations, Dep Econ Soc Aff Popul Div (2015) World Popul Ageing [Internet]. 2015;United Nat((ST/ESA/SER.A/390):164. Available from: http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf%5Cnwww.un.org/.../population/.../WPA2009/WPA2009
3. Aryana IGPS, Kuswardhani RAT, Astika IN. Aging and Sarcopenia. Beau Bassin: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2018. 96 p.
4. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. In: *The Lancet*. 2013. p. 752–62.
5. Jentoft AJC, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis. *Age*

- Ageing. 2010;39(4):412–23.
6. Pratesi A, Tarantini F, Bari M Di. Skeletal muscle : an endocrine organ. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013;10(1):11–4.
 7. Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, Dinarello CA, Wilson PWF, Abad LW, et al. Insulin-like growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: The Framingham heart study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(9):1237–43.
 8. Volpi E, Campbell WW, Dwyer JT, Johnson MA, Jensen GL, Morley JE, et al. Is the Optimal Level of Protein Intake for Older Adults Greater Than the Recommended Dietary Allowance ? 2013;68(6):677–81.
 9. Evenhuis HM, Hermans H, Hilgenkamp TIM, Bastiaanse LP, Ehteld MA. Frailty and Disability in Older Adults with Intellectual Disabilities: Results from the Healthy Ageing and Intellectual Disability Study. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2012;60(5):934–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1532-5415.2012.03925.x>
 10. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging.* 2010;5:217–28.
 11. Baum J, Wolfe R. The Link between Dietary Protein Intake, Skeletal Muscle Function and Health in Older Adults. *Healthcare* [Internet]. 2015;3(3):529–43. Available from: <http://www.mdpi.com/2227-9032/3/3/529/>
 12. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. Vol. 12, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* 2009. p. 86–90.
 13. Groppere SS, Smith JL, Groff JL. *Advanced Nutrition and Human Metabolism.* 5th ed. Australia: Wadsworth Cengage Learning; 2017. 617 p.
 14. Oliveira GP, Dias CM, Pelosi P, Rocco PRM. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients. *An Acad Bras Cienc.* 2010;82(2):417–30.
 15. Karinch AM, Pan M, Lin C-M, Strange R, Souba WW. Glutamine Metabolism in Sepsis and Infection. *J Nutr* [Internet]. 2001;131(9):2535S–2538S. Available from: <https://academic.oup.com/jn/article/131/9/2535S/4687575>
 16. Parimi PS, Devapatla S, Gruca LL, Amini SB, Hanson RW, Kalhan SC. Effect of enteral glutamine or glycine on whole-body nitrogen kinetics in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):402–9.
 17. Meynial-Denis D. Glutamine metabolism in advanced age. *Nutr Rev.*

- 2016;74(4):225–36.
- 18.Norton LE, Layman DK. Leucine regulates translation initiation of protein synthesis in skeletal muscle after exercise. *J Nutr* [Internet]. 2006;136:533S–537S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424142>
- 19.Agostini F, Biolo G. Effect of physical activity on glutamine metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2010;13(1):58–64. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=105282438&site=ehost-live>
- 20.Mignon M, Beaufrère AM, Combaret L M-DD. Does long-term intermittent treatment with glutamine improve the well-being of fed and fasted very old rats? *JPEN J Parenter Enter Nutr*. 2007;6:456–62.

**PATOGENESA OSTEOARTRITIS
DAN HUBUNGAN DENGAN PENATALAKSANAANNYA.**

Tjokorda Raka Putra

Divisi Reumatologi

Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Osteoarthritis salah satu penyakit reumatik, merupakan kelainan sendi akibat primer adanya proses degradasi tulang rawan dan diikuti peradangan sekunder pada jaringan sinovium. Proses atau patogenesis penyakit reumatik hampir semua berhubungan dengan proses keadangan. Baik penyakit karena kerusakan akibat faktor luar (eksogen) maupun karena faktor dalam (endogen).

Osteoarthritis (OA) merupakan kelainan sendi yang kompleks yaitu adanya proses degradasi dan perbaikan dari tulang rawan sebagai proses primer dan diikuti peradangan sekunder pada jaringan sinovium (Poole AR *et al*, 2001). Berdasarkan penyebab, OA diklasifikasi menjadi OA primer dan OA sekunder. OA primer penyebabnya belum diketahui (idiopatik) dapat mengenai satu sendi atau mengenai banyak sendi dengan kelainan berupakeradangan yang erosif. OA sekunder akibat adanya kelainan yang menyebabkan kelainan biomaterial atau biomekanikal dari struktur tulang rawan dan mungkin akibat mutasi dan bersama faktor resiko yang menyebabkan beban pada sendi tersebut. (Martel-Pelletier *et al*, 2005 ; Poole AR *et al*, 2001).

OA secara umum merupakan kelainan degeneratif sendi yang paling banyak didapatkan di masyarakat, terutama pada usia lanjut. Dikatakan lebih dari 80% usia diatas 75 tahun menderita OA. Kejadian OA akan terus meningkat dengan pertambahan usia (Brandt 2005). OA juga merupakan kasus yang terbanyak yang mencari di rumah sakit dari semua kasus penyakit reumatik. Penelitian di poliklinik Rematologi RSUD Dr.Sutomo Surabaya didapatkan OA merupakan kasus tertinggi (40,1%), kemudian diikuti dengan reumatik non artikuler (RNA), artritis reumatoid (AR), kelainan postur tulang belakang, artritis gout (AG) dan lain sebagainya (Raka Putra 1987). Di Poliklinik Reumatologi RSU Sanglah Denpasar (2001-2003) OA juga merupakan kasus tertinggi (37%) diikuti dengan RNA, AG, lupus eritematosus sistemik dan lain-lain (Data Poliklinik Reumatologi RSUP Sanglah, 2003).

Penderita OA, walaupun jarang menyebabkan kematian langsung namun dapat mengalami kecacatan sendi menetap dan menimbulkan ketergantungan pada keluarga serta menjadi beban masyarakat serta berdampak ekonomis. Kerugian ekonomi yang ditimbulkan akibat penderita OA jauh lebih tinggi dari penyakit rematik lainnya. Diperkirakan biaya perawatan OA memerlukan dana 30 kali lebih banyak dari perawatan AR secara menyeluruh (Brandt, 2005). Osteoarthritis merupakan penyakit yang sering didapatkan dan telah diobati dengan berbagai obat, namun banyak yang belum jelas tentang penanganannya berdasarkan dengan proses dan mekanisme kerusakan sendi pada OA (Hag I, 2006).

Pengetahuan tentang pathogenesis pada penyakit reumatik adalah sangat penting, sehingga dapat memberikan penanganan yang rasional, berdasarkan bagaimana proses kelainan patologis tersebut terjadi. Dalam pemilihan obat, disamping mengetahui teori pathogenesis penyakit dan titik tangkap obat tersebut dalam pathogenesis penyakit, perlu juga diperhatikan bagaimana *evidence* pemakaian obat tersebut, sehingga penggunaan obat mengacu pada *cost and benefit*.

Untuk bisa mengetahui penggunaan obat yang rasional dalam penatalaksanaan Osteoarthritis, maka dicoba dijelaskan patogenesis proses peradangan pada penyakit OA dan hubungan dengan penanganannya.

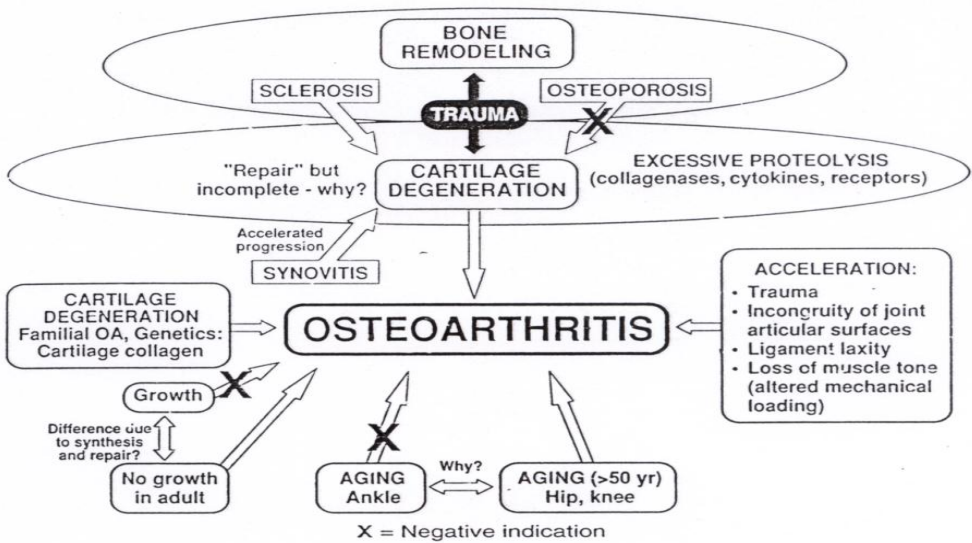
Etio-patogenesis OA

Sampai saat ini penyebab yang pasti dari OA masih belum diketahui. Namun beberapa faktor penyebab telah diidentifikasi. Diperkirakan faktor penyebab bersifat multifaktor dan perannya saling berkait (WHO 1992). Patogenesis OA secara umum adalah adanya ketidakseimbangan antara degradasi dan sintesis dari tulang rawan sehingga menyebabkan kerusakan tulang rawan dan diikuti dengan perubahan pada tulang subkhondral dan pembentukan osteofit. Perubahan ini secara umum disebabkan karena adanya gabungan berbagai faktor penyebab seperti faktor genetik, *host* dan lingkungan (Bradley JD *et al*, 2001).

Berbagai gen telah didapatkan yang mempunyai peran dalam OA seperti gen COL2A1 yang mengkode protein dari kolagen tipe II, bahan utama dari tulang rawan. Faktor *host* yang diperkirakan berperan antara lain faktor usia lanjut, ras, kegemukan dan hormonal. Faktor lingkungan, adalah faktor pekerjaan atau kegiatan yang dapat menyebabkan kerusakan sendi dan jaringan sekitarnya. Semuanya ini bersifat individual, menimbulkan kelainan klinis yang tidak sama untuk semua orang (Bleasel JF, 2008 ; WHO, 1992).

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Lutut sebagai sendi penyangga berat badan, menyebabkan tulang rawan pada daerah tersebut gampang mengalami kerusakan akibat berbagai kelainan, antara lain karena trauma, beban sendi yang abnormal, kerusakan berlebihan akibat proses usia yang menyebabkan perubahan komposisi, struktur, dan kemampuan (*properties*) jaringan (Cole BC *et al*, 2001). Kerusakan dari komponen sendi yang menyebabkan instabilitas sendi seperti karena kelemahan ligamen atau miniskus sendi sangat berperan pada proses terjadinya OA. Kerusakan sendi akibat *overexercise* atau *underexercise* juga dapat menyebabkan kerusakan tulang rawan. *Overexercise* menyebabkan pembebanan sendi dengan akibat kerusakan tulang rawan sendi. Kegemukan telah diketahui sebagai faktor resiko untuk terjadi kerusakan tulang rawan akibat pembebanan pada sendi, terutama pada sendi penyangga berat badan. *Underexercise* misalnya karena imobilisasi lama dapat menyebabkan atrofi tulang rawan (*cartilage disuse atrophy*) yang rentan menimbulkan OA (Cole BC *et al*, 2001).



Skema 1. Faktor penyebab dan pencegah dalam proses patologis pada OA (16)

Dari berbagai penyebab tersebut menyebabkan kerusakan awal berupa perubahan biomekanikal dan biokimia pada tulang rawan dan berlanjut kepada kerusakan sendi secara menyeluruh. Adanya kerusakan pada tulang rawan menyebabkan reaksi kompensasi sel khondrosit berupa peningkatan sintesa matrik baru berupa proteoglikan, kolagen untuk memperbaiki perubahan yang terjadi. Pada saat ini juga terbentuk enzim yang bisa merusak tulang rawan dan jaringan sekitarnya, antara lain neutral metalloproteinase (MMP) dan lysosomal protease. Enzim ini disebut juga *degradative enzyme* secara internal akan merusak tulang rawan (Brandt KD, 2005).

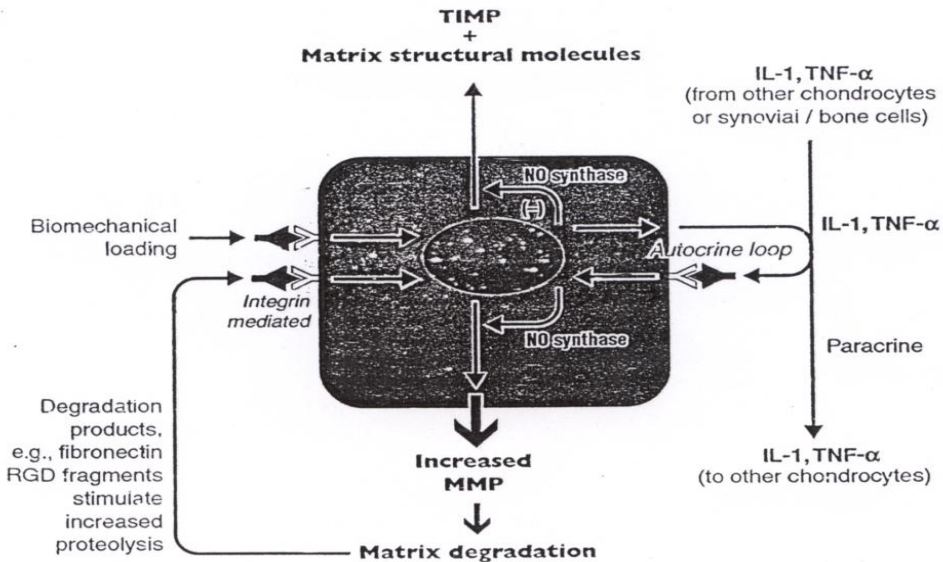
Kerusakan dari tulang rawan juga merangsang pengeluaran berbagai sitokin seperti interleukin-1 (IL-1), tumour necrosis factor (TNF) atau histamin yang bisa dihasilkan oleh sel mononuklear, khondrosit atau sel sinovium. Sitokin ini dapat juga merangsang terbentuknya enzim neutral metalloproteinase (MMP) sehingga merusak proteoglikan tulang rawan sendi, disamping menyebabkan reaksi peradangan pada sekitar tulang rawan, antara lain terjadi peradangan jaringan sinovium, sinovitis (Brandt KD, 2005; Ghosh P, 2008 ; Marthel-Pelletier *et al*, 2005).

Pada OA terjadi peningkatan ekspresi reseptor pada sel khondrosit terhadap sitokine IL-1 dan TNF- α , sehingga menyebabkan kerusakan tulang rawan berlanjut (Poole AR *et al*, 2001).

Enzim MMP merupak enzim utama yang dapat merusak matrik tulang rawan, terutama merusak kollagen tipe II dan proteoglikan. Kerusakan matrik tulang rawan ini juga akan secara langsung akan memicu kerusakan tulang rawan selanjutnya. Demikian kerusakan tulang rawan terus berlanjut dan menjadi kronis (lihat Skema 2).

Kompensasi kondrosit berupa pembuatan matrik tulang rawan baru, secara kualitatif kurang baik dibandingkan dengan matrik yang normal, sehingga menyebabkan perubahan daya reabsorpsi matrik terhadap air, yaitu mempunyai kemampuan menyerap lebih banyak air sehingga menyebabkan edema tulang rawa. Kelainan ini apabila terus berlanjut menimbulkan pembentukan bulla pada permukaan tulang rawan. Apabila bulla pecah akan terbentuk fibrilasi dan berakhir dengan erosi dari permukaan tulang rawan sendi (Brandt KD, 2005).

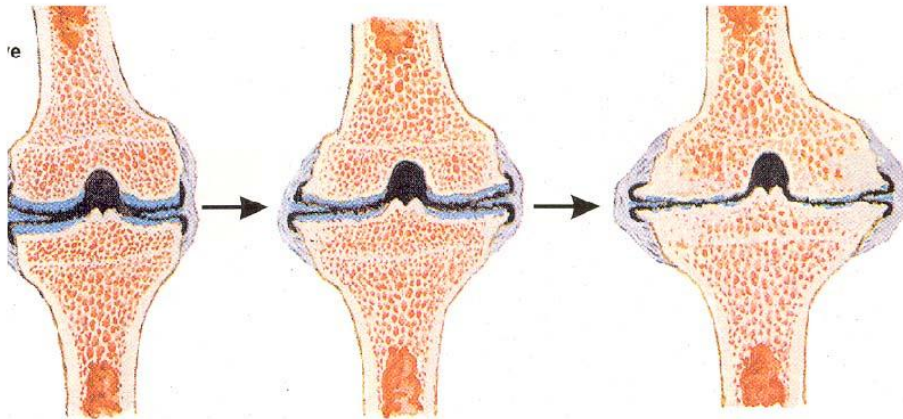
Akibat perubahan tulang rawan juga akan menyebabkan perubahan pada tulang subkhondral berupa penebalan dan peningkatan densitas mineral tulang (Data Poliklinik Reumatologi RSUP Sanglah, 2003). Secara radiologi terlihat pada daerah tulang subkhondral berupa sklerosis (eburnasi) , sistem dan gambaran oseofit (Brandt KD, 2005).



Skema 2. Respon khondrosit terhadap tekanan mekanis, sitokin, dan degradasi matrik tulang rawan akibat pengeluaran MMP (Poole AR et al, 2001)

Pada stadium akhir, akibat pengeluaran berbagai mediator peradangan, terutama IL-1 dan TNF- α , terjadi proses peradangan pada sinovium, sinovitis. Peradangan pada sinovium akan menghasilkan berbagai mediator peradangan, yang akan mempengaruhi kerusakan tulang rawan selanjutnya. Demikian proses kerusakan tulang rawan sebagai kelainan primer akan menyebabkan peradangan sekunder pada sinovium.

Kelainan patologi pada OA dapat berupa kelainan pada tulang rawan, tulang subkondral dan jaringan sinovium. Kelainan pada tulang rawan berupa terlihat celah, fibrilasi, erosi fokal atau difus pada permukaan tulang rawan atau penipisan tulang rawan. Bentuk sklerosis, siste, eburnasi atau penebalan tulang terlihat pada tulang subkondral. Terbentuk osteofit akibat penulangan baru pada tepi sendi antara tulang rawan dan tulang. Terjadi sinovitis kronis beserta perubahan pada jaringan sekitar sendi, seperti penebalan kapsul sendi atau kelemahan otot sekitar sendi atau pembentukan efusi sendi (Brandt KD, 2005).



Skema 3. Perubahan patologi OA pada sendi lutut.

Secara klinis, diagnosis OA sangat mudah dibuat. Kita sering tidak memerlukan sarana pemeriksaan canggih untuk membuat diagnosis klinis. Dengan anamnesis, pemeriksaan fisik sendi dan penunjang radiologis sederhana telah mampu membuat diagnosis

Pada pemeriksaan fisik OA lutut penting juga diperiksa fisik secara menyeluruh untuk melihat penyebab atau akibat dari kelainan pada sendi lutut. Perlu dilihat keadaan tubuh yaitu berat badan dan tinggi badan. Keadaan dan bentuk dari lutut apakah bentuk valgus atau varus. Bagaimana cara berjalan penderita yang mencerminkan keadaan dari sendi lutut dan keadaan otot sekitar sendi lutut serta kemampuan gerak sendi lutut. Disamping itu perlu diperhatikan berbagai jaringan sekitar sendi lutut dan keadaan kaki, pinggang dan tulang belakang yang mempengaruhi fungsi dari lutut (Cole BC *et al*, 2001).

Pemeriksaan penunjang radiologis merupakan sarana penting dalam mendiagnosis OA. Gambaran foto polos sendi dapat memperlihatkan berbagai kelainan pada tulang rawan, tulang dan jaringan ikat, Kelainan pada tulang rawan terlihat penyempitan ruang sendi akibat penipisan tulang rawan, chondrocalcinosis, pembentukan siste subkondral atau terlihat kelainan berupa *focal articular contour irregularity*. Pada tulang bisa terlihat gambaran osteofit,

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

sklerosis subkhondral, osteonekrosis, osteochondritis dissecans, *xxx notch narrowing, peaked tibial spinal, loose bodies* dan *avulsion fracture*. Pada jaringan ikat bisa terlihat pembengkakan, atrofi jaringan ikat, efusi, gambaran udara, myositis ossificans dan kalsifikasi ektopik (Cole BC *et al*, 2001). Pemeriksaan *magnetic resonance imaging (MRI)* dan *scintigraphy* merupakan sarana diagnosis radiologis masa depan untuk mendiagnosis OA, namun pemeriksaan radiologi sederhana sudah bisa menentukan diagnosis (Brandt KD, 2005 ; WHO 1992).

Sampai saat ini belum ada pemeriksaan penunjang laboratorium untuk menyokong diagnosis OA, untuk menyatakan perubahan biokimia tulang rawan, guna menentukan adanya perubahan degradasi dan sintesis tulang rawan. Pemeriksaan ini masih dalam penelitian.

Diagnosis OA sudah bisa ditegakkan secara klinis dengan memakai kriteria OA yang dibuat oleh *Subcommittee American College of Rheumatology (ACR)* (1). Berbagai kriteria dapat dibuat berdasarkan perbedaan pemeriksaan, bisa hanya dengan pemeriksaan klinis saja, atau dengan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan laboratorium atau pemeriksaan klinis, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologis (1). Kriteria Osteoarthritis sendi lutut secara klinis, pemeriksaan laboratorium dan radiologis adalah adanya 1) Nyeri lutut dan 2) Osteofit pada pemeriksaan radiologis atau 3) salah satu dari pemeriksaan, a) Cairan sendi keadaan jernih, viskous, dengan leukosit kurang dari 2000/mm³. Bila tidak ada efusi, usia lebih dari 40 tahun, b) keluhan kaku sendi kurang dari 30 menit dan 3) adanya krepitus pada pemeriksaan fisik sendi lutut (Altman R, 1991).

Penatalaksanaan rasional OA

Tujuan penanganan OA adalah untuk menghilangkan keluhan sendi dan mencegah proses kerusakan sendi berlanjut. Pemilihan cara dalam penanganan OA harus bersifat individual, tergantung penyebab, sendi yang terkena, beratnya penyakit, respon terhadap obat dan keadaan pasien (Brandt KD, 2005).

Secara umum penanganan OA dapat berupa menghilangkan faktor penyebab, memberikan pendidikan, penanganan secara fisik, terapi obat dan tindakan operasi (Brandt KD, 2005). Saat ini sering dicoba penanganan alternatif, seperti dengan obat topikal, terapi laser, *acupuncture*, *transcutaneous electric nerve stimulation* dan *pulsed electromagnetic field* dengan hasil yang belum memuaskan (Puett *et al*, 2004).

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Menghilangkan faktor penyebab terutama penyebab sekunder perlu dilakukan sebagai tindakan utama. Faktor lain yang menyertai kelainan dan akan memperberat OA seperti kegemukan dan pemakaian sendi yang berlebihan perlu juga dihilangkan. Menghilangkan faktor penyebab dan faktor yang memperberat penting untuk mencegah proses kerusakan tulang rawan berlanjut.

Pendidikan yang bertujuan untuk meningkatkan pengetahuan penderita tentang masalah OA sangat penting, guna bisa ikut memberikan pencegahan, penanganan bagi dirinya sendiri secara menyeluruh, sehingga proses penyakit dapat dihambat (WHO, 1992). Pengetahuan ini menyangkut semua aspek OA, mulai dari pengertian apa itu OA, apa penyebabnya, bagaimana proses terjadi kerusakan sendi, faktor apa yang memperberat kerusakan, apa gejala, bagaimana penanganannya, aktivitas dan olah raga atau kegiatan apa yang boleh dilakukan, bahaya pemakaian obat-obatan dan lain sebagainya.

Berbagai cara dipergunakan dalam terapi fisik seperti istirahat sendi, pemanasan, latihan (senam reumatik), dan terapi kerja. Istirahat sendi dan mencegah pemakaian sendi yang berlebihan sangat penting terutama untuk sendi penyangga berat badan dan pada pasien gemuk (WHO, 1992). Pemanasan dengan alat sederhana sampai dengan alat elektrik dapat mengurangi rasa sakit dan mengurangi proses peradangan. Latihan fisik sendi dapat mengurangi keluhan nyeri sendi dan mengurangi spasme otot dan bisa mempertahankan kemampuan ruang lingkup sendi. Senam reumatik yang rutin dan teratur pada saat serangan atau tanpa serangan dapat mempertahankan kemampuan otot dan mencegah kekakuan sendi. Olah raga yang memperberat sendi terutama sendi penyangga berat badan perlu dihindari guna mengurangi beban dan resiko terjadi kecacatan pada sendi tersebut. Seseorang dengan OA lutut atau sendi panggul sebaiknya melakukan olah raga seperti bersepeda, berenang atau senam lantai. Kegiatan ini harus bersifat individu tergantung keadaan pasien dan sendi yang terkena. Aktivitas kerja juga harus disesuaikan dengan keadaan penyakitnya. Penderita OA pada sendi lutut sebaiknya hindari pekerjaan yang banyak berjalan atau berdiri. Pemakaian alat bantu seperti tongkat, patellar taping sangat membantu mengurangi keluhan sendi pada OA lutut dan menjaga kesetabilan sendi tersebut. Pada penelitian selama 8 minggu penderita OA lutut diberikan terapi latihan baik secara berkelompok atau sendiri-sendiri merupakan terapi fisik yang efektif (Fransen *et al*, 2001).

Terapi obat sering dianggap sebagai terapi sentral pada penanganan OA. Terapi obat hanya merupakan salah satu sarana penanganan OA yang menyeluruh. Pada keadaan OA ringan sering tidak memerlukan terapi obat,

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

dengan istirahat yang cukup telah menghilangkan keluhan sendi. Terapi obat dapat berupa analgetik sederhana, obat anti inflamasi non steroid (OAINS), kortikosteroid lokal, dan lain-lain. Parasetamol merupakan analgetik sederhana yang cukup efektif diberikan pada OA, walaupun tanpa efek antiinflamasi (WHO, 1992 ; Young-Min et al, 2001). Di Perancis 95,8% kasus OA diberikan parasetamol, dengan rata-rata pemakaian 4 kali sehari, dosis sehari rata-rata 4 gram dalam pemakaian rata-rata 15 hari (Denoeud *et al*, 2006). Jarang pemakaian obat analgetik golongan narkotik. Analgetik sederhana jenis parasetamol dan OAINS jenis ibuprofen sama efektifnya untuk mengatasi nyeri pada OA lutut, walaupun keluhan nyerinya berat (Brandt KD, 2005). Pemakaian OAINS mulai aspirin sampai OAINS jenis baru cukup berperan, karena mempunyai efek analgetik dan antiinflamasi. Perlu diperhatikan efek samping pemakaian OAINS terutama efek gastropatia karena OAINS. OAINS jenis *COX-2 selective inhibitor* dianjurkan untuk mengurangi efek samping pada lambung. pemakaian kortikosteroid atau intra-artikuler hialuronat diberikan secara selektif dan bersifat individu (Hochberg *et al*, 1995).

Kortikosteroid lokal pada sendi mempunyai efek baik karena dapat secara langsung mengurangi peradangan sinovium. Namun bahaya pemakaian kortikosteroid ini perlu diketahui seperti resiko infeksi, terjadi osteoporosis, serta keterbatasan pemakaian ulangan. Tidak dianjurkan pemakaian ulangan kurang dari selang 4-6 bulan. Pemakaian kortikosteroid sistemik pada kasus OA baik secara oral maupun injeksi tidak dianjurkan (Brandt KD, 2005). Dari *evidence* didapatkan injeksi kortikosteroid lokal pada OA lutu menunjukkan efek perbaikan gejala peradangan hanya berlangsung sampai 2 minggu dan injeksi yang berulang cenderung akan merusak sendi (Arrol, 2007)

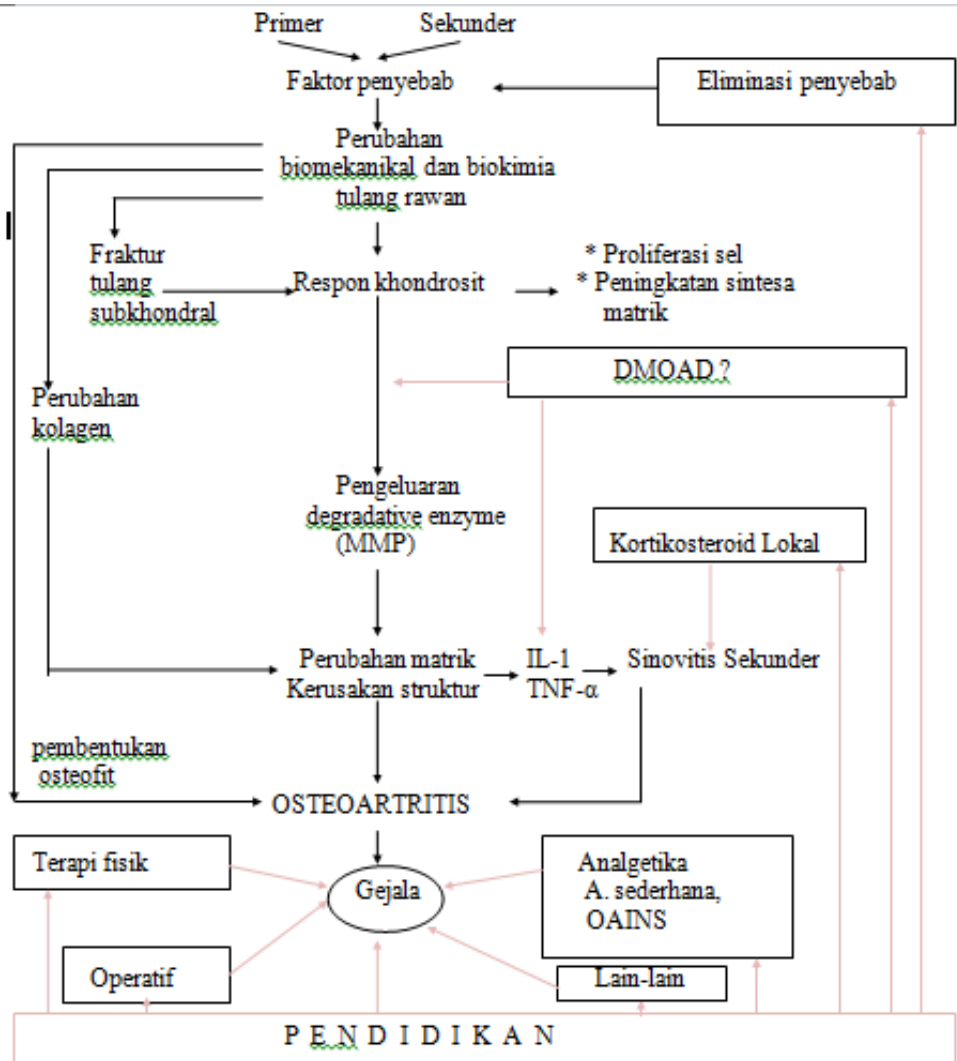
Kerusakan tulang rawan karena faktor intrinsik yang disebabkan adanya degradative enzim dan karena faktor ekstrinsik oleh sel sinovium maka dicoba beberapa obat yang dapat mengatasi kerusakan tulang rawan tersebut. Berbagai obat yang masih dalam penelitian telah dicoba seperti, enzim inhibitor dan growth factor (*Il-1 receptor antagonist*), namun hasilnya masih dalam penantian (Brandt KD, 2005 ; Breedveld FC, 1998). Dimasa mendatang obat yang dikelompokkan dalam DMOADs (*Disease modifying OA drugs*), yang dapat mengatasi proses penyakit, sehingga peradangan dan kelainan patologis sendi berkurang. Antagonis sitokin, misalnya IL-1-Ra, merupakan obat harapan mendatang sebagai obat DMOADs (Haq,I, 2003)

Obat topikal Capsaine, dikatakan mempunyai efek moderat untuk menghilangkan keluhan nyeri pada OA lutut (Felson, 2006).

Arthrocentesis, aspirasi cairan sendi perlu dilakukan pada OA dengan efusi. Pada OA lutut dengan efusi, aspirasi sendi merupakan tindakan invasif yang sangat membantu mengurangi tekanan dalam cavum sendi sehingga mengurangi keluhan nyeri sendi disamping mempunyai nilai diagnostik (Hochberg *et al*, 1995 ; Felson, 2006).

Tindakan operasi pada OA dapat berupa arthroplasty, osteotomy, fusion, atau prosthetic replacemnt sebagian atau menyeluruh (WHO, 1992). Tindakan ini dilakukan pada OA yang berat atau dimana keluhan nyeri sendi menetap dan tidak bisa ditanganani dengan penanganan biasa serta menimbulkan gangguan fungsi sendi menetap (Marthel- Pelletier *et al*, 2005). Aspirasi sendi merupakan tindakan invasif yang sangat membantu mengurangi tekanan dalam cavum sendi sehingga mengurangi keluhan nyeri sendi disamping mempunyai nilai diagnostik.

Semua tindakan tersebut harus disesuaikan dengan kondisi pasien masing-masing, dengan melihat dari segala aspek pasien, aspek fisik, mental kejiwaan, sosial, budaya dan ekonomi. ACR menyarankan dalam pengobatan OA agar dokter sebagai individu penentu dalam memberikan penanganan tidak kaku. Semua tindakan tergantung pada keadaan masing-masing pasiennya (Moskowitz RW, 2001). Penanganan yang rasional OA adalah memakai pendekatan menyeluruh sesuai dengan etiopatogenesis dan disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien dilihat dari berbagai aspek. Menghindari penyebab, memberikan edukasi, pengertian tentang penyebab, proses kerusakan tulang rawan dan penanganannya, pemakaian obat simptomatis, latihan dan olah raga yang sesuai, pemakaian obat mengatasi peradangan sendi dan kemungkinan pemakaian obat DMOADs. (Lihat Skema 4).



Skema 4. Patogenesis dan Penanganan Rasional Osteoarthritis

Tjokorda Raka Putra. 2018

Ringkasan

Osteoarthritis merupakan kelainan degeneratif sendi yang paling banyak didapatkan di masyarakat. Kelainan degeneratif secara primer terjadi pada tulang rawan dan secara sekunder akan menyebabkan peradangan sekitarnya terutama jaringan sinovium.

Pada OA, penyebab OA diperkirakan bersifat multifaktorial. Berdasarkan penyebab OA dibedakan atas OA primer dan OA sekunder. Kelainan OA disebabkan karena adanya ketidak seimbangan antara degradasi dan sintesis dari tulang rawan akibat berbagai penyebab. Penyebabnya diduga karena gabungan faktor genetik, host dan lingkungan. Semua penyebab ini menyebabkan degradasi tulang rawan disebabkan karena perubahan internal yaitu adanya perubahan biokhemis dan biomekanikal tulang rawan dan selanjutnya menyebabkan pengeluaran berbagai mediator khemis seperti MMP dan peran sitokin yang merusak tulang rawan dan sekunder menimbulkan peradangan sinovium.

Semua proses ini menyebabkan kerusakan tulang rawan berupa erosi tulang rawan, tulang subkondral terjadi eburnasi dan pembentukan osteofit dan pada jaringan sinovium terjadi sinovitis sekunder.

Penanganan OA secara rasional bertujuan untuk menghilangkan keluhan sendi dan mencegah proses kerusakan sendi, dengan menghilangkan faktor penyebab, pendidikan, penanganan fisik, terapi obat dan tindakan operasi. Terapi obat berupa analgetik sederhana, OAINS dan kortikosteroid lokal sering dianggap sebagai pengobatan sentral OA. Penanganan rasional OA adalah memakai pendekatan menyeluruh sesuai dengan etiopatogenesis dan disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien dilihat dari berbagai aspek.

Pada saat ini sedang dicari obat yang berperan dalam proses penyakit, yang disebut DMOADs. Harapan mendatang obat *biologic agent*, seperti IL-1-Ra diharapkan mempunyai efek yang memuaskan.

Daftar Pustaka

1. Altman R. Criteria for Classification of Clinical Osteoarthritis. The J of Rheumatology. 2009; 18(Supp27):10-12.
2. Arrol B nad Good-Year, S. Corticosteroid injections for OA of knee : meta-analysis. BMJ, doi:10.1136. March 2004.
3. Bleasel JF. Aetiological Pathways in Osteoarthritis & Inflammatory Arthritis: Osteoarthritis. APLAR J of Rheumatology. 2008; 2(2):148-151.

4. Brandt KD. Management of Osteoarthritis. In *Arthritis and Allied Conditions, Textbook of Rheumatology*. 15th Ed. Vo.II, Editor WJ Koopman and LW Moreland, .Williams & Wilkins,. Philadelphia. 2005.
5. Breedveld FC. The cartilage and Subchondral bone in Osteoarthritis and Inflammatory Arthritis: Therapeutic Opportunities. *APLAR J of Rheumatology*.2008; 2(2):177-178.
6. Cole BJ, Berger R, Brown C and Rosenberg A. Lower extremity consideration : Knee. In: *Osteoarthritis Diagnosis and medical/Surgical Management*. 3rd Ed.Moskowitz, Howell, Altman, Buckwalter and Goldberg.WB Saunder Comp, Philadelphia. 2001; 523-546.
7. Denoed I et al, First line treatment of Knee OA in outpatients in France: adherence to the EULAR 2000
8. Data Poliklinik Reumatologi, Divisi Reumatologi-Alergi Lab/SMF Penyakit Dalam FK UNUD/ RSU sanglah, Denpasar, 2003.
9. Fransen M, Crosbie J and Edmonds J. Physical Therapy is Effective for Patients with Osteoarthritis of the Knee: a randomized Controlled Clinical Trial. *J Rheumatol*. 2001; 28 (5):156-164.
10. Felson,DT , Osteoarthritis of Knee. *N Engl J Med*, 354:8, WWW. NEJM.ORG, Febr 23, 2006.
11. Ghosh P. The cartilage and Subchondral bone in Osteoarthritis. *APLAR J of Rheumatology*. 2008; 2(2):175-176.
12. Haq I, Murphy E and Darce J, Osteoarthritis, *Postgrad Med J*, 2003,79:377-383.
13. Hochhberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, Moskowitz RW, Schnitzer TJ. Guideline for the medical management of OA. *Arthritis & Rheumatism*. 2005; 38(11):1541-1546.
14. Moskowitz RW. Osteoarthritis : Simple Analgesics versus Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (Editorial). *J Reumatol*.2001; 28 (5):932-934.
15. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, and Pelletier JP.. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. In *Arthritis and Allied Conditions, Textbook of Rheumatology*. 15th Ed. Vo.II, Editor WJ Koopman and LW Moreland, .Williams & Wilkins,. Philadelphiae. 2005: 2110-2226.
16. Poole AR and Howell DS. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. In: *Osteoarthritis Diagnosis and medical/Surgical Management*. 3rd Ed.Moskowitz, Howell, Altman, Buckwalter and Goldberg.WB Saunder Comp, Philadelphia. 2001:29-47.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

17. Puett DW, Griffin MR. Published trial of Nonmedicinal and Noinvasive Therapies for Hip and Knee Osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2004; 121(2): 133-140.
18. Raka Putra T, Some aspect of Osteoarthritis at Unit of Rheumatology, Dept.of internal medicine Dr Sutomo Hospital Surabaya. First ASEAN Congr.of Rheumatology, Jakarta, 18-22 January 1987.
19. WHO.Osteoarthritis.WHO technical report. Rheumatic diseases. Geneva .1992: 40-51.
20. Young-Min SA and Cawston TE. Marker of joint destruction: principles, problem, and Potential.*Ann Rheum Dis.*2001; 60: 545-549.

TERAPI KOMPREHENSIF OSTEOARTRITIS

Gede Kambayana

Divisi Reumatologi

Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Osteoarthritis (OA) telah menjadi masalah global. OA merupakan salah satu penyakit kronis dan terbanyak dari seluruh penyakit sendi, diderita sekitar 15% orang diseluruh dunia dan 3 kali lebih sering terdapat pada wanita dibanding laki-laki (1,2,3). Prevalensinya diperkirakan meningkat dua kali lipat pada tahun 2020 (2). Pasien mengeluh nyeri dan bengkak pada sendi; OA paling sering mengenai lutut, diikuti tulang panggul, lumbar, tulang *cervical*, dan sendi-sendi kecil pada jari-jari tangan dan kaki yang paling jarang terkena. Keterlibatan lutut dan panggul menghambat mobilitas, nyeri, dan kekakuan pada sendi (1). Terapi terkini sebagian besar hanya untuk mengurangi gejala dan belum mencegah proses penyakit.

Susunan Matriks Kartilago Sendi dan pada Osteoarthritis

Pada OA terjadi perubahan makro dan mikro pada kartilago. Perubahan makro diantaranya *softening*, *fibrillation*, dan erosi. Perubahan mikro diantaranya degradasi kartilago dan repair yang tidak sempurna (misalnya *clefts*, hilangnya lapisan kartilago, nekrosis selular). Konsekuensinya adalah matriks menjadi lebih permeabel, sehingga tekanan *hydraulic* dan kompresif menurun. Aktivitas kondrosit dan *breakdown* kartilago dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk beban mekanik, tekanan hidrostatis, mediator terlarut dalam sinovium, cairan sinovium, tulang subkondral, dan faktor kartilago.

Kartilago sendi tersusun atas matriks terdiri atas sel-sel khusus, yaitu kondrosit, beberapa jenis protein, dan air. Protein kolagen yang terbanyak ditubuh, tertanam dalam sebuah matriks terhubung oleh *proteoglycan* dan *glucosaminoglycans* (GAGs). Bersama-sama dengan GAGs membentuk struktur berjaring, fleksibel, dan elastis yang membedakan kartilago dengan tulang. Tidak seperti tulang, kartilago minim suplai darah dan saraf. Kesehatan sendi dipengaruhi beberapa faktor lokal, seperti *glucosamine* dan *chondroitin*, keduanya terdapat di alam. Pada penuaan, kondrosit menjadi lebih besar, kebutuhan enzim lisosom akan meningkat, dan tidak diproduksi lagi. Ukuran dan massa proteoglikan berkurang, konsentrasi chondroitin berkurang, *ofkeratin sulfat* meningkat, protein meningkat, dan menurunnya air. Secara

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

keseluruhan, perubahan ini mengakibatkan penurunan solubilitas dan fleksibilitas kartilago.

Penatalaksanaan

Tujuan penanganan OA adalah untuk meredakan nyeri, mengoptimalkan fungsi sendi, menghambat progresivitas penyakit, mencegah terjadinya komplikasi, mengurangi ketergantungan kepada orang lain dan meningkatkan kualitas hidup.

Penatalaksanaan OA meliputi :

1. Koreksi faktor penyebab
2. Edukasi penderita
3. Terapi fisik
 - Istirahat sendi
 - Pemanasan : Dengan kompres hangat, mandi hangat, *infra red*, diatermi, *ultrasound*, guna mengurangi rasa nyeri dan spasme otot
 - Latihan (senam rematik), memperbaiki gerakan sendi dan kekuatan otot
4. Terapi kerja, dengan memberikan pekerjaan atau kegiatan yang sesuai agar tidak meningkatkan kecacatan sendi
5. Terapi medikamentosa
 - Analgetik, dapat diberikan analgetik sederhana seperti parasetamol, 500 - 650 mg per oral 3-4x sehari. OAINS dapat diberikan baik yang COX₂ selektif ataupun non selektif
 - Kortikosteroid, tidak dianjurkan memakai kortikosteroid sistemik. Apabila perlu dapat diberikan kortikosteroid intra-artikuler dengan indikasi bila terdapat satu atau beberapa sendi perifer saja yang mengalami inflamasi atau inflamasinya lebih berat dibandingkan sendi lain yang terkena.
 - *Diseases modifying OA drugs* (DMOADs) atau *chondroprotective agent* adalah obat-obatan yang dapat menjaga atau merangsang perbaikan tulang rawan sendi pada pasien OA. Sampai saat ini DMOADs masih kontroversi.

Beberapa obat saat ini diperdebatkan sebagai DMOADs seperti :

- Glukosamin sulfat
- Kondroitin sulfat
- Asam hialuronat
- Anti IL-1 (diaseirin)

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

6. Operasi, indikasi :

- Menghilangkan nyeri atau kecacatan setelah gagal dengan terapi konservatif.
- Memperbaiki gangguan mekanis sendi. Jenis operasi yang dilakukan adalah *Arthroscopic debridement* , *joint lavage*, osteotomi, artroplasti sendi total.

7. Terapi masa depan dengan stem cell atau cell punca.

Pengobatan anti nyeri pada osteoarthritis

Panduan ACR menduga bahwa NSAID sebagai pendekatan alternatif pada pasien dengan nyeri sedang hingga berat dan tanda inflamasi. Bagaimanapun juga, mengingat keamanan profil yang superior untuk asetamenofen, biaya murah dan kekhawatiran tentang potensi efek kardiovaskular dan gastrointestinal akibat NSAID cukup rasional untuk memulai terapi asetamenofen dengan dosis regular. Dosis asetamenofen harus tidak lebih dari 4000mg/ hari dan dosis minimal efektif yang digunakan.

Obat anti inflamasi non steroid (NSAID)

Bila terapi analgesik non narkotik tidak efektif, terapi NSAID atau siklooksigenase-2 (COX-2)-selektif NSAID dapat mulai diberikan untuk menghambat aktifitas enzim siklooksigenase (COX), yang penting untuk produksi prostaglandin. Untuk non selektif dan COX-2 selektif NSAID, direkomendasikan pemberian dari dosis terapeutik terendah dan secara bertahap ditingkatkan hingga respon tercapai, dosis maksimal yang direkomendasikan tercapai atau pasien mengalami efek samping. Pemantauan efek samping yang mungkin terjadi selama penggunaan rutin NSAID apapun direkomendasikan. Hal ini harus mencakup hal berikut, pada 2 minggu atau setelah pemberian terapi, pemeriksaan tekanan darah, darah lengkap, fungsi ginjal dan hati. Setiap 4-6 bulan, tekana darah, darah lengkap, tes fungsi hati dan ginjal, urinalisis dan *stool occult blood test*. Dengan penggunaan NSAID rutin pada pasien OA, terdapat peningkatan resiko toksisitas gastrointestinal atas (contoh ulkus lambung dan duodenal) dan perdarahan gastrointestinal, meskipun resiko ini mungkin berkurang dengan NSAID selektif COX-2. Toksisitas ginjal (insufisiensi ginjal, retensi cairan, hiperkalemia) juga terjadi pada seluruh NSAID. Hanya non selektif NSAID yang berhubungan dengan terganggunya fungsi platelet, inhibisi fungsi COX-1. Beberapa NSAID selektif COX-2 dihubungkan dengan peningkatan resiko terjadinya gangguan kardiovaskular (1,6). Celecoxib memiliki profil biokimiawi yang mirip dengan

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

diklofenak dan meloksikam. Lebih elektif dibanding meloksikam. Inhibisi COX-2 lekosit pada lokasi inflamasi tanpa penghambatan COX-1 platelet menyebabkan kondisi protrombosis. Resiko kardiovaskuler harus dipertimbangkan dan pasien di informasikan tentang efek samping rofecoxib.

Narcotic Analgesic Medication

Pengobatan Analgesik narkotik harus disediakan untuk penderita dengan OA berat dan nyeri yang refrakter dengan pemberian dosis regular analgesik non narkotik yang ditambah dengan pengobatan non farmakologis. Tujuan utama penanganan nyeri adalah memberikan perbaikan gejala dalam tingkat yang cukup agar memungkinkan aktifitas fisik dan latihan dalam tingkat sehat, pada gilirannya membantu mencegah kehilangan fungsi & disabilitas.

Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOAs)

Diacerin

Merupakan obat yang memiliki efek antiinflamasi, anti-katabolik, dan pro-anabolik pada tulang dan membran sinovial serta protektif terhadap remodelling tulang subkondral. Pada prinsipnya mekanisme kerja diacerin adalah menghambat aktivasi interleukin-1 β (IL-1 β) melalui penurunan produksi IL-1 converting enzyme (14). Saat ini telah diketahui bahwa kerusakan rawan sendi dipengaruhi oleh faktor inflamasi dan memperlihatkan adanya peran berbagai sitokin seperti IL-1 yang mempengaruhi kerusakan rawan sendi pada osteoarthritis. Dengan demikian, inhibisi produksi IL-1 merupakan landasan baru dalam penatalaksanaan inflamasi pada OA.

Interleukin-1 disekresikan oleh kondrosit dan mengakibatkan kerusakan matriks rawan sendi atau oleh sel lain dalam struktur sendi seperti sinoviosit, makrofag, dan fibroblast. Selanjutnya IL-1 akan menyebabkan kondrosit mensintesa berbagai enzim perusak matriks ekstraseluler (ECM) seperti matrix metalloproteinase (MMP) dan nitric oxide (NO). Penghambatan IL-1 oleh diacerein mencegah semua proses patologis yang menyebabkan OA.

Pada penelitian ECHODIAH tahun 2001 yaitu pemberian diacerein terhadap pasien OA panggul selama periode 3 tahun didapatkan bahwa progresifitas penyempitan celah sendi lebih rendah signifikan pada kelompok diacerein dari 0.18 mm per tahun menjadi 0.13 mm per tahun pada akhir tahun ketiga dibandingkan plasebo. Hal menarik lainnya adalah ditemukannya penurunan jumlah tindakan operatif pada penderita yang mendapatkan diacerein yaitu jumlah pasien OA yang menjalani total hip replacement sebesar 14,5 % pada

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

kelompok diacerein dibandingkan kelompok plasebo sebesar 19,8% setelah 3 tahun (15).

Cartilage/synovial membrane

Anti-catabolic	↓ IL-1 β -induced MMP-1, MMP-3, MMP-13, ADAMTS-4, ADAMTS-5 [15, 22] ↓ IL-1 β -induced iNOS, NO [13, 16, 19, 23] ↑ IL-1 β -induced PGE2, COX-2 [21]
Pro-anabolic	↑ collagen, proteoglycans, hyaluronan [15, 19, 20]

Subchondral bone

Osteoblasts	↑ PGE2, COX-2 [21] ↓ vitamin D3-induced osteocalcin + ↓ uPA [21] ↓ DKK-1, DKK-2 [24]
Osteoclasts	↓ MMP-13, cathepsin K [25] ↓ osteoclast survival, pre-osteoclast differentiation [25]

Adapted with permission from Martel-Pelletier and Pelletier [9]

Gambar 4. Efek diacerein pada jaringan artikular (14)

Asam Hyaluronat

Asam Hyaluronat merupakan molekul kunci dalam biomekanik sendi. Penurunan konsentrasi dan berat molekul asam hialuronat endogen sangat mengubah sifat cairan sinovial, sehingga menyebabkan kerusakan kartilago dan memperburuk gejala osteoarthritis. Pengobatan dengan asam hialuronat eksogen berperan pada pemulihan sifat elastis dan viskositas cairan sinovial, menurunkan nyeri, dan memperbaiki fungsi sendi tersebut (12).

Penelitian AMELIA (Osteoarthritis Modifying Effect of Long Term Intra artikular Adant) dilakukan untuk membandingkan efikasi dan keamanan pemberian injeksi asam hialuronat berulang dengan plasebo selama periode pemberian 40 bulan. Penelitian ini merupakan penelitian multicenter, acak, tersamar ganda, dan berkontrol pada 306 pasien yang memenuhi kriteria OA Lutut menurut ACR (American College of Rheumatology), secara radiologis memiliki grade Hii (Kellgren-Lawrence) dan lebar celah sendi ≥ 2 mm. Para pasien menerima 4 siklus lima injeksi asam hialuronat atau plasebo secara intraartikuler dengan follow up 6 bulan setelah suntikan siklus pertama dan

kedua serta follow up 1 tahun setelah siklus ketiga dan keempat. Simpulan dari penelitian AMELIA ini membuktikan bahwa siklus berulang injeksi asam hialuronat secara intraartikuler tidak hanya memperbaiki gejala osteoarthritis lutut selama periode diantara siklus penyuntikan, namun memiliki efek menetap setidaknya selama satu tahun setelah siklus terakhir (16).

Kontroversi terhadap Guideline terbaru American Academy of Orthopaedic Surgeon (AAOS) tahun 2013 adalah rekomendasi kuat yang menentang penggunaan injeksi intraartikuler asam hialuronat untuk OA simptomatik. Namun demikian, guideline American College of Rheumatology (ACR) masih merekomendasikan penggunaan asam hialuronat pada pasien OA lutut pada kondisi pasien berusia > 75 tahun dan pasien yang tidak merespons pemberian paracetamol 4 gram (13,17).

Glucosamin Chondroitin

Glukosamin merupakan zat yang normal ditemukan di matriks tulang rawan sendi dan cairan sendi manusia. Glukosamin merupakan prekursor utama untuk biosintesis berbagai makromolekul seperti asam hialuronat, proteoglikan, glikosaminoglikan (GAGs), glikolipid, dan glikoprotein. Mekanisme efek kondroprotektif glukosamin adalah melalui stimulasi langsung kondrosit, memasukkan sulfur ke dalam tulang rawan sendi, dan perlindungan terhadap proses degenerasi tubuh dengan cara mengubah ekspresi genetik. Secara molekular, penggunaan glukosamin menyebabkan peningkatan signifikan protein inti agregan dan mRNA, juga penurunan matrix metalloproteinase-3, mencegah produksi IL-1, dan stimulasi prostaglandin E (18).

Kondroitin merupakan glikosaminoglikan yang diperlukan untuk pembentukan proteoglikan di tulang rawan sendi. Kondroitin memiliki struktur hidrofilik, makromolekul polisakarida dalam bentuk gel yang memfasilitasi rawan sendi untuk menyerap air dalam jumlah banyak sehingga sendi dapat bersifat seperti bantalan. Kondroitin berperan memperbaiki fungsi sendi dengan meningkatkan sintesis endogen dan mencegah degradasi enzimatik glikosaminoglikan. Mekanisme kerja kondroitin sulfat adalah dengan meningkatkan konsentrasi GAG sendi dan meningkatkan viskositas cairan sendi. Penyembuhan struktur sendi dan pengembalian fungsi merupakan akibat dari (a) peningkatan sintesis asam hialuronat endogen dan glikosaminoglikan sulfat dari kondroitin sulfat serta (b) berkurangnya pemecahan glikosaminoglikan sendi akibat menurunnya aktivitas collagenolitik dan inhibisi enzim seperti fosfolipase A2 dan N-asetilglukosaminidase. Kedua enzim

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

tersebut memiliki kemampuan mendegradasi glikosaminoglikan yang ada di sendi (19).

Kontroversi terhadap Guideline terbaru American Academy of Orthopaedic Surgeon (AAOS) tahun 2013 adalah rekomendasi kuat yang tidak mendukung penggunaan glucosamine dan chondroitin untuk pasien OA simptomatik (17).

Pembedahan

Pilihan pembedahan harus dipikirkan untuk pasien dengan gejala dan kehilangan fungsi yang refrakter terhadap terapi non bedah dan terapi non farmakologis. Pada pasien OA yang disertai nyeri hebat dan berkurangnya fungsi, *total joint replacement* merupakan intervensi yang sangat efektif pada sebagian besar pasien, terutama bila melibatkan sendi pinggul & lutut. Kesuksesan tidak bergantung hanya pada faktor operasi, namun juga pada terapi fisik sebelum dan sesudah pembedahan. Dengan kemajuan design prostetik dan fiksasi, sering berjalannya waktu kelonggaran alat jarang terjadi. Bagaimanapun juga, mengingat rentang waktu protesa dan teknik implant dan fakta sejumlah komplikasi operasi perbaikan, *total joint replacement* dihindari pada pasien muda. Secara teori, osteotomi dapat membantu mengurangi tekanan kompartemen pada lutut *malaligned* tanpa OA berat, mencegah progresifitas penyakit. Bagaimanapun juga indikasi khusus osteotomi pada sendi dengan OA ringan hingga sedang masih belum jelas, dan semakin kompleks berdasarkan konsep bahwa pengambilan stok tulang periartikular dapat menyebabkan *joint replacement* untuk lutut berikutnya semakin kompleks. Penemuan terkini menduga bahwa debridemen artroskopi meniskal tidak meningkatkan hasil pada OA lutut (1), namun bila dilakukan harus berdasarkan riwayat OA lutut yang mengalami pengucian (locking), bukan sebagai terapi standar (8). Pasien di negara berkembang dengan status fungsional preoperatif buruk memiliki perbaikan yang lebih baik dibandingkan dengan pasien yang memiliki status fungsional baik. Mengoptimalkan perbaikan status fungsional melalui total joint replacement (TJR) perlu dipertimbangkan (4). *Total joint arthroplasty* mengurangi nyeri dan meningkatkan fungsi minimal 10 tahun. *Total joint arthroplasty* dapat memburuk seiring waktu, sehingga memerlukan revisi (6). Sendi paska TJR bertahan 15 tahun pada 95% kasus

Daftar Pustaka

1. Huskisson EC. Glucosamine and chondroitin for osteoarthritis. *The journal international medical research*, 2008;36(6)6.
2. Vangsness CT, Spiker W, Erickson JB. Current concepts; a review of evidence-based medicine for glucosamine and chondroitin sulfate use in knee osteoarthritis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 2009; 25(1):86-94
3. Black C, Clar C, Henderson R, et al. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2009;13(52):1-162.
4. Sherman AL, Ojeda-Correal G, Mena J. Use of glucosamine and chondroitine in persons with osteoarthritis. *American academy of physical medicine and rehabilitation* 2012;4:S110-S116
5. Narvy SJ, Vangsness CT. Critical appraisal of the role of glucosamine and chondroitin in the management of osteoarthritis of the knee. *Nutrition and Dietary Supplements* 2010;2:13–25
6. Shao A. Glucosamine, chondroitine and joint health. *Council for responsible nutrition* 2010;1-10.
7. Owen S, Wagner P, Vangness CT. Recent advances in glucosamine and chondroitin supplementation. *J knee Surg* 2004;17:185-193.
8. Simanek V, Kren V, Ulrichova J, et al. The efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: are these saccharides drugs or nutraceuticals? *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005;149:51-56.
9. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: 3-year, randomized, placebo-controlled, double blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162:2113-2123.
10. Deal CL, Moskowitz RW. Nutraceuticals as therapeutic agents in osteoarthritis. The role of glucosamine, chondroitin sulfate, and collagen hydrolysate. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:379-395.
11. Clegg D, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795-808
12. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: A report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:3183-3191.

13. Hughes R, Carr A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulphate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 2002;41:279-284.
14. Messier SP, Mihalko S, Loeser RF, et al. Glucosamine/chondroitin combined with exercise for the treatment of knee osteoarthritis: a preliminary study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:1256–1266.

CORTICOSTEROID HARMFUL EFFECTS ON SEPSIS

I Ketut Agus Somia

Divisi Penyakit Trofik dan Infeksi
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Sepsis merupakan salah satu komplikasi infeksi yang kompleks dan berakibat fatal. Pendekatan utama penatalaksanaan meliputi eradikasi penyebab infeksi dan terapi suportif untuk memulihkan kembali berbagai tingkatan disfungsi organ yang terjadi. Salah satu terapi *adjunctive* yang sampai saat ini masih terus dikaji adalah pemberian kortikosteroid. Manfaat pemberian kortikosteroid pada sepsis sampai saat ini masih kontroversi, sedangkan di sisi lain pemberian steroid dilaporkan menimbulkan beberapa dampak buruk yang terkait dengan peningkatan mortalitas. Berikut akan dibahas secara ringkas dampak buruk pemakaian kortikosteroid pada sepsis.

Sepsis

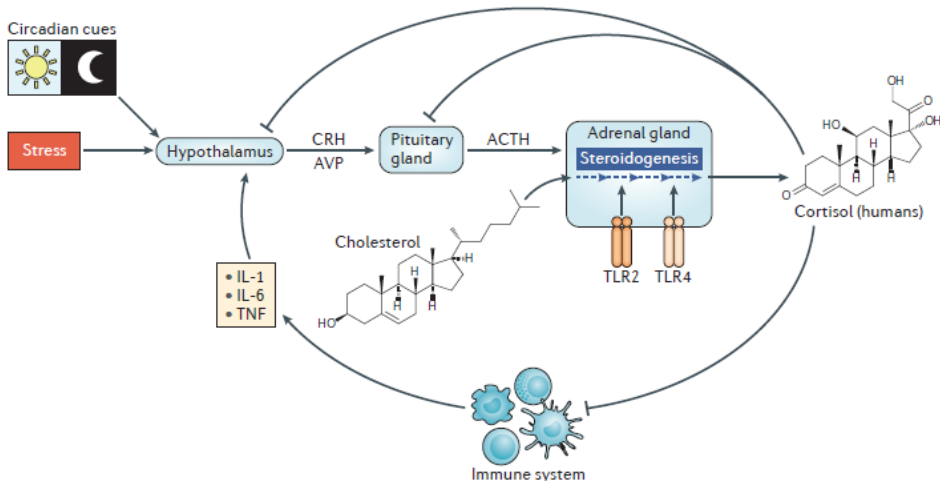
Sepsis adalah disregulasi respon imun terhadap infeksi yang menyebabkan disfungsi organ. Mekanisme patofisiologi disfungsi organ pada sepsis mirip untuk semua organ, yang melibatkan mekanisme hemodinamik dan seluler yang kompleks. Disfungsi organ tunggal pada sepsis sangat jarang ditemukan, biasanya terjadi beberapa organ yang mengalami disfungsi. Sebagian besar disfungsi organ pada sepsis bersifat reversibel. Mortalitas pada pasien sepsis berkorelasi dengan jumlah disfungsi organ yang terjadi.^{1,2}

Pemahaman patofisiologi disfungsi organ pada sepsis sangat penting untuk optimalisasi tatalaksana pasien dan pengembangan terapi baru yang potensial. Terapi sepsis terkini bertujuan menekan terjadinya disfungsi organ dengan cara secepat mungkin mengendalikan infeksi, stabilisasi hemodinamik dan terapi suportif untuk memulihkan kembali fungsi organ.^{1,2}

Steroid

Produksi kortikosteroid dalam tubuh diregulasi melalui aksis hypothalamus–pituitary–adrenal. Stimulasi hypothalamus oleh isyarat sirkadian, stres dan sitokin inflamasi akan melepaskan corticotropin-releasing hormone (CRH) dan arginine vasopressin (AVP). CRH dan AVP bekerja pada kelenjar pituitary anterior menginduksi sintesis dan sekresi adrenocorticotropin

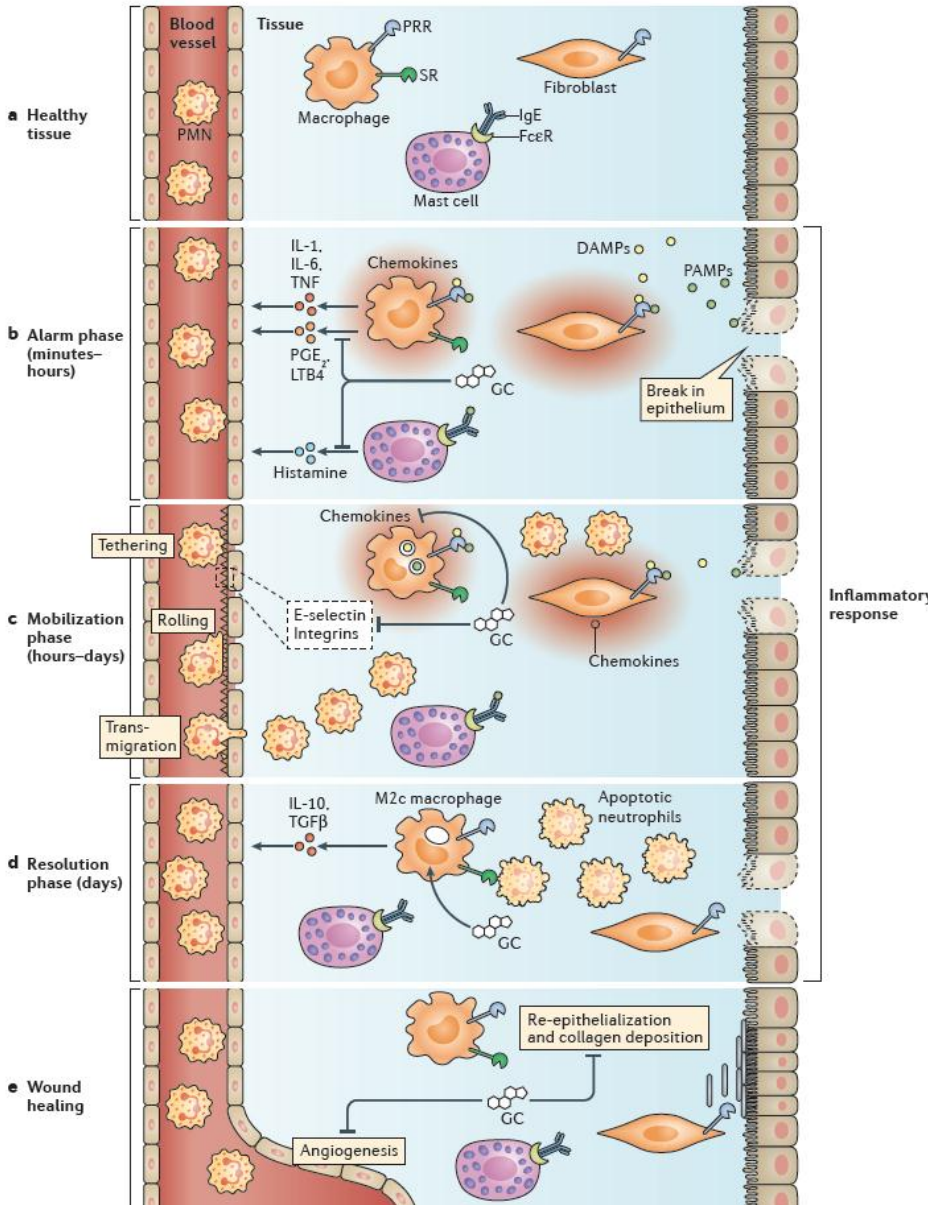
hormone (ACTH). ACTH masuk ke dalam sirkulasi dan berikatan dengan reseptor sel sel adrenocortical dan menstimulasi steroidogenesis. Disamping itu aktivasi pada *Toll-like receptor 2* (TLR2) dan TLR4 pada sel sel adrenocortical juga merangsang steroidogenesis. Selama proses steroidogenesis, kolesterol mengalami perubahan perubahan enzymatic yang menyebabkan produksi glucocorticoids. Kortisol dan corticosterone merupakan glucocorticoid utama pada manusia dan rodent. Glucocorticoids masuk ke dalam sirkulasi untuk didistribusikan ke seluruh tubuh. Glucocorticoids memberikan regulasi negatif pada aksis hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) melalui umpan balik pada hypothalamus dan kelenjar pituitary dan melalui penurunan ekspresi sitokin sitokin pro-inflamasi.^{3,4}



Gambar 1. Regulasi produksi glukokortikoid melalui aksis hypothalamic–pituitary–adrenal

Peranan Kortikosteroid Dalam Proses Inflamasi

Respon inflamasi merupakan satu seri proses interkoneksi yang dapat dibagi menjadi 3 fase yang berbeda: fase pertama adalah fase alarm yang merupakan tanda 'bahaya' merangsang lepasnya mediator – mediator inflamasi. Kedua, fase mobilisasi dimana terjadi infiltrasi leukosit pada tempat injury, dan terakhir adalah fase resolusi dimana jaringan dibersihkan dari debris seluler. Glucocorticoid merupakan regulator inflamasi yang poten yang berperan dalam proses regulasi masing masing fase tersebut.



Gambar 2. Regulasi produksi glukokortikoid melalui aksis hypothalamic-pituitary-adrenal

Efek glucocorticoids pada fase alarm. Respon inflamasi pada fase alarm terjadi saat terdeteksi pathogen dan/atau trauma jaringan. Sel sel jaringan mengekspresikan protein transmembrane dan cytoplasmic yang berfungsi sebagai sensor “bahaya”. Sensor sensor tersebut meliputi *pattern recognition receptors* (PRRs), *complement receptors* dan Fc receptors (gambar.2a). PRRs berikatan dengan *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), yang menyimpan motif molecular dari organism microbial, dan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), yang merupakan produk produk seluler endogenous yang dilepaskan setelah injury jaringan ikat. Sedangkan aktivasi PRR, tissue macrophages, sel mast dan sel stromal mensekresikan mediator inflamasi, meliputi lipid, vasoactive amin dan sitokin. Glucocorticoid menguatkan signalling pathways downstream dari beberapa sensor sensor berbahaya, sehingga menekan produksi mediator –mediator inflamasi. Glucocorticoids juga bekerja pada makrophag dalam jaringan ikat yang mengalami inflamsai untuk menghambat terbentuknya eicosanoids (seperti prostaglandins dan leukotrienes) yang berperan dalam dilatasi dan permeabilitas vaskuler.

Efek glucocorticoids pada fase mobilisasi. Mediator –mediator inflamasi yang terbentuk pada fase alarm menginduksi ekspresi molekul adhesi dan kemoattractan yang merekrut leukosit dari pembuluh darah proksimal ke dalam focus focus infeksi. Fase mobilisasi merupakan fase yang krusial dalam bersihan pathogen dan debris seluler. Ekspresi E-selectin pada endotel menginisiasi penambatan dari neutrophils dan monocytes sirkulasi ke dinding pembuluh darah yang akan memfasilitasi interaksi antara *chemokines emanating* dari tempat inflamasi dan reseptor chemokine pada leukocytes (gambar 2.c). interaksi *Chemokine ligand–receptor* mempromosikan *leukocyte rolling* pada endothelium dan ikatan dari integrins pada ligand integrin menyebabkan *firm adhesion* dan transmigrasi leukocyte melalui pembuluh darah (Gambar 2c). leukosit yang telah mengalami ekstravasasi kemudian migrasi ke jaringan ikat mengikuti gradien chemokine ke tempat inflamasi. Glucocorticoid disini berperan meningkatkan ekstravasasi leukocyte melalui hambatan transkripsi SLE endothel (yang menkode encodes E-selectin), termasuk juga integrin ligands *ICAM1* (intercellular adhesion molecule 1) dan *VCAM1* (vascular cell adhesion molecule 1).

Peranan glucocorticoids pada fase resolusi. Pada fase ini pathogen dan agen yang merusak dieliminasi dari tempat inflamasi, *Signaling* PRR akan menghilang dan produksi mediator inflamasi berkurang. Proses penting pada fase resolusi meliputi bersihan debris seluler dan produksi factor –faktor antiinflamasi. Glucocorticoids berperan menginisiasi program gen pada monosit dan macrofag yang mempromosikan fagosit sel sel apoptotic dan debris

Dampak Buruk Steroid Pada Terapi Sepsis

Secara umum dampak buruk pemakaian glukokortikoid dapat mempengaruhi berbagai system fisiologi, seperti misalnya hiperglikemia, hipernatremia, gangguan penyembuhan luka, perdarahan gastrointestinal, hipertensi dan superinfeksi. Superinfeksi adalah infeksi baru yang terjadi dalam 48 jam atau lebih setelah pemberian kortikosteroid.

Beberapa studi melaporkan *adverse event* dijumpai lebih banyak pada kelompok terapi hidrokortison dibandingkan pada kelompok placebo. Pemberian hidrocortison dilaporkan meningkatkan insiden episode superinfeksi termasuk episode sepsis dan syok septic yang baru sebesar 1.37 (CI: 1.05 – 1.79) kali dibandingkan placebo. Disamping itu insiden hiperglikemia 1.18 (CI: 1.07 – 1.31) kali lebih besar dan hipernatremia ($Na \geq 150$ mmol/l) 1,38 (CI: 1.13 – 2.22) kali lebih besar dibandingkan placebo.

Kesimpulan

Pemakaian kortikosteroid sebagai terapi *adjunctive* pada sepsis masih kontroversi. Beberapa studi tidak menemukan manfaat terhadap *survival* dan menemukan peningkatan mortalitas yang berkaitan dengan superinfeksi.

Daftar Pustaka

1. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nature Reviews Nephrology*.2018; 14: 417–27
2. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and Septic shock. *The Lancet*. 2018: 392, ISSUE 10141, P75-8.7
3. Cain DW, Cidlowski JA . Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017 Apr;17(4):233-247.
4. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
5. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2008: 358: 111-24

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

6. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hidrocortison plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018;378: 809-18
7. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.*2018; 378: 797-808.

PENGELOLAAN DIABETES MELLITUS TIPE 2: MEMULAI DENGAN OBAT YANG TEPAT

Ketut Suastika

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Obesitas merupakan faktor risiko utama kesehatan, dan morbiditas dan komplikasi akibat obesitas menelan biaya baik dari aspek individu, keluarga, sistem pelayanan kesehatan, dan masyarakat secara keseluruhan. Obesitas, terutama berkaitan kuat dengan terjadinya resistensi insulin, dimana mempunyai peran kunci dalam patogenesis komplikasi kardiometabolik terkait obesitas, termasuk sindrom metabolik, diabetes mellitus tipe 2 (DMT2), dan penyakit kardiovaskuler (PKV).

Jaringan sensitif insulin seperti jaringan lemak, otot skeletal, hati dipengaruhi oleh obesitas baik pada tingkat biomolekuler maupun fungsi. Kelainan fungsi organ adiposa berperan penting dalam patogenesis diatas melalui penimbunan lemak yang terjadi di berbagai organ. Adanya gangguan keseimbangan redoks dan stress oksidatif, disamping inflamasi, menjadi dasar disfungsi mitokondria. Nutrien dan substrat serta sistem yang terlibat dalam interaksi *host-nutrient*, termasuk mikrobiota usus, juga diketahui berperan dalam jalur metabolik yang mengatur kerja insulin.¹

Telah bertahun-tahun diketahui bahwa PKV merupakan penyakit penyebab kematian utama di dunia. Obesitas, resistensi insulin dan abnormalitas profil lipid sering diakitkan dengan PKV. Bagaimana obesitas dikaitkan dengan resistensi insulin dan terjadinya DMT2 telah diuraikan secara detail oleh Guilherme et al., (2008) dan Czech (2017).^{2,3} Adanya resistensi insulin akan mengganggu metabolisme yang bisa memicu PKV, misalnya gangguan metabolisme glukosa yang mengakibatkan hiperglikemia, yang selanjutnya memicu stres oksidatif dan meningkatnya respon inflamasi yang menyebabkan kerusakan sel. Resistensi insulin juga mengganggu metabolisme lipid yang mengakibatkan dislipidemia yang dikenal dengan sebutan triad lipid (trigliserida plasma yang tinggi, HDL rendah, dan *small dense* LDL). Dislipidemia akan mengakibatkan disfungsi endotel dan berperan dalam pembentukan plak aterosklerosis. Terjadinya resistensi insulin juga menyebabkan kerusakan pada miokard melalui beberapa mekanisme: (1) gangguan transduksi sinyal; (2)

gangguan pengaturan metabolisme substrat, dan (3) gangguan penyediaan substrat ke miokard.⁴ Dari satu studi metaanalisis disimpulkan bahwa ada hubungan kausal antara obesitas dan PKV, diabetes, stroke dan gagal jantung.⁵

Dalam pengobatan DMT2, obat yang dikembangkan untuk memperbaiki resistensi insulin merupakan salah satu obat terpenting, salah satu misalnya adalah metformin. Dengan memperbaiki resistensi insulin, diharapkan obat ini berefek tidak hanya memperbaiki kadar glukosa darah, namun juga menurunkan komplikasi PKV, sebagai penyebab kematian utama pada DMT2.

Panduan Terapi Diabetes Mellitus Tipe 2

Hampir semua pedoman (*guideline*) pengobatan penderita dengan DMT2 baru dari berbagai perkumpulan profesional di berbagai negara menganjurkan menggunakan metformin sebagai obat pertama disamping pengelolaan pola hidup. Kecuali ada kontraindikasi untuk pemberian metformin baru digunakan obat lain sebagai obat pilihan pertama. Atau jika penderita DMT2 masih sensitif insulin dan tidak obese, maka dapat dipilih obat yang bekerja untuk memicu sekresi insulin sebagai pilihan obat pertama, seperti terlihat pada Panduan pengobatan DMT2 di Jepang dan banyak dipraktekan di Indonesia. Jika menggunakan obat lain sebagai monoterapi awal, maka jika diperlukan obat kombinasi dua obat biasanya dianjurkan menggunakan metformin sebagai obat kedua. Panduan pengobatan DMT2 baru pada orang dewasa bukan hamil dapat dibaca secara rinci pada berbagai panduan profesi di beberapa negara dari yang relatif paling lama sampai yang paling baru (Perkeni, 2015; Jepang, 2016; Korea, 2017; ADA, 2018; AACE/ACE, 2018; ADA-EASD, 2018).^{6,7,8,9,10,11}

Metformin

Mekanisme kerja metformin

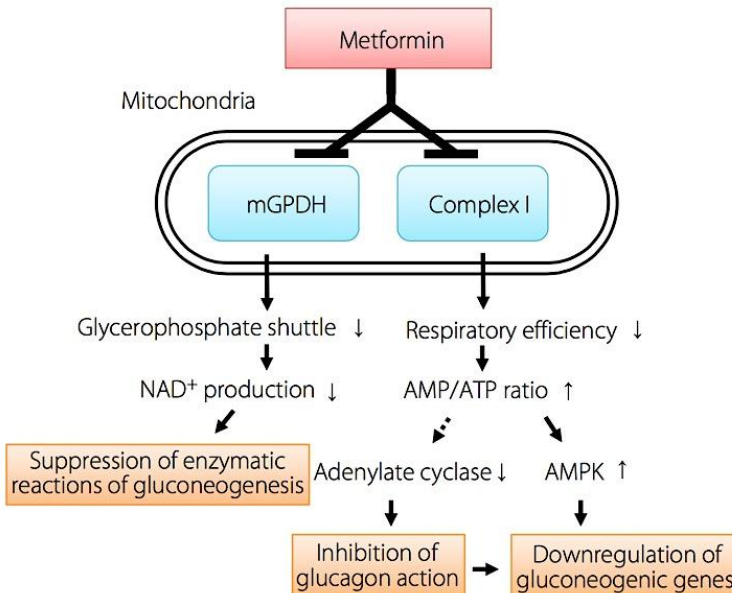
Metformin telah digunakan secara luas untuk menurunkan kadar glukosa darah dan memperbaiki komplikasi diabetes. Mekanisme kerjanya sangat kompleks, mungkin belum sepenuhnya dipahami. Secara fisiologis, metformin menekan produksi glukosa hati. Metformin bekerja melalui tergantung dan tidak tergantung *AMP-activated protein kinase* (AMPK); dengan cara menghambat respirasi mitokondria, dan mungkin dengan menghambat dehidrogenase gliserofosfat mitokondria, dan yang melibatkan lisosom.¹²

Mekanisme kerja metformin lebih detail dapat dilihat pada Gambar 1. Metformin menghambat respirasi mitokondria kompleks I, kemudian menyebabkan peningkatan rasio *adenosine monophosphate* (AMP): *adenosine*

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

triphosphate (ATP) seluler, aktivasi AMPK, dan supresi ekspresi gen glukoneogenik. Peningkatan kadar AMP seluler menghambat aktivitas siklase adenilat dan selanjutnya menekan kerja glukagon. Metformin juga menghambat *mitochondrial glycerol-3-phosphate dehydrogenase* (mGPDH) dan karenanya menghambat produksi *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD^+) yang dibutuhkan untuk reaksi glukoneogenik.¹³

Waktu paruh metformin yang diberikan secara oral adalah 3-4 jam. Hilangnya metformin di sirkulasi dengan singkat tampaknya tidak sesuai dengan lamanya efek penurunan glukosa darah yang secara umum diketahui oleh para klinisi. Rupanya metformin yang diberikan peroral masih berada di saluran cerna dalam jangka waktu yang lebih panjang, tampaknya ini yang menyebabkan perbedaan antara waktu paruh dan pengamatan kerja obat yang lebih panjang secara klinis. Supresi penyerapan glukosa dari usus halus tidak saja menurunkan glukosa darah, tapi juga sebagai anti obesitas dan efek samping gastrointestinal obat ini.¹³



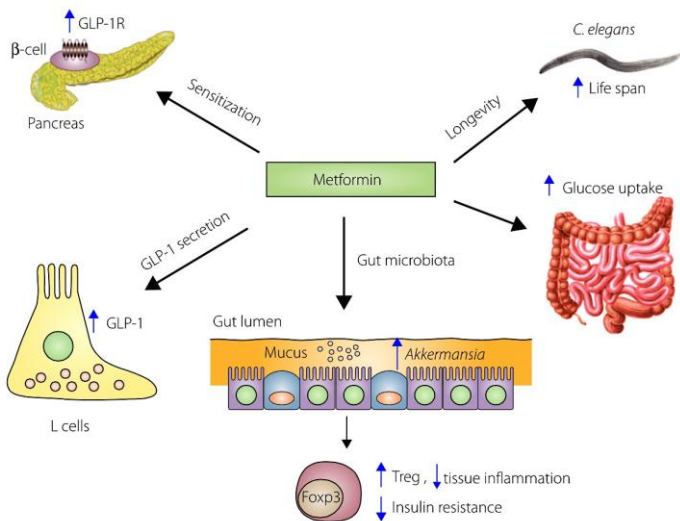
Gambar 1. Sasaran intraseluler metformin dan mekanisme yang mendasari penghambatan glukoneogenesis.

Minamii T et al., J Diabetes Investig 2018; 9: 701-703.¹³

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Di dalam usus, metformin memicu pelepasan *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) dari sel L usus halus, dan juga ekspresi reseptor GLP-1 pada sel beta pankreas. Metformin meningkatkan *Akkermansia*, a *mucus-degrading Gram-negative bacteria* di dalam usus yang dikaitkan dengan restorasi penurunan sel T regulatori dan memperbaiki inflamasi jaringan derajat rendah pada jaringan adiposa binatang. Meningkatkan masa hidup *Caenorhabditis elegans* oleh metformin juga memperbaiki perubahan mikrobiota usus. Usus halus merupakan organ utama yang bertanggung jawab untuk pengambilan (*uptake*) dan penggunaan glukosa setelah pemberian metformin (Gambar 2).¹⁴

Pada studi binatang dan *in vitro*, metformin juga mempunyai efek protektif terhadap beberapa penyakit kardiovaskuler terkait DMT2, seperti infark miokardial, hipertrofi, dan kardiomiopati diabetik, yang mengakibatkan disfungsi jantung yang selanjutnya menyebabkan gagal jantung. Mekanisme molekuler efek protektif ini adalah melalui banyak faktor dengan sasaran (dis)fungsi endotel, kardiomiosit, dan fibroblast. Mekanisme secara rinci telah disampaikan oleh Foretz et al. (2014).¹⁵



Gambar 2. Efek metformin pada usus halus
Hur KY and Lee MS. *J Diabetes Investig* 2015; 6: 600–609.¹⁴

Efikasi dan Keamanan

Seperti disampaikan diatas, metformin umumnya digunakan sebagai obat oral pilihan pertama pada sebagian besar penderita DMT2. Metformin ditemukan lebih dari 50 tahun yang lalu. Efikasi dan efek sampingnya telah diketahui dengan baik dalam pengobatan DMT2. Pada satu studi oleh Ito et al. (2010) tentang efek metformin pada penderita DMT2 jangka panjang, lebih dari satu tahun, menemukan bahwa HbA1c menurun secara bermakna dibandingkan saat sebelum pengobatan (*baseline*). Penurunan HbA1c terjadi baik pada orang obese maupun non-obese, hanya mereka yang non-obese membutuhkan dosis lebih kecil dibandingkan mereka yang obese. Penurunan HbA1c pada kelompok non-obese dan obese masing-masing 1.2% dan 1.1% pada 12 bulan, 0.9% dan 0.9% pada 24 bulan, dan 0.8% dan 1.0% pada 36 bulan.¹⁶

Pada satu tinjauan sistematik ditemukan bahwa metformin sebagai monoterapi dapat menurunkan HbA1c sebesar 1.12% dibandingkan plasebo, metformin ditambah obat oral lainnya menurunkan HbA1c sebesar 0.95% dibandingkan plasebo ditambah obat oral, dan metformin ditambah terapi insulin dapat menurunkan HbA1c sebesar 0.60% dibandingkan insulin saja. Dengan dosis yang lebih tinggi, metformin dapat menurunkan HbA1c lebih besar dari pada dosis yang lebih rendah tanpa ditemukan peningkatan efek samping.¹⁷

Metformin dieliminasi terutama lewat ginjal, oleh karena itu metformin merupakan kontraindikasi diberikan pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal lanjut (laju filtrasi ginjal $<30 \text{ mL/mnt}/1.73\text{m}^2$). Jika digunakan pada gangguan fungsi ginjal, dosisnya hendaknya diturunkan, dan dianjurkan dihentikan jika ditemukan gejala-gejala mual, muntah dan dehidrasi akibat penyebab lain, untuk menghindarkan terjadinya ketoasidosis. Diperlukan pemeriksaan fungsi ginjal sebelum menggunakan metformin. Secara umum metformin menunjukkan keamanan yang amat baik. Efek samping yang biasanya ditemukan adalah gangguan gastrointestinal seperti diare dan dispepsia, dimana terjadi sekitar 30% penderita setelah inisiasi pengobatan. Sediaan dalam bentuk lepas lambat jarang menyebabkan gangguan gastrointestinal. Dalam kasus yang amat jarang, metformin dapat menyebabkan asidosis laktat, terutama bagi mereka dengan gagal ginjal berat. Masalah lainnya dalam penggunaan metformin adalah efeknya akan menurun dengan progresifitas penyakit diabetesnya. Metformin sangat efektif jika produksi insulin masih cukup, sedangkan akan kehilangan efektivitasnya jika terjadi penurunan fungsi sel beta. Metformin juga dilaporkan dapat

menyebabkan defisiensi vitamin B12 dan asam folat. Hal ini harus dipantau terutama bagi mereka dengan lanjut usia. Walaupun jarang, jika ada intoleransi atau kontraindikasi dengan metformin, maka sebaiknya digunakan kelompok obat lain sebagai obat pilihan pertama.¹⁸

Metformin dan Luaran KV

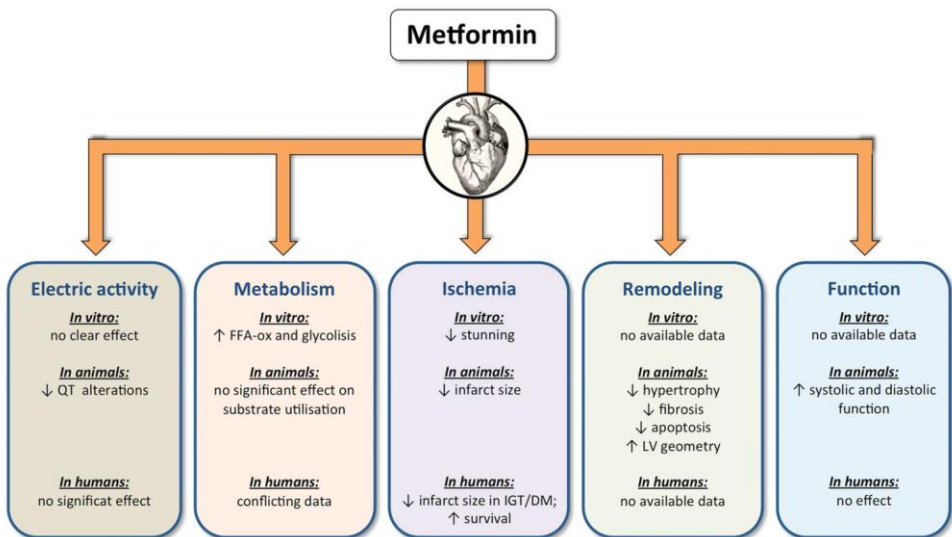
Salah satu tujuan terpenting dari pengobatan DMT2 adalah untuk menurunkan komplikasi PKV, karena PKV merupakan penyebab kematian tersering pada penderita DMT2. Telah banyak publikasi yang membuktikan bahwa metformin disamping dapat menurunkan kadar glukosa darah juga dapat menurunkan risiko atau luaran kardiovaskuler.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) merupakan salah satu studi besar tentang terapi penderita DMT2 yang membandingkan pengobatan intensif dengan beberapa obat antidiabetik dengan terapi konvensional (seperti apa adanya yang dilakukan dalam praktek saat itu). Pada akhir penelitian, median HbA1c ditemukan 7.4% pada kelompok metformin dibandingkan 8.0% pada kelompok konvensional. Pada kelompok metformin dibandingkan dengan kelompok konvensional, menunjukkan penurunan risiko sebesar 32% untuk semua luaran terkait diabetes (*any diabetes-related endpoint*), 42% untuk kematian terkait diabetes, dan 36% untuk semua penyebab kematian. Diantara penderita yang dialokasikan untuk pengendalian glukosa darah intensif, metformin menunjukkan efek yang lebih besar dibandingkan klorpropamid, glibenklamid, atau insulin untuk semua luaran terkait diabetes, kematian semua penyebab, dan stroke. Metformin menurunkan risiko luaran terkait diabetes pada penderita kelebihan berat badan, dan dikaitkan dengan peningkatan berat badan yang lebih rendah dan hipoglikemia yang lebih sedikit dibandingkan dengan insulin dan sulfonilurea. Sehingga disimpulkan bahwa metformin mungkin merupakan obat farmakologik pilihan pertama pada DMT2.¹⁹

Pada satu studi metaanalisis yang melibatkan 29 uji klinik dengan 37 lengan (5259 subyek), telah membandingkan metformin (37 lengan dan 2007 subyek) dengan sulfonilurea (13 dan 1167), plasebo (12 dan 702), diet (3 dan 497), tiazolidindion (3 dan 132), insulin (2 dan 439), meglitinid (2 dan 208), dan penghambat glukosidase (2 dan 111). Kesimpulan dari studi ini adalah metformin mungkin merupakan terapi pilihan pertama pada DMT2 dengan kelebihan berat badan dan obesitas, dan dapat mencegah komplikasi vaskuler dan kematian. Metformin memberikan efek menguntungkan dalam hal pengendalian glukosa, dan perbaikan terkait berat badan, lipid, insulinemia, dan tekanan darah diastolik. Sulfonilurea, penghambat alfa glukosidase,

tiazolidindion, meglitinid, insulin dan diet gagal menunjukkan keuntungan kendali glikemik, berat badan, atau lipid dibandingkan metformin.²⁰

Satu studi kohort di China selama 5 tahun, meliputi 3400 pasang kelompok penderita yang diobati hanya dengan perubahan pola hidup (PH) dan perubahan pola hidup ditambah monoterapi metformin (PHM), pada penderita DMT2 tanpa riwayat PKV di pusat layanan primer, melaporkan bahwa kelompok PHM mempunyai insidensi 7.5 kematian dan 11.3 kejadian PKV per 1000 orang/tahun dengan median periode pemantauan selama 62.5 bulan, sedangkan pada kelompok kontrol (PH) mempunyai 11.1 kematian dan 16.3 per 1000 orang/tahun dengan median periode pemantauan selama 43.5-44.5 bulan. Kelompok PHM menunjukkan 29.5 dan 30-35% penurunan risiko kematian semua penyebab dan kejadian PKV (kecuali gagal jantung) dibandingkan kontrol ($P < 0.001$). Kelompok PHM mempunyai kecenderungan untuk progress ke penyakit ginjal kronik namun tidak bermakna secara statistik. Disimpulkan bahwa jika tidak ada kontraindikasi, metformin sebaiknya digunakan sejak dini untuk mengurangi risiko kejadian kardiovaskuler dan mortalitas dalam jangka panjang.²¹



Gambar 3. Efek metformin pada jantung
Nesti L and Natali A. Nutrit Metabol Cardiovasc Dis 2017, doi:
10.1016/j.numecd.2017.04.009.²⁰

Efek menguntungkan dari metformin terhadap pembuluh darah dan jantung mungkin yang berperan dalam perbaikan terhadap luaran kardiovaskuler. Efek terhadap pembuluh darah diantaranya adalah secara tidak langsung memberikan efek protektif vaskuler, terutama dengan menekan inflamasi dan stress oksidatif dan pencegahan terjadinya fibrosis dan remodeling. Efek metformin pada jantung diperkirakan melalui efeknya terhadap aktivitas elektrik, metabolisme kardiomyosit, iskemia, remodeling, disamping fungsi sistolik dan diastolik miokardial (Gambar 3).²²

Kesimpulan

Metformin merupakan salah satu obat antidiabetik oral yang tertua digunakan untuk pengobatan DM2, dimana kerja utamanya dalam menurunkan glukosa darah telah diketahui, efikasi dan kemanannya juga telah terbukti dengan baik. Obat ini tidak saja dapat menurunkan kadar glukosa darah, namun juga terbukti dapat menurunkan kematian semua penyebab dan luaran kardiovaskuler baik sebagai obat monoterapi maupun kombinasi dengan obat lain. Sampai saat ini, kecuali ada kontraindikasi atau gangguan gastrointestinal yang sangat mengganggu atau penyakit ginjal berat (estimasi laju filtrasi glomerulus <30 mL/mnt/1.73m²), metformin tetap menjadi obat pilihan pertama bagi kebanyakan penderita DM2.

Daftar Pustaka

1. Barazzoni R, Cappellari GG, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* (2018) 23:149–157. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0481-6>.
2. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 367–377.
3. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Med* 2017; 23: 804–814.
4. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17:122. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>.
5. Riaz H, Shah N, Khan MS, Goyal A, Siddiqi TJ, Ahmed H. Is obesity causally linked with cardiovascular outcomes? A meta-analysis of mendelian randomization studies. *J Am Coll Cardiol* March 20, 2018

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Volume 71, Issue 11: 1889. Abstract Category: 32. Prevention: Clinical Presentation Number: 1303-403.

6. Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, dkk. Atas nama Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (Perkeni). Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes mellitus Tipe 2 di Indonesia 2015. Penerbit Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia.
7. Haneda M, Noda M, Origasa H, Noto H, Yabe D, Fujita Y, Goto A, Kondo T, Araki A. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2016. *J Diabetes Investig* 2018; 9: 657–697. doi: 10.1111/jdi.12810.
8. Ko SH, Hur KY, Rhee SY, Kim NH, Moon MK, Park SO, Lee BW, Kim HJ, Choi KM, Kim JH, on behalf of the Committee of Clinical Practice Guideline of Korean Diabetes Association. Antihyperglycemic Agent Therapy for Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus 2017: A Position Statement of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metab J* 2017; 41: 337-348. <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.41.5.337>.
9. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE/ACE Consensus Statement. Consensus Statement by The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2018 Executive Summary. *Endocrine Pract* 2018; 24: 91-120
10. American Diabetes Association (ADA). Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S73–S85. <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>.
11. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, DJ, Buse JB. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
12. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* (2017) 60:1577–1585 DOI 10.1007/s00125-017-4342-z.
13. Minamii T, Nogami M, Ogawa W. Mechanisms of metformin action: In and out of the gut. *J Diabetes Investig* 2018; 9: 701-703.
14. Hur KY and Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *J Diabetes Investig* 2015; 6: 600–609. doi: 10.1111/jdi.12328.
15. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: From Mechanisms of Action to Therapies. *Cell Metabolism* (2014),

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>.

16. Hiroyuki Ito H, Ishida H, Takeuchi Y, Antoku S, Abe M, Mifune M, Togane M. Long-term effect of metformin on blood glucose control in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrition & Metabolism* 2010, 7: 83. <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/7/1/83>.
17. Hirst JA, Farmer AJ, Ali R, Roberts NW, Stevens RJ. Quantifying the Effect of Metformin Treatment and Dose on Glycemic Control. *Diabetes Care* 2012; 35: 446–454.
18. Chaudhury A, Duvoor C, Dendi VSR, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, Marco A, Shekhawat NS, Montales MT, Kuriakose K, Sasapu A, Beebe, Patil N, Musham CK, Lohani GP, Mirza W. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front. Endocrinol.* 8:6. doi: 10.3389/fendo.2017.00006.
19. UK Prospective Diabetes Study. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352 (9131): 854-65.
20. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Segura MA, Figuls, MR, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002966. DOI: 10.1002/14651858.CD002966.pub3.
21. Fung CSC, Wan EYF, Wong CKH, Jiao F, Chan AKC. Effect of metformin monotherapy on cardiovascular diseases and mortality: a retrospective cohort study on Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14:137. DOI 10.1186/s12933-015-0304-2.
22. Nesti L and Natali A. Metformin effects on the heart and the cardiovascular system: a review of experimental and clinical data. *Nutrit Metabol Cardiovasc Dis* 2017, doi: 10.1016/j.numecd.2017.04.009.

PENATALAKSANAAN HIPERTIROIDISME

Made Ratna Saraswati

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Dinner Symposium

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) XXVI
Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RS Sanglah
Denpasar, 2 November 2018

Abstrak

Kelenjar tiroid adalah organ endokrin yang paling besar dan dapat menyimpan hormon yang mencukupi untuk kebutuhan selama 2 bulan, sehingga cadangan ini memungkinkan suplai yang mencukupi meskipun terjadi variasi kadar iodine di dalam darah. Pengaturan kadar hormon tiroid di dalam darah terjadi melalui mekanisme *feedback* negatif. Hipertiroidisme adalah manifestasi kelebihan hormon tiroid, dan penyebab yang paling sering adalah penyakit Graves. Pemeriksaan laboratorium awal sebagai evaluasi dari fungsi tiroid adalah pemeriksaan TSHs. Bila kadar TSHs terganggu dan atau ada kecurigaan gangguan fungsi tiroid, maka pemeriksaan selanjutnya yang diperlukan adalah pemeriksaan kadar hormon tiroid bebas yaitu FT4, dan pada kecurigaan suatu *T3 toxicosis* diperlukan pemeriksaan FT3. Pilihan pengobatan pada penyakit Graves adalah obat anti tiroid, iodine radioaktif (I^{131}), atau tiroidektomi. Terapi hipertiroidisme paling baik diawali dengan obat antitiroid methimazole.

Kata kunci: hipertiroidisme, methimazole

Pendahuluan

Hipertiroidisme adalah istilah yang merujuk pada manifestasi kelebihan hormon tiroid. Prevalensi hipertiroidisme adalah 1-2% pada wanita, angka ini lebih tinggi dibanding pada laki-laki di mana prevalensinya 0,1-0,2%. Penyebab yang paling sering dari hipertiroidisme adalah penyakit Graves dan goiter multinodular toksik.¹ Pada tulisan ini akan dibahas tentang fisiologi hormon tiroid, penyebab hipertiroidisme, pemeriksaan laboratorium yang dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis, serta penanganan hipertiroidisme.

Fisiologi Hormon Tiroid

Kelenjar tiroid adalah organ endokrin yang paling besar dengan berat sekitar 15-20 gram pada dewasa, terdiri dari dua lobus yang dihubungkan oleh isthmus. Setiap lobus memiliki ketebalan 2,0 – 2,5 cm dan lebar sekitar 4,0 cm, sedangkan ketebalan pada bagian isthmus adalah sekitar 0,5 cm. Kelenjar tiroid juga memiliki potensi yang luar biasa untuk membesar, pembesaran ini disebut goiter dan bisa mencapai berat ratusan gram.²

Pada umumnya hormon dalam tubuh diproduksi sesuai kebutuhan setiap per hari, per jam, atau menit ke menit dengan penyimpanan yang minimal, namun untuk hormon tiroid terjadi pengecualian. Kelenjar tiroid dapat menyimpan hormon yang mencukupi untuk kebutuhan selama 2 bulan, sehingga cadangan ini memungkinkan suplai yang mencukupi meskipun terjadi variasi kadar iodine di dalam darah. Meski demikian, bila defisiensi iodine berkepanjangan, cadangan *thyroxine* (tiroksin atau T4) dapat berkurang.³

Sintesis hormone tiroid terjadi melalui jalur yang unik. Sel tiroid mensintesis thyroglobulin homodimer dengan berat molekul 660.000-kDa, yang kemudian akan mengalami iodinasi oleh iodotirosin yang spesifik. Ikatan ini membentuk molekul thyroglobulin yang disimpan dalam lumen folikel tiroid. Proses ini membutuhkan konsentrasi iodide yang cukup, sel tiroid mengkonsentrasikan iodine dari darah dan mengoksidasinya dengan peroksidase spesifik. Keluarnya T4 dari thyroglobulin membutuhkan fagositosis dan digesti yang dikatalisa oleh cathepsin. Hormon tiroid harus masuk ke dalam sel untuk berikatan dengan reseptor di sitosol, dan ambilan hormon oleh sel dibantu oleh transporter spesifik.³

Pengaturan kadar hormon tiroid di dalam darah terjadi melalui mekanisme *feedback* negatif. Pada konteks sistem *feedback* negatif, kadar hormon tiroid di darah atau fraksi yang tidak berikatan (bentuk bebas) merupakan variabel yang dikendalikan dan set point nya adalah kadar hormon tiroid di plasma. Kadar hormon tiroid di plasma berada pada kadar terbalik dengan sekresi *thyroid stimulating hormone* (*thyrotropin* atau TSH). Faktor yang menentukan laju sekresi TSH yang dibutuhkan untuk mempertahankan kadar tiroid yang normal antara lain laju kecepatan hormon menghilang dari darah dan juga laju T4 diubah menjadi bentuk akhirnya, yaitu *triiodothyronin* (T3). Hormon tiroid bekerja baik pada pituitari dan hipotalamus. Ketepatan *feedback control* dari pituitari bersifat sangat baik. Sekresi *thyrotropin releasing hormone* (TRH) dari hipotalamus juga diatur oleh mekanisme *feedback*.⁴

Hipertiroidisme

Tirotoksikosis dan hipertiroidisme adalah istilah yang sering digunakan bolak balik dan merujuk pada manifestasi kelebihan hormon tiroid. Penyebab kelebihan hormon tiroid antara lain: overstimulasi kelenjar tiroid via reseptor TSH, mutasi reseptor TSH, keluarnya hormon tiroid secara pasif akibat kerusakan folikel tiroid, inflamasi kelenjar tiroid (disebut tiroiditis) bisa disebabkan oleh autoimun postviral, atau diinduksi obat; dan hormon tiroid yang bersumber ekstratiroid terutama yang paling sering iatrogenik akibat mengkonsumsi hormon tiroid.¹

Penyebab Hipertiroidisme

Penyebab hipertiroidisme secara mendetail tersebut di bawah ini¹:

1. Stimulasi berlebihan terhadap reseptor TSH
 - Penyakit Graves (*Graves' disease* atau GD) (*Thyrotropin receptor antibody* [TRAb])
 - Hipertiroidisme transien pada kehamilan (*human chorionic gonadotropin* [hCG])
 - Penyakit trofoblastik (hCG)
 - Hipertiroidisme gestasional familial (reseptor TSH mutan)
 - Adenoma pituitari yang menghasilkan TSH
2. Sekresi hormone tiroid yang bersifat autonomi
 - Goiter toksik multinodular (mutasi somatik)
 - Adenoma tiroid toksik soliter (mutasi somatik)
 - Mutasi yang mengaktivasi reseptor TSH kongenital (mutasi genomik)
3. Destruksi folikel yang disertai dengan keluarnya hormon
 - Tiroiditis subakut de Quervain (infeksi virus)
 - Tiroiditis post partum (tiroiditis tanpa nyeri atau *painless thyroiditis*) – hashitoxicosis-autoimun
 - Tiroiditis akut (infeksi bacterial)
 - Tiroiditis yang dicetuskan obat (amiodaron, interferon- γ)
4. Hormon tiroid yang bersumber dari ekstratiroid
 - Iatrogenik – kelebihan dosis terapi pengganti hormon tiroid
 - Penggunaan mandiri hormon tiroid yang berlebihan
 - Metastase kanker tiroid yang fungsional
 - Struma ovarii

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Penyebab yang paling sering dari hipertiroidisme adalah penyakit Graves dan goiter multinodular toksik. Penyakit Graves disebabkan oleh terbentuknya autoantibodi yang unik terhadap reseptor TSH (*thyroid stimulating hormone receptor antibody* atau TRAb) di mana autoantibodi ini bekerja sebagai agonis reseptor TSH.^{1,5} Pada penyakit Graves, antibodi yang terbentuk menyerupai TSH dan mengaktivasi reseptor TSH di sel tiroid dan berasosiasi dengan peningkatan proliferasi sel yang dramatis dan peningkatan sintesis serta pelepasan hormone dari sel tiroid. Penambahan jumlah sel tiroid bersifat ekspansi poliklonal, yang merupakan respon terhadap stimulus abnormal.³

Penyakit Graves dapat memengaruhi berbagai organ dan jaringan dan setiap organ memiliki manifestasi spesifik. Manifestasi klinik penyakit Graves antara lain: hipertiroidisme, goiter, orbitopati, orbitopati yang berat, hipotiroidisme dengan orbitopati, dermatopati, akropaki, hipertiroidisme neonatal, dan fetal hipertiroidisme.¹ *Graves' orbitopathy* (GO) masih merupakan penyakit endokrin yang sulit untuk diterapi dan membutuhkan pendekatan yang multidisiplin. GO bisa terjadi di awal sebelum, bersamaan atau bahkan lama setelah resolusi dari hipertiroidisme.

Nodul tiroid yang toksik disebabkan oleh mutasi pada reseptor TSH. Tiroiditis subakut sekunder yang terjadi akibat agen infeksius biasanya diawali nyeri. Keadaan ini berbeda dengan tiroiditis autoimun yang transien yang didapatkan pada periode post partum yang diikuti peningkatan kadar hormon tiroid.¹

Pemeriksaan Laboratorium yang Diperlukan untuk Menegakkan Hipertiroidisme

Pemeriksaan laboratorium pada gangguan fungsi tiroid dan interpretasinya dilakukan berdasarkan mekanisme klasik pengaturan hormon aksis pituitari dan kelenjar tiroid. Hormon tiroid yaitu levotiroksin (T4) dan triiodotironin (T3) mengatur sintesis dan pengeluaran hormon dari pituitari yaitu thyrotropin, suatu *thyroid-stimulating hormone* (TSH). Dugaan gangguan tiroid dapat ditegakkan dengan pemeriksaan TSH, disarankan TSH sensitif. Pemeriksaan TSH metode *chemiluminometric assays* generasi ketiga dapat mendeteksi sampai batas sekitar 0,01 microunits/mL. Jika hasil pemeriksaan TSH berada dalam batas normal, pemeriksaan hormon tiroid bebas selanjutnya tidak memberi informasi yang relevan kecuali jika ada kecurigaan suatu hipotiroidisme sentral atau sekunder.⁶

Jika kadar TSH rendah, pemeriksaan hormon tiroksin bebas (*free thyroxine* atau FT4) dan hormon triiodotironin bebas (*free triiodothyronine* atau FT3)

dibutuhkan untuk memastikan diagnosis hipertiroidisme.⁶ Pemeriksaan kadar hormon total baik T4 dan T3 dipengaruhi oleh kadar *protein binding*.⁵ Pada hipertiroidisme yang nyata (*overt hyperthyroidism*), biasanya baik FT4 maupun T3 meningkat disertai dengan TSH rendah hingga $<0,1$ mIU/L atau tidak terdeteksi.⁷ Pada keadaan hipertiroidisme yang lebih ringan, T4 dan FT4 bisa dalam batas normal dan hanya T3 yang meningkat yang disebut dengan *T3-toxicosis*. Keadaan ini menunjukkan suatu keadaan awal dari penyakit atau bisa disebabkan oleh gangguan fungsi otonom dari nodul tiroid. Hipertiroidisme subklinis ditandai oleh kadar TSH yang rendah disertai kadar FT3 maupun FT4 normal. Baik hipertiroidisme yang nyata maupun subklinis dapat memberikan gejala dan tanda klinis yang khas.⁶

Penanganan Hipertiroidisme

Pilihan pengobatan pada penyakit Graves adalah obat anti tiroid, iodine radioaktif (I^{131}), atau tiroidektomi. Di Amerika, iodine radioaktif yang paling dipilih. Di Eropa dan Jepang, obat anti tiroid menjadi pilihan yang lebih disukai, dan atau pembedahan.⁵

Saat ini obat yang tersedia adalah methimazole dan *propylthiouracil* (PTU). Terapi hipertiroidisme paling baik diawali dengan obat antitiroidmethimazole; PTU tidak direkomendasi sebagai terapi lini pertama karena toksisitasnya pada hati, meski kejadian ini jarang namun bisa bersifat berat. PTU berguna pada keadaan hipertiroidisme yang berat karena memiliki kapasitas untuk memblok konversi T4 menjadi T3 oleh enzim deiodinase (D1) di hati, ginjal dan tiroid dengan penyakit Graves.¹

Efek samping Methimazole adalah embriopati, namun kejadian ini sangat jarang, dan dapat dihindari dengan penggunaan PTU pada trimester pertama, dan juga pada wanita dengan hipertiroidisme yang merencanakan untuk kehamilan.¹ *Overtreatment* pada hipertiroid dengan kehamilan harus dihindari karena baik PTU maupun methimazole dapat melewati barrier transplacenta dan mengakibatkan hipotiroidisme pada fetus. Hipotiroidisme pada fetus dapat mengganggu perkembangan kognitif. TSH harus tetap tersupresi dan T4 bebas (free T4 atau FT4) sedikit lebih tinggi dari normal selama kehamilan. Pasien seharusnya diikuti bersama dengan ahli obstetri.¹

Keadaan hipertiroidisme menyerupai keadaan hiperadrenergik, namun tidak ada bukti bahwa kelebihan hormon tiroid akan meningkatkan sensitivitas jantung terhadap stimulasi adrenergik. Pada hipertiroidisme, kadar serum katekolamin tetap rendah atau normal. Beberapa komponen sistem β adrenergik miosit jantung seperti reseptor $\beta 1$ -adrenergik, protein regulator

nukleotida guanine, dan adenilat siklase. Penganganan hipertiroidisme dengan blokade β -adrenergik memperbaiki beberapa, tapi tidak seluruhnya dari gejala dan tanda kardiovaskular. Denyut nadi melambat tapi fungsi diastolik tidak berubah, menunjukkan bahwa T3 bekerja langsung pada jantung dalam meningkatkan siklus kalsium.⁷ Dengan demikian, pada semua pasien dengan tirotoksikosis yang simtomatik, terapi simtomatik yang disarankan adalah penghambat beta adrenergik.⁵

Ringkasan

Hipertiroidisme adalah istilah yang merujuk pada manifestasi kelebihan hormon tiroid. Penyebab hipertiroidisme yang paling sering adalah penyakit Graves. Pemeriksaan laboratorium awal sebagai evaluasi dari fungsi tiroid adalah pemeriksaan TSHs. Bila kadar TSHs terganggu dan atau ada kecurigaan gangguan fungsi tiroid, maka pemeriksaan selanjutnya yang diperlukan adalah pemeriksaan kadar hormon tiroid bebas yaitu FT4, dan pada kecurigaan suatu *T3 toxicosis* diperlukan pemeriksaan FT3. Pilihan pengobatan pada penyakit Graves adalah obat anti tiroid, iodine radioaktif (I^{131}), atau tiroidektomi. Terapi hipertiroidisme paling baik diawali dengan obat antitiroid methimazole.

Daftar Pustaka

1. Davies TF, Laurberg P, Bahn RS. Hyperthyroid Disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (editors). William Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier 2016. p. 369-415.
2. Salvatore D, Davies TF, Schlumberger MJ, Hay ID, Larsen PR. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients With Thyroid Disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (editors). William Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier 2016. p. 349-382.
3. Kronenberg HM, Melmed S, Larsen PR, Polonsky KS. Principle of Endocrinology. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (editors). William Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier 2016. p. 17-26.
4. Low MJ. Neuroendocrinology. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (editors). William Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier 2016. p. 110-174.
5. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis:

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

- Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21 (6): 593-646.
6. Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, Vitti P. American Association of Clinical Endocrinologists , Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association AACE/AME/ETA Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules (AACE/AME/ETA Thyroid Nodule Guidelines). *Endocr Pract.* 2010;16(Suppl 1).
 7. Klein I & Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. *Circulation* 2007;116:1725-1735

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Replacement Therapy in Hypothyroidism

Risa Anwar

Medical Director, Merck Biopharma-Indonesia

Data dari Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2007 Indonesia didapatkan 2,7% laki-laki dan 2,2% perempuan memiliki kadar TSH tinggi yang menunjukkan kecurigaan adanya hipotiroid. Hipotiroid menyebabkan kerja organ tubuh menjadi lebih lambat dan gangguan kognitif. Tujuan dari pemberian hormon tiroid pengganti adalah menormalkan kembali jumlah hormon tiroid dan kadar TSH (Thyroid Stimulating Hormone).

Pengobatan utama hipotiroid adalah hormon tiroksin /levotiroksin (T4) sintetik. Levotiroksin mempunyai waktu paruh yang panjang dan di dalam tubuh akan dikonversi menjadi T3 (triiodotironin) yang aktif.

Terapi hormon tiroid pengganti adalah proses yang sangat individual dan akan sangat efektif jika dilakukan dengan tepat. Menemukan dosis yang tepat adalah sangat penting. Dosis disesuaikan dengan usia, berat badan, kondisi gangguan tiroid dan medis lainnya. Dosis yang tidak tepat akan menimbulkan masalah lebih besar. Levotiroksin dimulai dengan dosis rendah dan dititrasi sesuai kebutuhan. Perlu pemantauan TSH dan ft4 untuk penyesuaian dosis dan menilai keberhasilan terapi. Pemantauan dilakukan paling cepat 4 minggu (antara 2-3 bulan) setelah dosis pertama. Dan karena pemberian hormon pengganti seringkali adalah seumur hidup maka perlu dilakukan pemantaan setiap tahunnya. Pemakaian levotiroksin penting memperhatikan interaksi dengan obat lainnya yang dikonsumsi untuk hasil yang optimal. Levptiroksin diberikan dengan dosis sekali sehari dan terbaik jika diberikan pagi hari bangun tidur sebelum makan dan selalu dikonsumsi pada saat yang samai. American Thyroid Association (ATA) dan FDA merekomendasikan untuk mengkonsumsi merek levotiroksin yang sama terus karena setiap merek mengandung zat aktif yang sama tetapi cara pembuatan bisa berbeda sehingga mempengaruhi absorpsi.

Keywords : hipotiroidisme, levotiroksin, hormon pengganti, dosis.

REPLACEMENT THERAPY IN HYPOTHYROIDISM

Risa Anwar

Medical Director, Merck Biopharma-Indonesia

Pendahuluan

Kelenjar tiroid menghasilkan hormon tiroid : L-tiroksin (T4 - tetraiodotironin / levotiroksin), dan L-triiodotironin (T3). Hormon tiroid memegang peranan penting dalam proses pertumbuhan dan perkembangan sel serta meregulasi sebagian besar proses metabolisme tubuh yang mempengaruhi fungsi hemostasis tubuh. Kurang lebih 80% dari T3 yang bersirkulasi berasal dari T4 di jaringan perifer melalui proses monodeiodinasi. T3 memiliki aktivitas hormon lebih tinggi.

Hipotiroid merupakan suatu kelainan pada kelenjar tiroid yang mengakibatkan kelenjar tiroid tidak dapat menghasilkan hormon dalam jumlah yang cukup. Hipotiroid didiagnosis dengan melakukan pengukuran terhadap kadar TSH dan pengukuran kadar free-T4 melalui pemeriksaan laboratorium.

Levotiroksin diisolasi pada tahun 1914 dan sejak tahun 1930an dan menjadi pilihan terapi hipotiroid. T4 merupakan terapi standard dalam pengobatan hipotiroid karena T4 mempunyai waktu paruh lebih panjang (5-7 hari) dibandingkan dengan T3 (2,5 hari). Konsentrasi maksimal T3 tercapai dalam waktu 3-4 jam setelah pemberian sehingga membutuhkan dosis berulang. Disamping itu pemberian T3 mempunyai risiko terjadinya hipertiroid lebih tinggi dibandingkan T4. T4 lebih efektifitas dan nyaman.

Ada dua situasi dimana hormon tiroid diperlukan yaitu sebagai terapi pengganti (*replacement therapy*) untuk menggantikan fungsi tiroid yang tidak bekerja dengan normal lagi seperti pada paska tiroidektomi, hipotiroid karena berbagai sebab. Juga sebagai terapi supresi (*suppression therapy*) untuk mencegah kekambuhan atau progresi kanker tiroid dan untuk menggantikan hormon yang tidak diproduksi lagi. Hormon tiroid juga diberikan untuk supresi nodul tiroid.

Tujuan pemberian hormon tiroid pengganti adalah untuk menggantikan hormon tiroid yang disekresi kelenjar tiroid sealamiah mungkin. Tantangannya adalah bagaimana memberikan dosis yang tepat supaya tidak menimbulkan permasalahan seperti hipotiroid tidak terkontrol (terlalu sedikit) ataupun hipertiroid (berlebihan).

Dosis

Dosis harian harus ditentukan melalui test laboratorium dan pemeriksaan klinik. Pemberian hormon tiroid harus memperhatikan usia, berat badan dan kondisi gangguan tiroid dan medis lainnya. Pengobatan diawali dengan dosis rendah yang secara perlahan dinaikkan. Terjadinya hipertiroid meskipun ringan yang disebabkan oleh levotiroksin harus dihindarkan, khususnya bagi pasien dengan penyakit jantung koroner, gagal jantung, gangguan ritme jantung (takikardia). Hipotiroid karena tiroidektomi total membutuhkan dosis lebih tinggi dibandingkan hipotiroid karena penyakit Hashimoto. Pada orang dewasa, terapi harus dimulai dengan dosis awal rendah dan secara perlahan meningkat sampai jumlah optimal. Pada pasien lanjut usia harus diberikan dengan sangat hati-hati.

Dosis untuk terapi pengganti hormon tiroid umumnya adalah T4 secara oral dengan dosis 1,7 ug/kgBB /hari. Kisaran dosis antara 50- 200 ug / hari dengan mempertimbangkan risiko hipertiroid dan gejala hipotiroid. Dosis lebih dari 200 mcg/hari per oral jarang sekali ditemukan. Dosis inisial untuk pasien diatas 50 tahun, atau pasien dibawah 50 tahun yang memiliki penyakit kardiovaskular adalah 25 - 50 mcg/hari per oral, dosis perlahan dinaikkan dengan interval 6 - 8 minggu sesuai kondisi dan kebutuhan pasien. Dosis inisial untuk pasien dengan hipotiroidisme berat adalah 12,5 - 50 mcg/hari per oral sekali dalam sehari. Dosis dapat ditingkatkan hingga 12,5 - 25 mcg/hari setiap 2 - 4 minggu (disesuaikan dengan hasil laboratorium, yaitu sampai nilai TSH mencapai nilai normal)

Belum ada ketetapan nilai target TSH yang harus dicapai pada terapi supresi TSH, dan efikasi dari supresi TSH pada kasus nodul jinak masih kontroversial membuat pemberian dosis obat pada kasus ini sangat individualistik sesuai dengan kondisi dan respon yang diberikan pasien. Pada kasus kanker tiroid (papilar maupun folikular), levotiroksin digunakan sebagai terapi tambahan paska pembedahan dan terapi radioiodin. Secara umum, TSH akan disupresi hingga 0,1 IU per liter (mU/L) dimana membutuhkan dosis yang lebih besar dari 2 mcg/KgBB/hari. Namun demikian pada pasien dengan tumor resiko tinggi, nilai TSH diharapkan ditekan hingga kurang dari 0,01 mU/L.

Pada kasus nodul tiroid jinak atau goiter multinodular nontoksik, TSH akan disupresi pada nilai yang lebih tinggi dibandingkan kasus kanker tiroid yaitu 0,1-0,5 mU/L untuk nodul dan 0,5-1,0 mU/L untuk goiter multinodular. Levotiroksin dikontraindikasikan apabila kadar TSH serum sudah tertekan karena adanya efek dari gejala sisa tirotoksikosis.

Pemantauan

Pemantauan dosis dilakukan dengan memeriksa kadar TSH dan FT4. Pemeriksaan serum TSH merupakan tes skrining utama untuk melihat gangguan tiroid, evaluasi terapi pengganti hormon tiroid. TSH adalah marker yang terpercaya untuk melihat keberhasilan terapi hormon pengganti. Pemeriksaan TSH dilakukan 6-8 minggu setelah terapi dimulai dan setelah normal dilakukan setiap 6-12 bulan. Perlu dilakukan pemantauan TSH jika dilakukan titrasi dosis setelah 6-8 minggu.

Cara Pemberian

Hal yang penting diperhatikan dalam pemberian levotiroksin adalah waktu konsumsi harus tetap setiap harinya. Sebaiknya diminum dengan air, pada pagi hari setelah bangun tidur, dalam keadaan perut kosong karena adanya makanan akan menghambat absorpsi. Levotiroksin juga dapat dikonsumsi saat malam hari tanpa memberikan pengaruh yang berbeda. Jarak antara makan dan minum obat setidaknya antara 30-60 menit.

Levotiroksin memiliki indeks terapi yang sempit (*narrow therapeutic index/NTI*) di mana perbedaan kadar di dalam darah sedikit saja, sudah memberikan hasil terapi yang berbeda. Penting mengingatkan pasien untuk mengkonsumsi obat dengan merek yang sama karena walaupun isinya sama yaitu T4 tetapi proses pembuatan bisa berbeda sehingga mempengaruhi efikasi. Formulasi mempengaruhi absorpsi. Variabilitas tiap merek T4 dapat berbeda sehingga mempengaruhi efikasi dan efek samping. Setiap pergantian merek perlu dilakukan pemeriksaan TSH 4-8 setelahnya dan dilakukan penyesuaian dosis jika diperlukan.

Lama Pengobatan

Pada umumnya pengobatan hipotiroid adalah seumur hidup. Pemberian seumur hidup pada paska tiroidektomi total. Pemberian beberapa bulan sampai seumur hidup pada pengobatan gondok, pencegahan kambuhnya gondok, terapi bersama dengan pengobatan hipotiroid selama obat hipertiroid dikonsumsi. Pemberian pada test penekanan tiroid adalah selama 14 hari sebelum *scanning* ulangan.

Interaksi obat.

Penggunaan bersamaan dengan obat lain perlu diperhatikan karena levotiroksin sangat mudah berinteraksi dengan obat lain. T4 dapat meningkatkan efek dari obat-obat tertentu seperti *coumarine derivatives* dan

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

mengurangi efek-efek obat lain yang menurunkan gula dalam darah. Pengobatan secara bersama antara colestyramine dan levotiroksin harus ada jangka waktu 4-5 jam, karena colestyramine menghambat penyerapan levotiroksin dalam tubuh. Penyuntikan IV phenyroid dapat meningkatkan kadar plasma levotiroksin bebas dan liothyronine, dan pada kasus terpisah dapat meningkatkan gangguan irama jantung.

Pemberian Pada Kondisi Khusus

Penyesuaian bermacam-macam terapi atas penyakit endokrin sangat dibutuhkan. Terapi hormon tiroid pada pasien diabetes melitus, diabetes insipidus, kekurangan adrenalin pada defisiensi adrenokorteks akan memperburuk intensitas gejala penyakit tersebut.

T4 dapat dikonsumsi pada saat kehamilan karena merupakan hormon yang alamiah ada dalam tubuh. Perempuan hamil seringkali membutuhkan dosis T4 yang lebih tinggi. Jadi penting memeriksa kadar TSH. Pengobatan yang sistematis dengan T4 adalah hal yang penting selama kehamilan dan masa menyusui dan oleh karena itu harus dipertahankan. Selama kehamilan, T4 tidak boleh dikonsumsi bersama dengan pengobatan hipertiroid (obat antitiroid) karena menambah konsumsi T4 memungkinkan kebutuhan dosis obat antitiroid menjadi lebih tinggi. Kebalikan dari T4, obat antitiroid dapat melewati placenta dan dapat menyebabkan turunnya aktifitas tiroid pada janin.

Kontraindikasi

Hipertiroid, apapun penyebabnya, adalah kontraindikasi pemberian T4, kecuali sebagai terapi pendamping untuk pengobatan hipertiroid dikombinasikan dengan obat antitiroid setelah fungsi normal tercapai. Kombinasi T4 dan antitiroid tidak dianjurkan untuk kehamilan, tirotoksikosis, infark miokard yang akut dan defisiensi adrenalin yang tidak dapat dikontrol.

Tidak ada indikasi bahwa Euthyrox mengganggu kegiatan menjalankan kendaraan, mengoperasikan mesin atau bekerja tanpa pegangan yang kuat.

Efek Samping

Efek samping minimal terjadi selama pengobatan sesuai dengan aturan pakai. Jika toleransi individu terbatas untuk T4 atau pada kasus over dosis, maka gejala hipertiroid akan terjadi, khususnya apabila kenaikan dosis terlalu cepat pada awal pengobatan. Gejala-gejala itu termasuk tremor, palpitasi, gangguan irama jantung, keringat yang berlebihan, diare, kehilangan berat badan, tidak bisa tidur dan gelisah.

Ringkasan

T4 merupakan terapi standard untuk hipotiroid. Pemakaian T4 dimulai dengan dosis rendah dan dititrasi sesuai dengan kebutuhan. Dosis sesuai kebutuhan individual (dipengaruhi oleh usia, berat badan dan kondisi gangguan tiroid dan medis lainnya). Penting memperhatikan juga interaksi obat untuk mengoptimalkan hasil terapi. Tujuan pemberian T4 adalah memperbaiki fungsi normal tiroid dan dapat dipantau melalui perbaikan gejala klinis dan pemeriksaan kadar TSH. Penting untuk memberikan T4 pada waktu yang sama setiap harinya, waktu yang paling optimal adalah pagi hari sebelum makan. Pasien perlu diingatkan untuk memakai merek yang sama karena proses pembuatan bisa mempengaruhi efikasi dan keamanan.

Daftar Pustaka

1. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014 Dec 1; 24(12): 1670–1751. doi: [10.1089/thy.2014.0028
2. Syahri M.Kansagra,BS et al. The Challenges and Complexities of Thyroid. Antonio C.Bianco Sabina Casula. *LABMEDICINE* ■ Volume 41 Number 6 ■ June 2010
3. Thyroid Hormone Replacement Therapy : Three ‘Simple’ Questions, Complex Answer; *European Thyroid Journal* 2012,1 : 88-98
4. Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012;22:1200-1236 DocID: 0900babe80afc4ab
5. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. Prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014; Published online on Sept 29, 2014
6. Okosieme O , Gilbert J, Abraham P et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clinical Endocrinology* 2016;84:799–808

TERAPI INSULIN PADA PENDERITA KRITIS DENGAN DIABETES

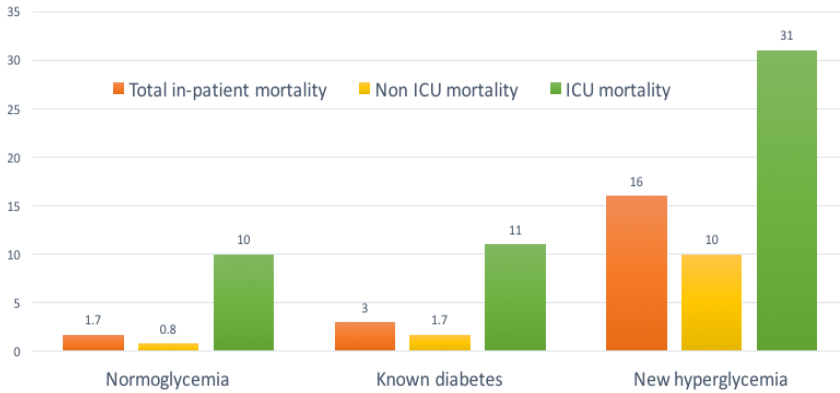
Ketut Suastika

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

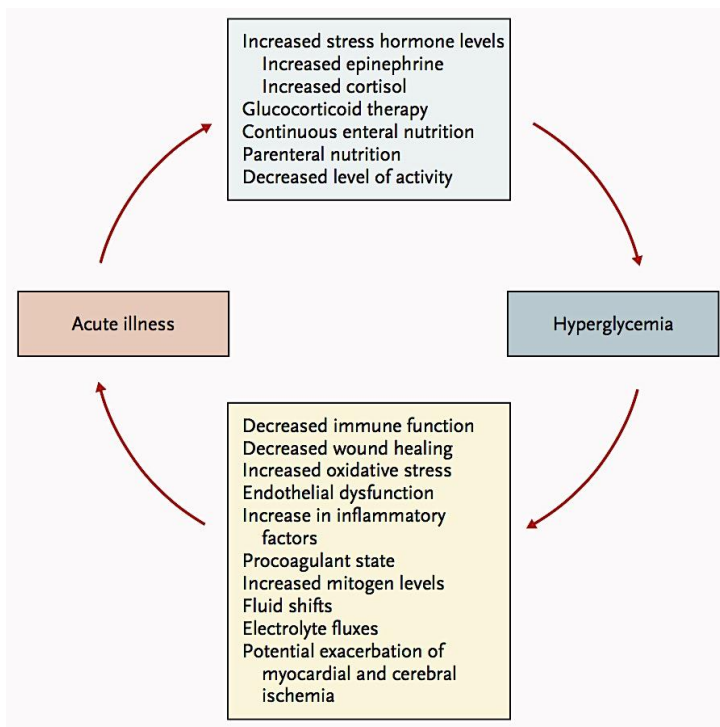
Pendahuluan

Diabetes meningkatkan risiko pasien masuk rumah sakit karena beberapa sebab, diantaranya: penyakit kardiovaskuler (PKV), nefropati, infeksi, kanker, dan amputasi tungkai bawah. Keadaan hiperglikemia pada pasien yang dirawat di dalam rumah sakit sering ditemukan, baik dengan atau tanpa riwayat diabetes sebelumnya. Keadaan hiperglikemia ini dikaitkan dengan peningkatan komplikasi di dalam rumah sakit, memanjangnya lama rawat inap dan kematian. Satu tinjauan catatan medis pada lebih dari 2000 pasien dewasa yang masuk rumah sakit di Amerika Serikat (>85% pasien unit perawatan nonintensif) ditemukan 38% dengan hiperglikemia. Pada pasien ini, 26% mempunyai riwayat diabetes, dan 12% tidak mempunyai riwayat diabetes sebelumnya. Hiperglikemia yang baru ditemukan terkait dengan angka kematian di rumah sakit (16%) dibandingkan mereka dengan riwayat diabetes sebelumnya (3%) dan yang normoglikemia (1.7%). Juga, pasien dengan hiperglikemia baru mempunyai lama rawat inap yang lebih panjang, lebih banyak masuk ke unit perawatan intensif, cenderung lebih sedikit keluar dari rumah sakit, dan sering membutuhkan unit perawatan transisional atau fasilitas perawatan rumah. Hal ini menandakan bawa hiperglikemia di rumah sakit sering ditemukan dan menjadi petanda luaran klinis dan mortalitas yang buruk, baik ada atau tidak ada riwayat diabetes sebelumnya (Gambar 1).¹

Sakit akut menyebabkan sejumlah perubahan fisiologis (seperti meningkatnya hormon stres) atau pilihan terapi (misalnya penggunaan glukokortikoid) dimana dapat memperburuk hiperglikemia. Selanjutnya hiperglikemia dapat menyebabkan perubahan fisiologis yang dapat menyebabkan perburukan sakit akut, seperti penurunan fungsi imun dan peningkatan stres oksidatif. Hal ini menyebabkan lingkaran setan yang memperparah penyakit dan sulitnya pengendalian glukosa darah.² Inzucchi (2006) telah menyampaikan bagaimana hubungan lebih detail antara sakit akut dan hiperglikemia, seperti terlihat pada Gambar 2.³ Pada satu studi tinjauan sistematik dan metaanalisis ditemukan bahwa hiperglikemia stres pada sakit kritis meningkatkan insiden diabetes bagi mereka yang hidup.⁴



Gambar 1. Kematian di rumah sakit pada normoglikemia, diabetes, dan hiperglikemia baru. Umpierrez et al. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 978-982.¹



Gambar 2. Hubungan antara sakit akut dan hiperglikemia Inzucchi SE. N Engl J Med 2006; 355: 1903-11.³

Pemantauan Glukosa Darah di Rumah Sakit

Hiperglikemia di rumah sakit ditetapkan jika kadar glukosa darah di atas 140 mg/dl. Jika glukosa darah menetap di atas kadar tersebut, maka diperlukan perubahan diet atau pengobatan yang bisa menyebabkan hiperglikemia. Kadar HbA1c di atas 6.5% menunjukkan bahwa diabetes mungkin telah terjadi sebelum masuk rumah sakit. Disamping hiperglikemia, hipoglikemia di rumah sakit juga berbahaya. Hipoglikemia ditetapkan di rumah sakit jika kadar glukosa darah di bawah 70 mg/dl, dan secara klinis akan bermakna jika kadar glukosa darah di bawah 54 mg/dl. Hipoglikemia berat didiagnosis jika terkait dengan gagal kognitif berat, tidak tergantung dari kadar glukosa darah.⁵ Hipoglikemia sering dikaitkan dengan penggunaan insulin. Satu lagi yang perlu diperhatikan pada penderita kritis adalah variabilitas glukosa. Tidak jarang ditemukan bahwa pada penderita dengan sakit kritis yang mendapatkan nutrisi kontinyus dan insulin infus ditemukan fluktuasi kadar glukosa darah yang tajam. Variabilitas glukosa dikaitkan dengan peningkatan kematian. Hal ini mungkin karena memicu stres oksidatif yang kemudian menyebabkan disfungsi endotel dan kerusakan vaskuler, meningkatkan adesi monosit pada endotel dan apoptosis.^{6,7,8} Faktor yang menyebabkan hiperglikemia dan hipoglikemia pada pasien sakit kritis dapat dilihat pada Tabel 1.⁸

Frekuensi dan waktu pemantauan glukosa darah dapat dilakukan berdasarkan individu; namun demikian, pemantauan biasanya dilakukan saat sebelum makan dan malam hari (waktu sebelum tidur) bagi mereka yang makan seperti biasa, 4-6 jam bagi pasien yang tidak mendapatkan makanan lewat mulut atau asupan makanan enteral kontinyus, dan setiap 1-2 jam untuk pasien yang mendapatkan insulin intravena kontinyus atau mereka dengan sakit kritis. Pemantauan glukosa darah juga diindikasikan bagi mereka yang mendapatkan terapi yang telah diketahui dapat menyebabkan hiperglikemia seperti glukokortikoid, oktretid, nutrisi parenteral dan enteral.²

Tabel 1. Faktor yang mengakibatkan hiperglikemia dan hipoglikemia pada pasien sakit kritis

Hyperglycemia	Hypoglycemia
<ul style="list-style-type: none">• Release of stress hormones (glucagon, epinephrine, cortisol, and TNF-α)• Certain medications (exogenous glucocorticoids, vasopressors, lithium, and β-blockers)• Overfeeding• Intravenous dextrose• Parenteral nutrition• Persistent bed rest• Increased insulin resistance (DM type 2)• Deficient insulin secretion (DM type 1)	<ul style="list-style-type: none">• Severe sepsis• Trauma• DM• Prior insulin treatment• Prior glucocorticoid treatment• Cardiovascular failure• Intensive glucose control

Silva-Perez et al. World J Diabetes 2017; 8: 89-96.⁸

Sasaran Glikemik pada Pasien Sakit Kritis

Sasaran kendali glikemik pada penderita sakit kritis yang dirawat di ruang perawatan intensif terus berkembang sesuai dengan hasil studi terbaru. Dari suatu studi metaanalisis dari 26 studi, termasuk *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) study*, menunjukkan angka peningkatan kejadian hipoglikemia berat (<40 mg/dl) dan kematian pada kendali glikemik ketat dibandingkan sedang. Studi terkontrol acak dan metaanalisis lain pada pasien bedah melaporkan bahwa penurunan kadar glukosa darah sedang (<180 mg/dl) dikaitkan dengan angka kematian dan stroke yang lebih rendah dari sasaran bebas (>200 mg/dl), namun tidak ada keuntungan tambahan jika kadar glukosa darah lebih ketat yaitu <140 mg/dl.⁵ ADA merekomendasikan bahwa sasaran glukosa darah pada kebanyakan pasien baik sakit kritis maupun tidak kritis adalah antara 140-180 mg/dl. Sasaran yang lebih ketat (glukosa darah antara 110-140 mg/dl) mungkin diperlukan pada pasien tertentu, namun hendaknya terhindar dari hipoglikemia.⁵

Sebagai perbandingan sasaran kendali glikemik pada berbagai keadaan pasien yang masuk rumah sakit berdasarkan *Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee* dapat dilihat pada Tabel 2.²

Tabel 2. Rekomendasi sasaran glikemik pada pasien diabetes di rumah sakit

Pasien di rumah sakit dengan diabetes	Sasaran glukosa darah: mg/dl (mmol/L)
Sakit tidak kritis	Preprandial: 90-128 (5.0-8.0);
Sakit kritis	Acak: <180 (10.0)
Intraoperatif <i>coronary artery bypass grafting</i>	108-180 (6.0-10.0)
Perioperatif untuk bedah lainnya	100-200 (5.5-11.1)
Sindrom coroner akut	90-180 (5.0-10.0)
Persalinan	116-180 (7.0-10.0)
	72-116 (4.0-7.0)

Malcom et al. Can J Diabetes 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcid.2017.10.014>.²

Terapi insulin pada Pasien Sakit Kritis

Pada pasien sakit kritis, terapi insulin harus dimulai jika ditemukan hiperglikemia menetap diatas 180 mg/dl. Sasaran glukosa darah sesuai dengan yang disampaikan diatas. Pada perawatan kritis, infus insulin intravena kontinyus merupakan cara terbaik untuk mencapai sasaran glikemik. Infus insulin intravena harus diberikan berdasarkan protokol tertulis atau terkomputerisasi yang tervalidasi yang memungkinkan untuk penyesuaian laju infus, memperhitungkan fluktuasi glikemik, dan dosis insulin.⁵ Selain pasien dengan penyakit kritis, ada beberapa indikasi penggunaan insulin intravena drip pada mereka dengan diabetes di rumah sakit, seperti terlihat pada Tabel 3; dan agar penggunaan terapi insulin aman dan efektif perlu diperhatikan beberapa hal seperti terlihat pada Tabel 4.⁹

Tabel 3. Potensi penggunaan terapi insulin intravena

- Diabetic ketoacidosis
- Hyperglycemic, hyperosmolar state
- Critical care illness (medical/surgical)
- Post-cardiac surgery
- Myocardial infarction or cardiogenic shock
- Prolonged NPO status in patients who are insulin deficient
- Labor and delivery
- Uncontrolled hyperglycemia during high-dose glucocorticoid therapy
- Perioperative period
- Post-organ transplantation
- Stroke
- Total parenteral nutrition therapy
- Dose-finding strategy before converting a patient to subcutaneous insulin

Kelly JL. Diabetes Spectrum 2014; 27:218-223.⁹

Tabel 4. Komponen agar terapi infus insulin intravena aman dan efektif

- Includes appropriate glycemic targets
- Identifies threshold for implementation
- Is nurse-managed and easy to implement
- Provides clear, specific directions for blood glucose monitoring and titration
- Includes titration based on both current blood glucose level and rate of change*
- Is safe: carries a low risk for hypoglycemia and includes an embedded protocol for treatment of hypoglycemia should it occur
- Is effective: gets patients to target quickly and maintains blood glucose within the target range with minimal titration
- Includes a plan for transition to subcutaneous insulin

*Rate of change is calculated based on the slope of the blood glucose trend line and is frequently incorporated into column-based protocols by movement to a more aggressive algorithm if blood glucose is not declining by ~ 40–75 mg/dl or to a less aggressive algorithm if blood glucose is declining too rapidly. Kelly JL. Diabetes Spectrum 2014; 27:218-223.⁹

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Banyak protokol tentang bagaimana cara pemberian insulin intravena, dan masing-masing pusat atau rumah sakit mempunyai variasi. Rekomendasi laju insulin intravena menurut *the Joint British Diabetes Societies Medical VRIII Writing Group* adalah didasarkan atas sensitivitas insulin atau dosis insulin harian total pasien (Tabel 5).¹⁰ Pasien mungkin bisa bergeser dari skala satu ke yang lainnya tergantung dari respon terapi. Untuk pasien yang selalu di luar sasaran, yang pertama harus diperhatikan adalah menjamin fungsi yang baik dari kanula atau peralatan infus, dan kemudian infus substrat telah berjalan dengan benar. Jika kadar glukosa darah kapiler masih diatas 12 mmol/L (216 mg/dl) dan tidak turun dalam dua kali pemeriksaan berturut-turut, skala terapi insulin dapat ditingkatkan ke sakala berikutnya (jika pasien sudah siap untuk skala yang lebih tinggi, petugas menyesuaikan infus dan segera berkonsultasi dengan Tim Diabetes). Sebaliknya, jika kadar glukosa darah kapiler antara 4-6 mmol/L (72-108 mg/dl) dalam dua kali pemeriksaan berturut-turut, mungkin terlalu rendah pada beberapa pasien (misalnya setelah stroke atau sindrom koroner akut). Kalau seperti itu, maka laju kecepatan infus insulin diturunkan, dan tingkatkan substrat menjadi 10% glukosa atau infus insulin diatur kembali dan segera dilaporkan kepada Tim Diabetes, termasuk apakah masih diperlukan insulin intravena.¹⁰ Salah satu contoh lainnya bagaimana mengatur kecepatan terapi insulin intravena pada pasien sakit kritis di ruang intensif dapat dilihat pada Lampiran 1.

Tabel 5. Anjuran skala kecepatan insulin infus selama *variable rate intravenous insulin infusion* (VRIII)

Glucose mmol/L	Insulin rates (mL/h) Start on standard rate unless otherwise indicated		
	Reduced rate (for use in insulin sensitive patients, e.g. <24 units/day)	Standard rate (first choice in most patients)	Increased rate (for insulin resistant patients, e.g. >100 units per day)
	N.B. if a patient is on basal subcutaneous insulin – continue this alongside the VRIII		
<4.0	0*	0*	0*
4.1–8.0	0.5	1	2
8.1–12.0	1	2	4
12.1–16.0	2	4	6
16.1–20.0	3	5	7
20.1–24.0	4	6	8
>24.1	6	8	10

See text and the full guideline for recommendations on the use of customised scales, where necessary, for defined groups of patients.
*Treat Hypoglycaemia and once CBG is >4.0 mmol/L restart intravenous insulin within 20 minutes. The half life of intravenous insulin is very short (7–8 minutes) and restarting the VRIII promptly minimises the risk of ketosis.

Kadar glukosa darah dari mmol/L menjadi mg/dl dikalikan dengan 18. George et al., Br J Diabetes Vasc Dis 2015;15:82-85.¹⁰

Jika terapi insulin intravena sudah selesai, maka dilakukan transisi penggunaan insulin subkutan. Terapi insulin subkutan diberikan 2-4 jam sebelum insulin intravena dihentikan. Dosis insulin subkutan adalah 60-80% dosis total insulin intravena dalam 24 jam yang dihitung berdasarkan dosis 6-8 jam terakhir. Dengan dosis ini diperkirakan telah memadai dan dikatakan aman. Kemudian dosis insulin total dibagi menjadi insulin basal dan insulin prandial.^{2,5}

Ringkasan

Keadaan hiperglikemia merupakan keadaan berbahaya, baik ada atau tidak ada riwayat diabetes sebelumnya, karena diakitkan dengan luaran yang lebih buruk dibandingkan mereka tanpa hiperglikemia. Pendekatan terapi sangat tergantung dari keadaan pasien. Pada pasien dengan sakit kritis yang disertai hiperglikemia (glukosa darah diatas 180 mg/dl) yang dirawat di ruang intensif, terapi dengan infus insulin intravena adalah ayng terbaik. Banyak protokol bagaimana cara pemberian insulin intravena (rumah sakit setempat bisa membuat sendiri), yang perlu dipertimbangkan dalam terapi hiperglikemia pada pasien kritis ini adalah pasien terhindar dari hipoglikemia dan menjaga sekecil mungkin variabilitas kadar glukosa darah. Jika keadaan kritis sudah lewat, pemberian insulin intravena dapat diubah menjadi pemberian subkutan.

Daftar Pustaka

1. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-982.
2. Malcolm J, Halperin I, Miller DB, Sarah Moore S, Nerenberg KA, Woo V, H. Yu CH. 2018 Clinical Practice Guidelines. In-Hospital Management of Diabetes Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.014>.
3. Inzucchi SE. Management of Hyperglycemia in the Hospital Setting. *N Engl J Med* 2006; 355: 1903-11.
4. American Diabetes Association (ADA). Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl. 1): S144–S151 |<https://doi.org/10.2337/dc18-S014>.
5. Abdelhamid YI, Kar P, Finnis ME, Phillips LK, Plummer MP, Shaw JE, Horowitz M, Deane AM. Stress hyperglycemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2016; 20: 301. DOI 10.1186/s13054-016-1471-6.
6. Clain J, Ramar K, Surani SR. Glucose control in critical care. *World J*

Diabetes 2015; 6: 1082-1091.

7. Aramendi I, Burghi G, Manzanares W. Dysglycemia in the critically ill patient: current evidence and future perspectives. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29: 364-372.
8. Silva-Perez LJ, Benitez-Lopez MA, Varon J, Surani S. Management of critically ill patients with diabetes. *World J Diabetes* 2017; 8: 89-96.
9. Kelly JL. Continuous Insulin Infusion: When, Where, and How? *Diabetes Spectrum* 2014; 27:218-223.
10. George S, Dale A, Stanisstreet D, On Behalf of The Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care and The Joint British Diabetes Societies Medical VRIII Writing Group. A guideline for the use of variable rate intravenous insulin infusion (VRIII) in medical inpatients. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2015;15:82-85.

Lampiran

IV Insulin Infusion Protocol for Critically-Ill Adult Patients in the ICU Setting



iv insulin infusion protocol for critically-ill Adult patients in the icu setting – revised 10/25/07

See disclaimer at www.tdctoolkit.org/algorithms_and_guidelines.asp

This algorithm is not intended to be used for those individuals with Type 1 diabetes, diabetic ketoacidosis or hyperglycemic hyperosmolar states.

Target range for glycemic control: 80–140 mg/dl (generally 110 mg/dl)

1. Standard drip 100 units/100 mL 0.9% NaCl. Approved IV insulins include regular, aspart and glulisine
2. Start IV insulin therapy when glucose is above target range. Insulin infusions should be discontinued when
 - a. Patient has no history of diabetes and is receiving <1 Unit/hour
 - b. Patient receives 1st dose of SC basal + bridging dose of fast analog or R (see #10)

3. Bolus dose and Initial Infusion rate: Divide initial glucose level by 100, then round to nearest 0.5 units for bolus AND initial infusion rate

Examples:

- 1) Initial glucose=326 mg/dL: $326 \div 100 = 3.26$, round to 3.5: IV bolus 3.5 units + start infusion @ 3.5 units/hour
 - 2) Initial glucose=174 mg/dL: $174 \div 100 = 1.74$, round to 1.5: IV bolus 1.5 units + start infusion @ 1.5 units/hour
4. Intravenous Fluids
Most patients will need 5–10 g glucose per hour D5W or D5W1/2NS at 100–200 mL/hour or equivalent (TPN, enteral feeding, etc.)
 5. Adjusting the Infusion:
 - **Algorithm 1:** Start here for most patients.
 - **Algorithm 2:** For patients not controlled with Algorithm 1, or start here if s/p CABG, solid organ or islet cell transplant, receiving glucocorticoids etc. or patient with diabetes receiving >80 units/day of insulin as an outpatient.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

- **Algorithm 3:** For patients not controlled on Algorithm 2. NO PATIENT STARTS HERE without authorization from the endocrine service.
- **Algorithm 4:** For patients not controlled on Algorithm 3. NO PATIENT STARTS HERE

6. Moving from Algorithm to Algorithm:

- **Moving Up:** When glucose remains outside the target range after titrating insulin
- **Moving Down:** When glucose is <70 mg/dL x 2 or decreases >60 mg/dl in 1 hour

7. Patient Monitoring:

- Hourly venous (lab) determinations until glucose <450 mg/dL; then capillary glucose (finger sticks) q 1hour until glucose is within goal x 4 hours; then every 2 hours x 4 hours; If stable, decrease monitoring to every 4 hours
- Hourly monitoring indicated for critically ill patients even if the glucose is stable
 - In hypotensive patients (BP $<80/60$), capillary glucose values may be inaccurate. Obtain venous blood for glucose determinations
- If any of the following occur, temporarily resume hourly glucose monitoring, until glucose is again stable (2–3 consecutive values within target range): Any change in insulin infusion rate Significant changes in clinical condition Starting or stopping pressor or steroid therapy Starting or stopping dialysis Starting, stopping or changing rates of TPN, PPN or tube feedings

8. Treatment of Hypoglycemia (Glucose <60 mg/dL)

- Discontinue insulin drip AND
- Give D50W IV Glucose 40–60 mg/dL 12.5 g (1/2 amp) Glucose <40 mg/dL 25.0 g (1 amp)
- Recheck glucose every 15–30 minutes and repeat D50W IV as above. Restart insulin drip, one algorithm lower, when glucose >80 mg/dL x 2

9. Notify the physician:

- For patients not responding to Algorithm 1 or 2.
- For hypoglycemia which has not resolved after administration of D50W IV and discontinuation of the insulin drip

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Algorithm 1		Algorithm 2		Algorithm 3		Algorithm 4	
Glucose	units/h	Glucose	units/h	Glucose	units/h	Glucose	units/h
<60 = Hypoglycemia (See #8 for treatment)							
<70	Off	<70	Off	<70	Off	<70	Off
70–109	0.2	70–109	0.5	70–109	1	70–109	1.5
110–119	0.5	110–119	1	110–119	2	110–119	3
120–149	1	120–149	1.5	120–149	3	120–149	5
150–179	1.5	150–179	2	150–179	4	150–179	7
180–209	2	180–209	3	180–209	5	180–209	9
210–239	2	210–239	4	210–239	6	210–239	12
240–269	3	240–269	5	240–269	8	240–269	16
270–299	3	270–299	6	270–299	10	270–299	20
300–329	4	300–329	7	300–329	12	300–329	24
330–359	4	330–359	8	330–359	14	330–359	28
>360	6	>360	12	>360	16	>360	32

10. Transition from IV insulin to SC insulin: “Basal-Analog” Method

- a. Calculate Total Daily Dose (TDD) for subcutaneous insulin

$$\text{TDD} = \text{Infusion rate/h} \times 20\text{h}$$
- b. *First* dose SQ insulin includes [basal insulin + bridging dose aspart, glulisine, lispro or R] x 1
 1. If patient *will begin eating give*: • Half TDD as basal glargine, detemir* or NPH* Plus • Bridging insulin** @ 10% of basal insulin dose • Stop IV insulin • Continue primary I.V.
 2. If patient *will continue NPO, TPN or tube feeding give*: • All TDD as basal glargine, detemir* or NPH* Plus • Bridging insulin** @ 5% of basal insulin dose • Stop IV insulin and continue primary I.V.
- c. Proceed to “Inpatient Management of Insulin in the Non-Critical Care Setting” algorithm for management of daily basal insulin, prandial + supplemental insulin**

* No evidence-based data on inpatient transition from I.V. insulin to detemir. If detemir is selected, expect to use at least 25% greater dose than glargine. If the dose of detemir is <0.6 units/Kg, use half bid. If NPH is used as a basal insulin the dose is 2/3 of the TDD (whether or not the patient is eating) and is distributed bid as 2/3 A.M. and 1/3 H.S. or may be divided equally and given q 6h.

** R (regular insulin) is not preferred as a bridging or prandial insulin

**PERANAN INSULIN ANALOG KERJA CEPAT
PADA PENATALAKSANAAN DIABETES**

Made Ratna Saraswati

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Departemen Ilmu Penyakit Dalam,
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Simposium Debat 7

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) XXVI

Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RS Sanglah
Denpasar, 2-3 November 2018

Abstrak

Insulin glulisine (3^BLy-29^BGlu-human insulin) adalah insulin analog dengan onset kerja cepat dan memberikan absorpsi dan onset kerja yang lebih cepat serta lama kerja lebih pendek dibanding dengan insulin human regular, sehingga memberikan pola kerja yang lebih fisiologis. Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) didasari oleh resistensi insulin namun dalam perjalanannya cenderung akan mengalami defisiensi insulin relatif dan pada sebagian pasien yang tidak dapat mencapai target kendali glukosa dengan menggunakan obat-obat diabetes oral akan membutuhkan terapi insulin. Terapi insulin pada DMT2 pada umumnya dimulai dengan satu kali injeksi menggunakan injeksi insulin basal. Bila dengan menggunakan insulin basal saja kendali glukosa belum juga tercapai, maka dibutuhkan tambahan insulin bolus yang diberi pada saat jam makan. Injeksi insulin bolus ini dapat dimulai dengan satu kali suntikan pada saat makan yang utama. Sejalan dengan perjalanan penyakit DMT2 ini, injeksi insulin bolus dapat dinaikkan menjadi dua kali ataupun berlanjut menjadi insulin basal bolus. Strategi suntikan insulin basal plus/basal bolus misalnya dengan menggunakan insulin glargine satu kali dan glulisine satu sampai tiga kali sehari menunjukkan efikasi yang baik dan profil keamanan yang baik.

Kata kunci: Diabetes melitus tipe 2, insulin glulisine

Pendahuluan

Dasar patogenesis dari diabetes melitus tipe 2 (DMT2) adalah resistensi insulin di mana pada awal perjalanan penyakit pada fase prediabetes ditandai oleh peningkatan kadar insulin dalam upaya tubuh mempertahankan glukosa darah. Dalam perjalanan selanjutnya, pasien akan mengalami progresivitas dari prediabetes menjadi DMT2, dimana kadar glukosa darah meningkat akibat dari defisiensi insulin relatif terhadap resistensi insulin. Pengertian tentang defisiensi insulin ini perlu dipahami pasien ketika memulai terapi insulin, sehingga pasien

tidak merasa bahwa terapi insulin adalah akibat dari kegagalan terapi yang telah dilakukannya.¹

Untuk mencapai kendali glukosa darah yang baik dengan terapi insulin maka pasien perlu diberikan edukasi tentang titrasi dosis insulin yang dapat dilakukan sendiri berdasarkan monitor glukosa darah mandiri.² Edukasi komprehensif juga harus meliputi pengaturan makan (diet), modifikasi gaya hidup dengan olah raga, mengenali gejala-gejala hipoglikemia, menghindari terjadinya hipoglikemia serta memahami penanganan yang harus dilakukan pasien ketika mengalami hipoglikemia.¹ Pada saat ini tersedia beberapa pilihan regimen terapi insulin. Tulisan berikut ini difokuskan pada salah satu insulin analogue, yaitu insulin glulisine.

Insulin Glulisine

Insulin glulisine adalah insulin analog yang dibuat dari protein yang dihasilkan oleh *Escherichia coli* menggunakan teknologi rekombinan DNA. Teknologi rekombinan DNA memungkinkan untuk mengganti satu atau beberapa asam amino pada rantai molekul insulin sehingga didapatkan profile farmakokinetik dan farmakodinamik yang dikehendaki. Pada insulin glulisine, asam amino *asparagine* pada posisi B3 diganti dengan *lysine*, dan *lysine* pada posisi B29 diganti dengan *glutamic acid*.

Pengurangan atau perubahan asam amino pada posisi B26-B30 pada insulin human tidak mengganggu aktivitas biologis insulin namun penting dalam asosiasi pada molekul insulin itu sendiri. Proline pada posisi B28 berperan penting karena penggantian asam amino pada posisi ini (misal dengan *lysine* atau dengan *asam aspartate*) mengurangi dimerisasi, sementara perubahan asam amino yang dekat dengan rantai ini misal pada B28 (dengan *lysine* atau *glutamic acid*) kurang memberi pengaruh pada dimerisasi. Di samping itu perubahan *histidine* pada B10 (misal dengan *asam aspartate*) memungkinkan terjadinya dimerisasi namun mencegah pembentukan heksamer, meski dengan adanya Zinc, seperti pada perubahan posisi B1-B8 (misal *asparagine* diganti dengan *lysine* pada B3) memberi efek predominan pada interaksi dimer.³

Perubahan asam amino pada insulin glulisine (3^BLy-29^BGlu-human insulin) mengakibatkan insulin analog ini memiliki absorpsi dan onset kerja yang lebih cepat serta lama kerja lebih pendek dibanding dengan insulin human regular, sehingga memberikan pola kerja yang lebih fisiologis. Insulin glulisine memiliki stabilitas intrinsik yang baik dan dapat menjadi insulin monomer dengan cepat.³

Sebuah studi dengan dosis tunggal, randomisasi, buta ganda, *crossover euglycemic clamp study* yang membandingkan farmakokinetik dan

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

farmakodinamik dari insulin glulisine, insulin lispro dan insulin human regular pada orang obese (rerata indeks massa tubuh $34,7\text{kg/m}^2$) non diabetes, menunjukkan bahwa insulin glulisine dan insulin lispro menunjukkan profil kerja yang lebih cepat.⁴

Studi randomisasi pada satu centre, buta ganda, *crossover* yang membandingkan farmakodinamik dan farmakokinetik antara insulin glulisine dan insulin lispro pada orang kurus dan orang obese, melibatkan 8 subyek tanpa diabetes yang dikelompokkan berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) yaitu $<25\text{kg/m}^2$, $\geq 25 - <30\text{kg/m}^2$, $\geq 30 - <35\text{kg/m}^2$, dan $\geq 35\text{kg/m}^2$, di mana subyek mendapatkan injeksi glulisine dan lispro (0,2 dan 0,4 unit/kg) menunjukkan bahwa onset glulisine lebih cepat dibanding lispro, tidak bergantung pada IMT dan dosis.⁵

Sebuah penelitian yang didasarkan atas pencarian dari PubMed membandingkan insulin analog kerja cepat (*rapid acting insulin analogues/RAIA*) yaitu aspart, lispro, dan glulisine ketika digunakan dalam infus insulin subkutan kontinyu (*continuous subcutaneous insulin infusion/CSII*) dalam hal farmakokinetik, stabilitas kimia dan fisik, serta kompatibilitas pompa menunjukkan bahwa ketiga RAIA memiliki profil yang lebih mendekati insulin endogen dibanding dengan insulin human regular dan lebih rendah kemungkinannya mengakibatkan hipoglikemia. Di antara ketiga RAIA, laju absorpsi dan efikasi klinis dalam hal kendali glukosa sebanding. Glulisine menunjukkan onset kerja yang lebih cepat pada beberapa studi dibanding dengan aspart dan lispro, meski keunggulan ini hanya maksimum 1 jam, dan selebihnya ketiganya sebanding.⁶

Studi yang mengevaluasi farmakokinetik dan farmakodinamik dari insulin basal glargine dan insulin glulisine dibandingkan dengan insulin premix neutral protamine insulin lispro dan insulin lispro 75/25 pada diabetes mellitus tipe 1 (DMT1) yang diberikan makanan standar selama 24 jam, dan dibandingkan dengan subyek normal tanpa diabetes, menunjukkan bahwa farmakokinetik glargine/glulisine selama satu hari pada DMT1 mendekati respon insulin fisiologis pada individu sehat yang diberikan makanan standar sebanyak tiga kali. Di samping itu, pemberian glulisine yang hanya lima menit sebelum makan memberikan peningkatan konsentrasi insulin sama cepatnya dengan peningkatan insulin endogen prandial. Pada studi ini glargine dan glulisine diberikan pada proporsi 50/50.⁷

Terapi insulin berasosiasi dengan peningkatan berat badan. Waktu penyuntikan insulin prandial diduga berpengaruh pada efikasi, kemanan, dan juga pada kenaikan berat badan. Sebuah studi menilai efek dari insulin glulisine

yang diberikan sebelum makan (*preprandial*) vs setelah makan (*post prandial*) terhadap berat badan dan kendali glikemik pada pasien DMT2 yang mendapat terapi insulin basal. Studi ini adalah studi multisenter, randomisasi, *open label* yang dilakukan di 45 senter di USA melibatkan 716 pasien DMT2 dengan HbA1c \leq 10,0%. Studi ini menunjukkan bahwa pemberian insulin glulisine setelah makan memberikan kendali glukosa darah yang sama baiknya dan juga peningkatan berat badan yang sama bila dibandingkan dengan pemberian sebelum makan. Di samping itu, perbedaan waktu injeksi ini juga tidak menunjukkan peningkatan risiko hipoglikemia. Hal ini berarti bila diperlukan secara klinis, pemberian injeksi insulin glulisine dapat diberikan setelah makan.⁸

Memulai Terapi Insulin dan Intensifikasi Terapi Insulin

Memulai terapi insulin dengan basal insulin saja adalah cara terapi insulin yang paling nyaman untuk dilaksanakan pasien. Insulin basal dimulai dengan dosis 10 unit per hari (atau 0,1-0,2 unit/kg/hari), sesuai dengan beratnya hiperglikemia.¹ Ketika terapi insulin dimulai maka titrasi dosis adalah hal yang penting dilakukan menyesuaikan dosis basal insulin. Pemahaman tentang profile farmakodinamik dari setiap formula penting. Terapi insulin basal adalah metode yang efektif untuk memulai insulin pada pasien DMT2 dan memberikan perbaikan kendali glikemik yang bermakna, dengan angka hipoglikemia yang rendah dan peningkatan berat badan yang lebih sedikit dibanding dengan pemberian insulin prandial ataupun insulin premixed.⁹

Perjalanan DMT2 yang progresif and ketidak mampuan insulin basal untuk mengkoreksi kelebihan glukosa paska makan yang meningkat tajam dapat mengakibatkan beberapa pasien tidak mencapai target dengan terapi basal insulin saja, dan membutuhkan insulin bolus yang diberikan pada saat makan. Rapid acting analog lebih dipilih untuk kebutuhan ini karena onset kerja yang lebih sesuai dengan insulin fisiologis.¹ Jika insulin basal sudah dititrasi sampai mencapai target kadar glukosa basal (atau jika dosis insulin basal $>$ 0,5 unit/kg/hari) namun HbA1c masih belum mencapai target, maka terapi insulin dipertimbangkan terapi injeksi kombinasi. Ketika terapi injeksi kombinasi dimulai, terapi metformin tetap diteruskan sementara obat oral yang lain dihentikan untuk menghindari biaya terapi yang tidak perlu sesuai dengan pertimbangan spesifik masing-masing pasien. Secara umum, agonis reseptor GLP1 tidak perlu dihentikan ketika memulai basal insulin. Sulfonilurea , penghambat enzim DPP4, dan agonis reseptor GLP1 dihentikan ketika regimen insulin yang lebih kompleks dimulai. Pada kasus di mana control glukosa

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

masih suboptimal khususnya ketika pasien membutuhkan dosis insulin yang besar, maka dapat ditambahkan thiazolidinedione atau penghambat SGLT2 untuk memperbaiki kendali glukosa dan mengurangi jumlah insulin yang dibutuhkan. Dalam kombinasi ini kemungkinan efek samping yang terjadi perlu dipertimbangkan.¹

Dosis insulin yang direkomendasikan untuk insulin saat makan adalah 4 unit atau 0,1 unit/kg, atau 10% dari dosis basal. Bila HbA1c <8% ketika memulai insulin bolus, maka perlu pertimbangan untuk menurunkan dosis insulin basal. Insulin premix adalah insulin yang mengandung insulin basal dan prandial, yang memungkinkan untuk memenuhi kebutuhan basal dan prandial dalam satu kali injeksi.^{A1A}

Insulin NPH/regular 70/30 misalnya mengandung 70% insulin NPH dan 30% insulin regular. Penggunaan insulin premixed memberi keuntungan dan kekurangan. Penelitian menunjukkan bahwa insulin basal ditambah insulin rapid acting pada saat makan yang terbesar memberikan hasil yang non inferior dibanding dengan insulin basal ditambah agonis reseptor GLP1 atau dua kali injeksi insulin premixed. Data menunjukkan bahwa pendekatan yang bertahap langkah demi langkah (*step-by-step approach*) dengan strategi basal plus merupakan metode alternative yang menjanjikan untuk intensifikasi insulin dan memungkinkan individualisasi terapi dan memperlambat progresi terapi menuju ke basal bolus secara penuh.⁹

GINGER Study dan Study yang Terkait dengan Glulisine

GINGER Study (*The Glulisine in Combination with Insulin Glargine in an Intensified Insulin Regimen*) adalah penelitian yang membandingkan efikasi dan keamanan regimen intensifikasi insulin dengan menggunakan insulin glargine sekali sehari dan insulin sebelum makan (glulisine) dalam bentuk basal bolus dibandingkan dengan terapi konvensional menggunakan premix dua kali sehari. Penelitian ini dilaksanakan selama 52 minggu, open-label, randomized, multinasional, multisenter, melibatkan 310 subyek DMT2 dalam terapi insulin premix (NPH/RI atau NPH/aspart) dengan atau tanpa metformin (n=153 pada kelompok basal bolus, n=157 pada kelompok premix). Rerata penurunan HbA1c pada kelompok basal bolus vs premix adalah -1,31 vs -0,80% (beda -0,476%, 95% interval kepercayaan/IK -0,714- (-0,238) p =0,0001. Subyek yang mencapai target HbA1c \leq 7,0% lebih banyak pada kelompok basal bolus yaitu 46,6% sedangkan pada kelompok premix 27,9%, p=0,0004. Di samping pencapaian HbA1c yang lebih baik, kelompok yang diberikan terapi basal bolus juga menunjukkan rerata glukosa harian yang lebih rendah. Pada akhir studi,

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

dosis insulin yang digunakan adalah $98,0 \pm 48,7$ vs $91,3 \pm 44,3$ IU, $p=0,2104$). Rerata peningkatan berat badan adalah $+3,6 \pm 4,0$ vs $+2,2 \pm 4,5$ kg, $p=0,0073$. Secara keseluruhan angka kejadian hipoglikemia pada kelompok basal bolus dan premix adalah 13,99 dan 18,54 kejadian/pasien tahun, dengan perbedaan -3,90; IK 95% -10,40, 2,60, $p=0,2385$). Kesimpulan studi ini menunjukkan bahwa terapi dengan insulin basal bolus menggunakan regimen glargine/glulisine memberikan kontrol glikemik yang lebih baik dibanding dengan terapi insulin premix, tanpa meningkatkan risiko hipoglikemia.¹⁰

Sebuah studi multisenter, multinasional, open label, parallel group, yang melibatkan 876 pasien DMT2 yang relatif terkontrol (rerata HbA1c 7,55%) membandingkan terapi dengan membagi subyek dalam dua kelompok, yaitu diberikan terapi glulisine/NPH (*Neutral protamine hagedorn*) ($n=435$) atau insulin human reguler (*regular human insulin/RHI*)/NPH ($n=441$) selama 26 minggu. Obat-obat antidiabetes lain yang sudah digunakan sebelum studi diteruskan, kecuali terjadi hipoglikemia yang membutuhkan perubahan dosis. Hasil studi menunjukkan penurunan HbA1c yang lebih baik pada kelompok glulisine dibanding EHI ($-0,46$ vs $-0,30\%$, $p = 0,0029$). Di samping itu kadar glukosa paska makan pagi lebih rendah pada kelompok glulisine (156 vs 162 mg/dL, $p <0,005$) dan demikian juga dengan kadar glukosa paska makan malam lebih rendah pada kelompok glulisine (154 vs 163 mg/dL, $p <0,005$). Hipoglikemia simptomatis (keseluruhan, nocturnal, dan hipoglikemia berat) serta penampahan berat badan setara antara kedua kelompok studi. Dari sisi dosis insulin, tidak didapatkan perbedaan jumlah dosis bila dilihat dari saat awal (baseline) sampai akhir studi antara kedua group.¹¹

Ringkasan

Diabetes tipe 2 adalah penyakit yang progresif dan membutuhkan terapi insulin setelah beberapa tahun. Insulin glulisine (3^B Ly-29 B Glu-human insulin) adalah insulin analog dengan onset kerja cepat dan memberikan absorpsi dan onset kerja yang lebih cepat serta lama kerja lebih pendek dibanding dengan insulin human reguler, sehingga memberikan pola kerja yang lebih fisiologis. Strategi suntikan insulin basal plus/basal bolus misalnya dengan menggunakan insulin glargine satu kali dan glulisine satu sampai tiga kali sehari menunjukkan efikasi yang baik dan profil keamanan yang baik.

Daftar Pustaka

1. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41 (Suppl.1): S73-S85.
2. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P; TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets-the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:623-31.
3. Becker RHA. Insulin Glulisine Complementing Basal Insulins: A Review Structure and Activity. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2007;9.
4. Becker RHA, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insulin Glulisine, A New Rapid-Acting Insulin Analogue, Displays a Rapid Time-Action Profile in Obese Non-Diabetic Subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:434-442.
5. Heise T, Nosek L, Spitzer H, Heinemann L, Niemoller E, Frick AD, Becker RHA. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2007. doi: 10.1111/j.1463-1326.2007.00746.x
6. Bode BW. Comparison of Pharmacokinetic Properties Physicochemical Stability, and Pump Compatibility of 3 Rapid-Acting Insulin Analogues-Aspart, Lispro, and Glulisine.
7. Lamos EM, Younk LM, Tate DB, Davis SN. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine-insulin glulisine basal bolus and twice daily premixed analog insulin in type 1 diabetes mellitus patients during three standardized meals. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology* 2016;3:14-20.
8. Ratner R, Wynne A, Nakhle S, Brusco O, Vlajnic A, Rendell M. Influence of preprandial vs postprandial insulin glulisine on weight and glycaemic control in patients initiating basal-bolus regimen for type 2 diabetes: a multicenter, randomized, parallel, open-label study (NCT00135096). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011;13:1142-1148.
9. Owens DR. Stepwise Intensification of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Management – Exploring the Concept of the Basal Bolus Approach in Clinical Practice. *Diabet. Med* 2013;30:276-288.
10. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Haring HU, on behalf of the GINGER Study Group. Comparison between a basal-bolus and premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2010;12:115-123.
11. Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, Ways K. Insulin Glulisine Provides Improved Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2363-2368.

MEKANISME ALERGI OBAT

Ketut Suryana

Divisi Alergi Imunologi

Departemen/KSM Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Alergi Obat atau Reaksi Hipersensitivitas Obat merupakan salah satu bentuk dari *Adverse Drugs Reaction / ADRs*. *ADRs* adalah efek yang tidak diharapkan dari obat yang diberikan pada dosis standar melalui jalur yang sesuai untuk tujuan pencegahan, diagnostik atau pengobatan. Alergi obat merupakan reaksi imunologik, terjadi pada populasi yang suseptibel, karakteristik adanya spesifisitas, diperantarai oleh antibodi atau limfosit dan dapat terjadi kembali bila ada paparan ulang. Klasifikasi *ADRs*, yaitu ; Reaksi yang dapat terjadi pada semua orang ; seperti : over dosis obat, reaksi toksik, efek samping, interaksi obat. Reaksi yang hanya terjadi pada individu yang suseptibel, antara lain : alergi obat, intoleransi obat, idiosinkrasi, pseudo-alergi. Mekanisme Alergi Obat berdasarkan gambaran klinis terjadinya, dibagi menjadi ; *Immediate Drug Hypersensitivity Reaction (Immediate DHRs)* dan *Non-Immediate Drug Hypersensitivity Reaction*. Berdasarkan mekanisme imunologik dari obat diklasifikasikan oleh *Gell & Coombs* : Tipe I (*Immediate hypersensitivity*), Tipe II (*Antibody-dependent cytotoxic hypersensitivity*), Tipe III (*Immune complex-mediated hypersensitivity*), Tipe IV (*Delayed type hypersensitivity, T cell mediated*) dan Tipe IV dibagi lagi menjadi 4 Sub Tipe, yaitu : Tipe IV a, Tipe IV b, Tipe IV c dan Tipe IV d.

Keywords : Alergi Obat, Immediate DHRs, Non-immediate DHRs

Pendahuluan

Alergi Obat (*Drug Hypersensitivity Reactions / DHRs*) merupakan salah satu bentuk dari efek yang tidak diharapkan dari obat *Adverse Drug Reaction* ^{1,2} Mekanisme Alergi Obat berdasarkan gambaran klinis terjadinya, dibagi menjadi; *Immediate Drug Hypersensitivity Reaction (Immediate DHRs)* dan *Non-Immediate Drug Hypersensitivity Reaction*. Berdasarkan mekanisme imunologik dari obat diklasifikasikan oleh *Gell & Coombs* menjadi ; Tipe I (*Immediate hypersensitivity*), Tipe II (*Antibody-dependent cytotoxic hypersensitivity*), Tipe III (*Immune complex-mediated hypersensitivity*), Tipe IV (*Delayed type hypersensitivity, T cell mediated*) dan Sub Tipe : IV a, IV b, IV c, IV d ²⁻⁴.

Epidemiologi

Kejadian Alergi Obat relatif sering : 5 % - 10 % dari pasien dengan *Adverse Drugs Reaction*. Sementara *ADRs* diperkirakan lebih dari 15% dari pemberian obat, risiko umumnya lebih besar pada pasien rawat inap. Reaksi obat yang fatal terjadi sekitar 0,1 % dari pasien rawat inap non bedah dan demikian juga 0,01 % pada pasien bedah. Alergi Obat terjadi sekitar 5-10% dari *ADRs*. *Adverse Drugs Reaction* menurut WHO : efek obat yang dapat berbahaya, tidak diharapkan pada dosis yang digunakan untuk pencegahan, diagnosis dan terapi pada manusia ⁵⁻⁷.

Adverse Drugs Reaction ADRs, manifestasi kliniknya sangat heterogen, dikelompokkan menjadi ² :

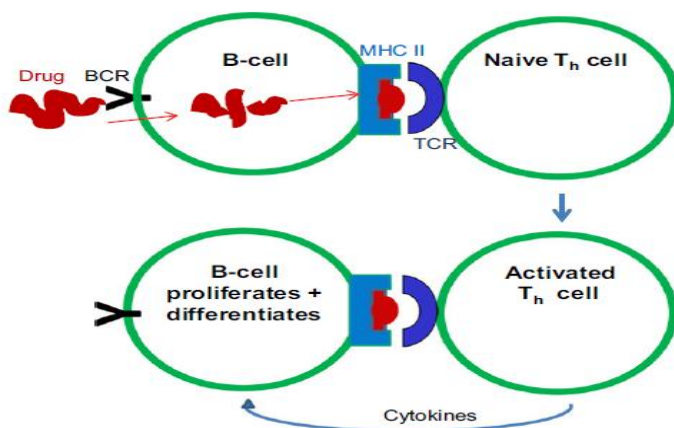
1. **Reaksi tipe A** : sering terjadi (80 %), dapat diprediksi, tergantung dosis, berhubungan dengan efek farmakologi, terjadi pada orang normal dapat berupa : toksisitas / overdosis, efek samping, efek sekunder, interaksi obat
2. **Reaksi tipe B** : lebih jarang terjadi (20 %), tidak dapat diprediksi, tidak berhubungan dengan farmakologi obat, terjadi pada orang yang peka dapat berupa intoleransi obat, reaksi idiosinkrasi, reaksi alergi / hipersensitivitas.

Tabel 1. *Adverse Drugs Reaction* (According to Doña, 2014, with alterations) ².

<i>Adverse Drugs Reaction</i>	
Type A (80%) attributed to pharmacological action	Type B (20%) not attributed to pharmacological action
Drug toxicity	Drug intolerance
Side effects	Idiosyncrasy
Secondary effects	Hypersensitivity reactions:
Drug interaction	immune
	a) IgE-mediated;
	b) T cell-mediated

Alergi terhadap *High Molecular Protein Drugs*

Mekanisme alergi/drug sensitization oleh *High Molecular (Protein) Drugs* diawali dari Drug/obat dikenali dan kemudian mengalami endocytosis oleh *B cell* melalui *B cell Receptor (BCR)*, Gambar 1¹.



Gambar 1. Mekanisme alergi terhadap *High-Molecular (protein) Drugs*¹.

Obat diproses, kemudian berikatan dan membentuk *Drug-MHC II Complex* selanjutnya dipresentasikan dipermukaan dan memberikan signal pada Naïve Th cell melalui *T Cell Receptor (TCR)*. *Activated Th Cell* akan mensekresi berbagai *Cytokines* seperti : Interleukine-4 (IL-4), IL-5, IL-13. IL-4 berperan pada proliferasi dan differensiasi *B Cell*. *Activated Th cell* melalui *TCRs (T cells receptors)* menginduksi *transcription factors*, kemudian B cells proliferation akan memproduksi *drug-specific antibodies*^{1,3,6,7}.

Dari berbagai studi, *IgE-mediated reactions* seperti misalnya pada Type I hypersensitivity Reaction dan *IgG-mediated immune complex reactions / Type III (Gell and Coombs classification)*, Tabel 2¹.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Tabel 2. Overview on effector mechanisms of Immunologic Drug Hypersensitivity Reactions ¹.

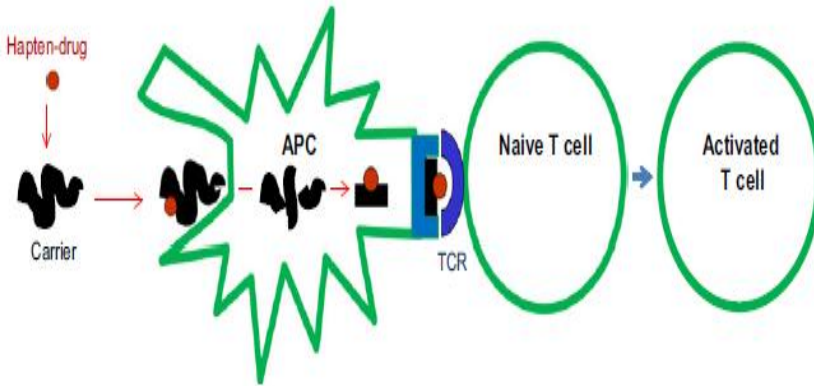
Drug size	Mechanisms	Submechanisms
High molecular	Type I : IgE mediated	Mast cell / Basophil release
	Type III : IgG immune complex	Complement activation
Low molecular	Type I : IgE mediated	Mast cell / Basophil release
	Type II : IgG-mediated cytotoxicity	Cell lysis
	Type III : IgG immune complex	Complement activation
	Type IVa, b, c, d : T cell mediated	Hapten-carrier dependent Direct pharmacological interaction of drug with immune receptors

Alergi terhadap *Low Molecular (Protein) Drugs*

Umumnya obat adalah *Low Molecular (hapten)* dengan BM < 800 D, terlalu kecil untuk diproses dan dipresentasikan oleh APC. *Hapten* membentuk ikatan covalent dengan *protein carrier* atau *polypeptides*, sebagai *Full allergen* yang dapat menginduksi sensitisasi.

Mekanisme alergi terhadap *Low-Molecular (hapten) Drugs*, seperti pada Gambar 2 ¹.

Di dalam tubuh, hapten drugs seperti misalnya penicillins membentuk ikatan covalen dengan soluble autologous proteins (serum albumin), membentuk drugs-protein compounds (hapten-carrier compounds) yang selanjutnya di uptake oleh APCs, diproses dan dipresentasikan dgn MHC class II dalam bentuk hapten modified / Immunogenic peptides.



Gambar 2. Mekanisme alergi terhadap *low-molecular (haptens) drugs*¹.

Drug-carrier compound (hapten-carrier compounds), dipresentasikan oleh *Professional APC*, melalui *TCR* memberi signal ke *Naïve T cells lymphocyte*, disekresikan *IL-4, IL-5, IL-13*. *IL-4* mempengaruhi proliferasi dan differensiasi *B cells lymphocyte* menjadi *Plasma cells* yang mensekresi *Drug specific antibodies*^{1,6-8}.

Klasifikasi

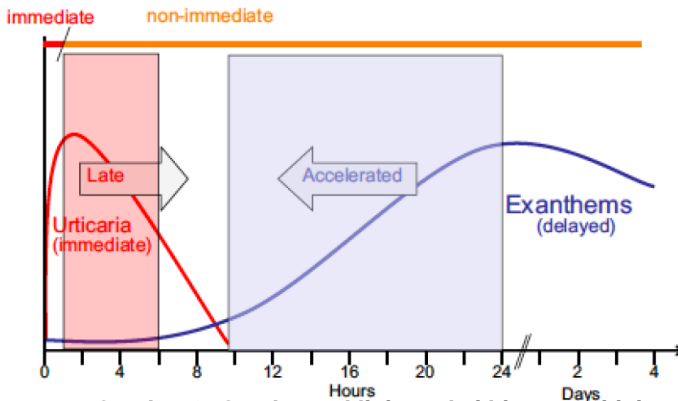
A. Berdasarkan klinis , Gambar 3³.

1. *Immediate Drug Hypersensitivity Reaction*

Reaksi tipe ini umumnya terjadi dalam waktu 1 – 6 jam setelah paparan obat. Manifestasi klinis yang dapat terjadi antara lain : urticaria, angioedema, conjunctivitis, rhinitis, bronchospasm, keluhan gastrointestinal (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain), anaphylaxis atau anaphylactic shock. *Immediate DHRs* melalui mekanisme IgE mediated. Terminologi anaphylactoid reactions untuk Immediate DHRs yang mekanismenya non-IgE dependent (*Non-Allergic DHRs*)³.

2. *Non- Immediate Drug Hypersensitivity Reaction*

Reaksi tipe ini umumnya mulai muncul dalam waktu 1 jam dan mengalami akselerasi setelah lebih dari 6 jam dari paparan obat. Manifestasi klinis yang dapat terjadi antara lain : maculopapular exanths dan *delayed urticaria*

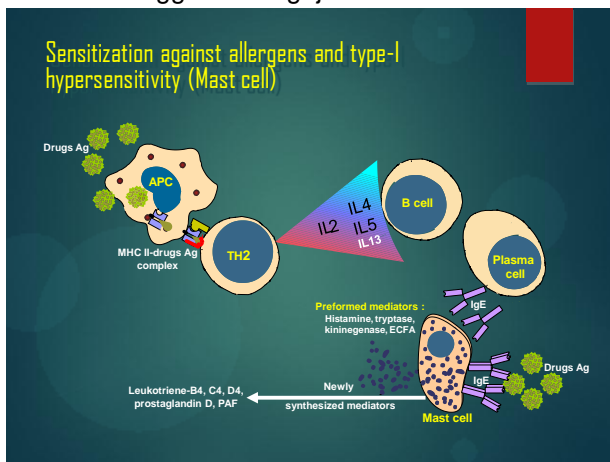


Gambar 3. Gambaran klinis reaksi hipersensitivitas obat ³.

B. Klasifikasi menurut Gell dan Coombs

Type-I Hypersensitivity Reactions (Mast cell)

Antigen obat di uptake oleh APC, diproses dan kemudian membentuk MHC II-drug Ag complex dan dipresentasikan dipermukaan APC, melalui TCR memberikan signal ke TH2 lymphocyte cells, dan disekresikan IL-4, IL-5, IL-13, IL-2. IL-4 berperan pada proliferasi dan diferensiasi B cells menjadi Plasma cells dan memproduksi IgE yang akan melekat pada permukaan Mast cells secara berpasangan (*Cross link*). Mediator tersebut mengakibatkan terjadinya perubahan anatomis sehingga timbul gejala klinis. Gambar 4 ^{2,3,9}.



Gambar 4. *Immune response in Immediate drug allergic reaction* ².

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

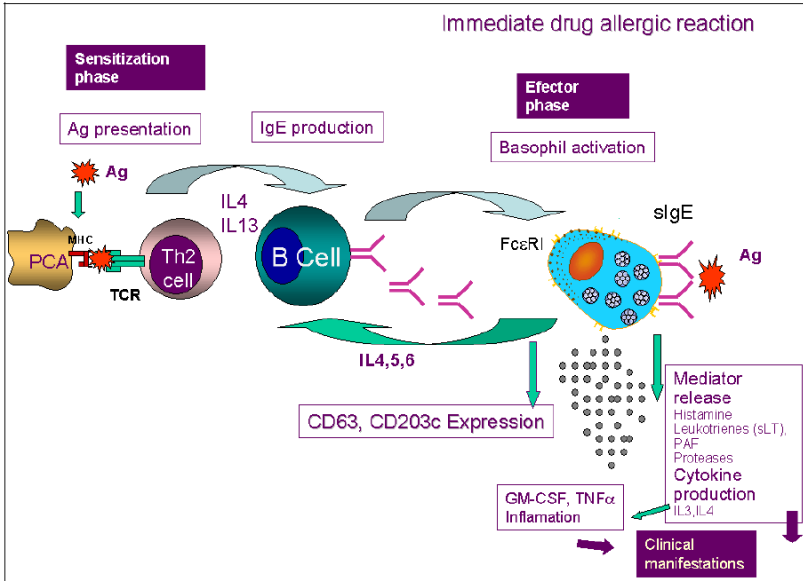
Tabel 1. Klasifikasi Reaksi Hipersensitivitas Obat menurut Gell & Coombs^{2,3}.

Type	Type of immune response	Pathophysiology	Clinical symptoms	Typical chronology of reaction
I	IgE	Mast cell & basophil degranulation	Anaphylactic shock, Angioedema, Urtica, Bronchospasm	Within 1-6 h after the last intake of the drug
II	IgG & complement	IgG & complement-dependent cytotoxicity	Cytopenia	5-15 days after start of the eliciting drug
III	IgM or IgG and complement or FcR	Deposition of immune complexes	Serum sickness, urticaria, vasculitis	7-8 days for serum sickness/urticaria 7-21 days after the start of the eliciting drug for vasculitis
IVa	Th1 (IFN γ)	Monocyte inflammation	Eczema	1-21 days after the start of the eliciting drug
IVb	Th2 (IL-4 & IL-5)	Eosinophilic inflammation	MPE, DRESS	1 - several days after the start of the eliciting drug for MPE 2-6 weeks after the start of the eliciting drug for DRESS
IVc	Cytotoxic T-cells (perforin, granzyme B, FasL)	Keratinocyte death mediated by CD4 or CD8	FDE, MPE, SJS/TEN, Pustular, exanthema	1-2 days after the start of the eliciting drug for fixed drug eruption 4-28 days after the start of the eliciting drug for SJS/TEN
IVd	T-cells (IL-8/CXCL8)	Neutrophilic inflammation	AGEP	Typically 1-2 days after the start of the eliciting drug (but could be longer)

Drug Hypersensitivity Reactions menurut Gell & Coombs^{2,3}.

Type-I Hypersensitivity Reactions (Basophil)

Peranan Basophil terutama pada Type-I Hypersensitivity Reactions fase lambat (*Non immediate Drug Hypersensitivity Reactions*) Gambar 5 ¹⁰.

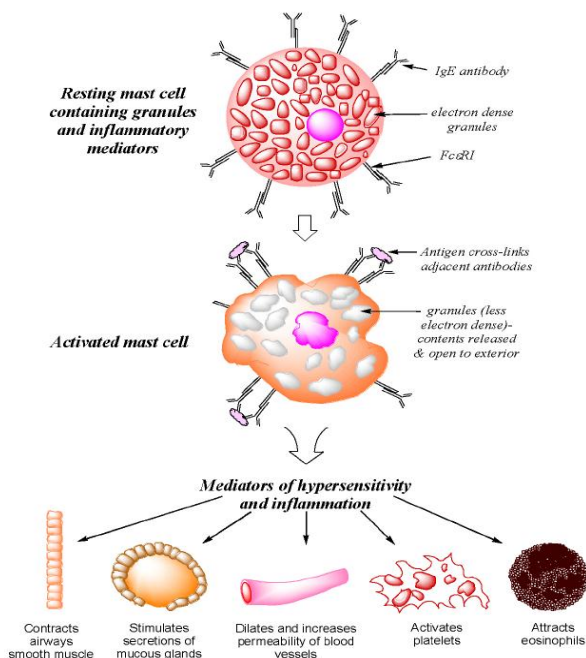


Gambar 5. *Immune response in Immediate drug allergic reaction* ¹⁰.

Paparan antigen obat yang sama berikutnya akan memicu *biochemical activity*, *Ca influx*, aktivasi PKC (*Protein Kinase C*) dan akan terjadi *degranulasi Mast cells* dan dilepaskan berbagai mediator, seperti : histamine, tryptase, kininogenase, ECFA ^{2,3,10}.

Degranulasi Mast cells

Paparan antigen obat yang sama berikutnya akan memicu *biochemical activity*, *Ca influx*, aktivasi PKC (*Protein Kinase C*) dan akan terjadi *degranulasi Mast cells* dan dilepaskan berbagai mediator, seperti : histamine, tryptase, kininogenase, ECFA. Meditor tersebut yang akan menimbulkan perubahan anatomis / anatomical changes seperti : bronkokonstriksi, sekresi kelenjar mucus, vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskuler, platelet aktivasi, dan mobilisasi eosinophil, Gambar 6 ⁹.



Gambar 6. Diagrammatic representation of allergen-induced mediator release from sensitized mast cells and their main physiological and pharmacological effects on body tissues⁹.

Ringkasan

Alergi obat (*drug hypersensitivity reactions*) merupakan salah satu bentuk dari reaksi yang tidak diinginkan dari obat (Reaksi Adversi Obat). Kejadian alergi obat relatif sering (5%-10%) dari pasien dengan Reaksi Adversi Obat. Penelusurannya tidak selalu mudah dan merupakan problema kompleks di klinik. Reaksi adversi obat manifestasi kliniknya sangat heterogen, dikelompokkan menjadi dua (reaksi tipe A dan reaksi tipe B). Secara klinis *DHRs* ada yang termasuk *Immediate DHRs* dan ada yang disebut *Non Immediate DHRs*. Sedangkan *Gell & Coombs* mengklasifikasikan *DHRs* menjadi 4 yaitu : Reaksi hipersensitivitas Tipe I (*IgE mediated reaction /anaphylactic*), Reaksi sitotoksitas obat / Tipe II (*Antibody Mediated Reaction*), Reaksi kompleks imun akibat obat / Tipe III (*Immune complex-mediated reaction*), Reaksi mediasi sel T akibat obat / Tipe IV (*T-cell mediated reaction*).

Daftar Pustaka

1. Schnyder B and Brockow K. Pathogenesis of drug allergy – current concepts and recent insights. *Clinical & Experimental Allergy* 2015; 45, 1376–1383
2. Eliseeva TI, Balabolkin II. Drug Allergic Reactions: Current Views (review). *CTM* 2016; 8(1):159-170.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus (ICON) on Drug Allergy. *Allergy* 2013; in press
4. Hamm RL. Drug Allergy: Delayed Cutaneous Hypersensitivity Reactions To Drugs. *EMJ Allergy Immunol.* 2016;1(1):92-101.
5. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:166–179
6. Roujeau JC. Immune Mechanisms in Drug Allergy. *Allergology International.* 2006;55:27-33
7. Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. *Asthma & Clinical Immunology* 2011, 7(Suppl 1):S10:1-8.
8. Schnyder B, and pichler WJ. Mechanisms of Drug-Induced Allergy. *Mayo Clin Proc;* 2009;84(3):268-272
9. Baldo BA. IgE and Drug Allergy: Antibody Recognition of ‘Small’ Molecules of Widely Varying Structures and Activities. *Antibodies* 2014, 3, 56-91
10. María L. Sanz, Cristobalina Mayorga, Ruben Martínez-Aranguren and Pedro M. Gamboa (March 14th 2012). Drug Hypersensitivity, Allergic Diseases Celso Pereira, IntechOpen, DOI: 10.5772/27347. Available from: <https://www.intechopen.com/books/allergic-diseases-highlights-in-the-clinic-mechanisms-and-treatment/cellular-tests-in-the-diagnosis-of-drug-hypersensitivity>

DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA ALERGI OBAT

Ketut Suardamana

Departemen/KSM Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Reaksi adversi obat didefinisikan sebagai reaksi yang tidak diinginkan atau merugikan akibat penggunaan suatu obat yang terjadi pada dosis untuk pencegahan, diagnosis, dan pengobatan. Reaksi adversi obat ini terjadi pada kurang lebih 10% dari populasi umum dan jumlahnya meningkat menjadi 20% pada pasien-pasien rawat inap di rumah sakit. Sumber lain menyebutkan bahwa reaksi adversi obat ini umum terjadi pada 15-25% pasien^(1,2). Umumnya reaksi yang timbul bersifat ringan, namun sebagian kecil kasus bersifat fatal dan bisa berakibat kematian.

Reaksi adversi obat dibedakan menjadi dua kelompok utama, yaitu reaksi tipe A (dapat diprediksi) dan tipe B (tak dapat diprediksi). Reaksi yang dapat diprediksi (tipe A) diantaranya adalah toksisitas obat (*drug overdose*), efek samping umum obat, efek sekunder, dan interaksi obat. Reaksi tipe A meliputi 80% dari keseluruhan reaksi adversi obat. Reaksi yang tidak dapat diprediksi (tipe B) antara lain intoleransi, idiosinkrasi, alergi, dan hipersensitifitas yang bukan alergi (*non-allergic hypersensitivity*). Reaksi tipe B ini meliputi 15-20% dari keseluruhan reaksi adversi obat. Reaksi hipersensitifitas yang tak dapat diprediksi hanya terjadi pada individu yang rentan dan dapat dihasilkan melalui mekanisme imunologis (alergi) atau non-immunologis. Reaksi alergi ini terjadi dari 6-10% dari keseluruhan kejadian reaksi adversi obat^(2,5). Tidak jarang kasus alergi obat yang terjadi bersifat mengancam nyawa dan cukup parah sehingga perlu perawatan lama di rumah sakit⁽⁷⁾.

Pada praktek klinik, sering dijumpai *over diagnosis* (karena penggunaan berlebih istilah alergi) atau *under diagnosis* (karena pelaporannya yang sedikit) dalam kejadian alergi obat. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa alergi obat bukan hanya dapat berdampak buruk pada kualitas hidup pasien, namun juga menyebabkan tertundanya perawatan atau terapi, penggunaan medikasi alternatif lain yang kurang efektif, dilakukannya investigasi yang sebenarnya tak diperlukan, dan dapat menyebabkan kematian.^(1,7)

Definisi dan Klasifikasi

Alergi obat sering didefinisikan sebagai reaksi yang terjadi karena mediasi imunologis sebagai respon terhadap agen farmakologis tertentu (baik zat aktif obat maupun zat penyertanya) pada individu yang tersensitisasi. Mediasi oleh sistem imun disini dapat berupa sistem imun humoral (antibodi spesifik terhadap suatu obat) ataupun yang diperantai oleh sel T. Secara klinis, reaksi hipersensitifitas obat akibat imun dan non imun sangat sulit dibedakan. Bila suatu reaksi tidak dapat dipastikan mekanisme penyebabnya, istilah reaksi hipersensitifitas obat lebih dianjurkan penggunaannya, seperti yang dijelaskan pada tabel 1 ⁽⁷⁾.

Tabel 1. Definisi reaksi hipersensitivitas obat (7).

- 1 Reaksi hipersensitivitas obat merupakan reaksi adversi obat yang secara klinis menyerupai alergi obat

 - 2 Alergi obat merupakan bagian dari reaksi hipersensitivitas yang terbukti dimediasi oleh mekanisme imun (baik berupa *drug specific antibody* atau sel T)

 - 3 Untuk terminologi umum, apabila terdapat kecurigaan alergi obat, lebih dipilih menggunakan istilah reaksi hipersensitivitas
-

Alergi obat dapat diklasifikasikan oleh klasifikasi hipersensitifitas menurut *Gell-Coombs*: *IgE-mediated* (tipe I), sitotoksik (tipe II), kompleks imun (tipe III), dan *cellular mediated* (tipe IV). Reaksi *delayed hypersensitivity* tipe IV dimediasi oleh mekanisme imun selular. Modifikasi terkini membagi reaksi tipe IV ini menjadi IV kategori, dimana melibatkan aktivasi dan perekrutan monosit (kategori IVa), eosinophil (IVb), sel T CD4+ atau CD8+ (IVc), dan neutrophil (IVd). Secara singkat, spektrum daripada reaksi alergi obat dan sindrom-sindromnya dapat dilihat lebih detail pada tabel 2 ⁽⁷⁾.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Tabel 2. Klasifikasi alergi obat berdasarkan mekanisme hipersensitifitas yang mendasari⁽⁷⁾.

Tipe	Tipe respon imun	Patofisiologi	Gejala klinis	Kronologi tipikal dari reaksi
I	IgE	Degranulasi sel mast dan basofil	Syok anafilaksis, angioedema, urtikaria, bronkospasme	Dalam 1 sampai 6 jam setelah asupan terakhir obat
II	IgG dan komplemen	Bergantung pada IgG dan komplemen	Sitopenia	5-15 hari setelah mulainya obat
III	IgM atau IgG dan komplemen atau Fc γ	Deposisi kompleks imun	<i>Serum sickness</i> , urtikaria, vaskulitis	7-8 hari untuk <i>serum sickness</i> /urtikaria 7-21 hari setelah mulainya obat untuk vaskulitis
IVa	Th1 (IFN- γ)	Inflamasi monositik	<i>Eczema</i>	1-21 hari setelah mulainya obat
IVb	Th2 (IL-4 dan IL-5)	Inflamasi eosinofilik	Eksantema makulopapular, DRESS	1 sampai beberapa hari setelah mulainya obat untuk MPE 2-6 minggu setelah mulai obat untuk DRESS
Ivc	Sel T sitotoksik (perforin, <i>granzyme B</i> , <i>FasL</i>)	Kematian keratinosit yang di mediasi oleh CD4 /CD8	Eksantema makulopapular, SJS/TEN, eksantema pustular	1-2 hari setelah mulainya obat untuk <i>fixed drug eruption</i> 4-28 hari setelah mulainya obat untuk SJS/TEN
IVd	Sel T (IL-8/CXCL8)	Inflamasi neutrofilik	<i>Acute generalized exanthematous pustulosis</i>	Secara tipikal, 1-2 hari setelah mulainya obat (dapat lebih lama)

Faktor Risiko

Secara umum faktor risiko terhadap kejadian alergi obat dibagi menjadi faktor terkait *host* dan faktor terkait obat. Faktor-faktor yang dihubungkan dengan peningkatan resiko untuk terjadinya alergi obat termasuk diantaranya adalah usia, jenis kelamin, polimorfisme genetik, infeksi virus, dan faktor yang terkait obat seperti frekuensi paparan, cara pemberian, dan berat molekul.

Tabel 3. Faktor risiko terjadinya alergi obat ⁽¹⁾.

Faktor yang berkaitan dengan pasien:

Usia: remaja/dewasa muda > bayi/usia tua

Jenis kelamin: Wanita > pria

Polimorfisme genetik

Infeksi virus: HIV, herpes

Reaksi sebelumnya terhadap obat

Faktor yang berkaitan dengan obat:

Obat dengan berat molekul tinggi dan hapten bersifat lebih imunogenik

Rute: topikal > intravena/intramuskular > oral

Dosis: lebih sering/berkepanjangan > dosis tunggal

Diagnosis

Diagnosis alergi obat ditegakkan atas dasar gejala klinis, pemeriksaan fisik, serta penunjang. Kesalahan diagnosis dapat menyebabkan bertambahnya biaya yang tidak diperlukan dan menempatkan pasien dalam resiko lebih berat ⁽⁷⁾. Maka dari itu diagnosis penting untuk mengklasifikasikan suatu reaksi obat, mengidentifikasi obat pencetus, dan menjadi dasar memberikan terapi yang

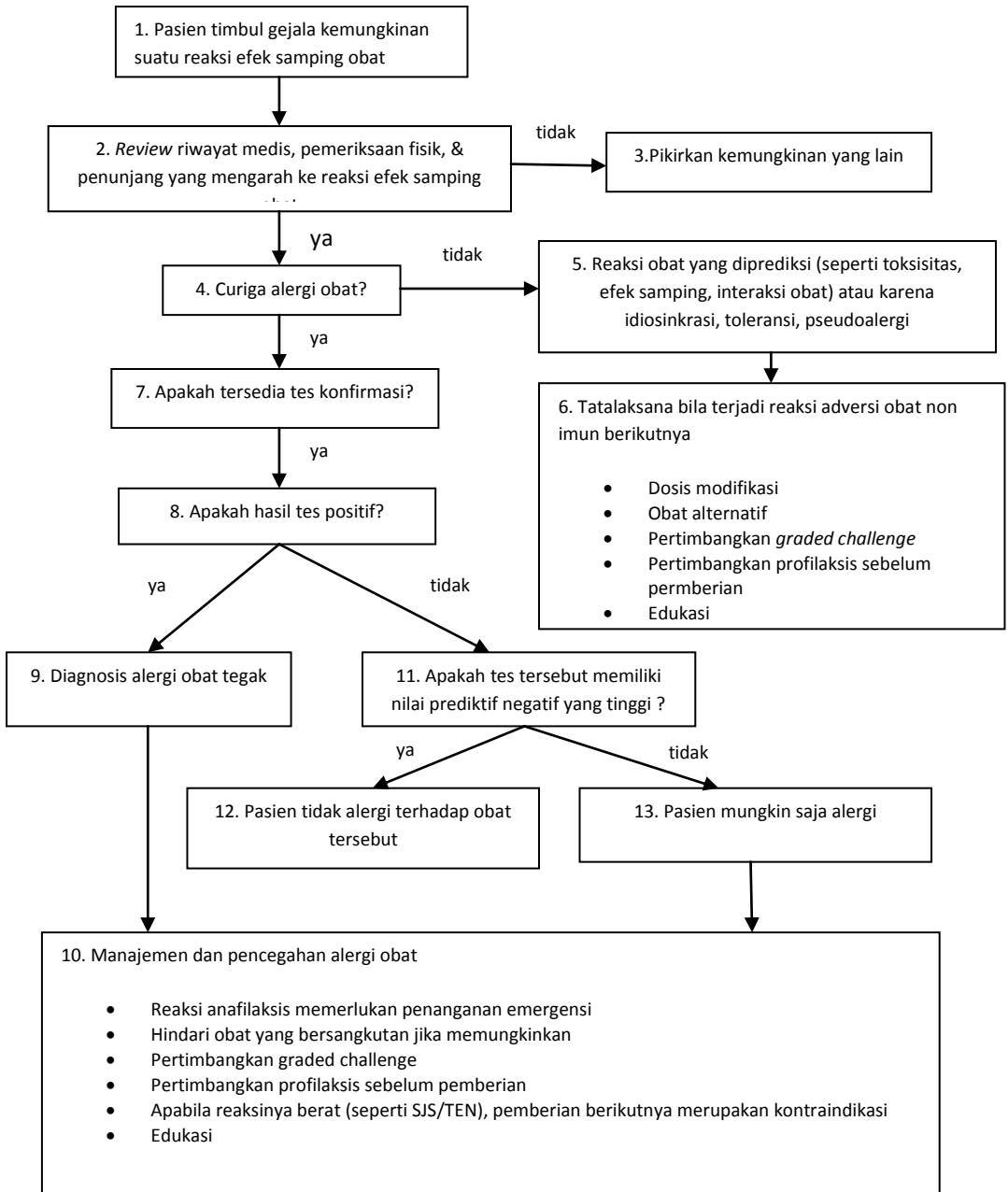
Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

sesuai terhadap penderita. Pada gambar 1 dapat dilihat alur diagnosis singkat untuk memandu dalam penegakan diagnosis alergi obat.

Tabel 4. Informasi penting yang diperlukan pada kecurigaan alergi obat yang bisa didapat saat anamnesis ⁽⁴⁾

1	Deskripsi reaksi secara detail Kronologis gejala dan durasi Pengobatan yang diberikan Hasil / <i>outcome</i>
2	Waktu munculnya gejala setelah pemberian obat
3	Apakah pasien telah mencurigai obat tersebut sebelumnya? Berapa lama obat tersebut telah digunakan sebelum munculnya reaksi? Kapan obat dihentikan ? Apa efek yang terjadi ?
4	Siapa saja yang melihat reaksi tersebut ? (pasien, kerabat, dokter)
5	Apakah ada foto dari reaksi tersebut ?
6	Penyakit dasar yang mendasari obat tersebut dikonsumsi (apakah gejala tersebut berasal dari penyakit dasar, bukan dari obat)
7	Data semua obat yang dikonsumsi pada saat reaksi (termasuk obat yang rutin digunakan)
8	Riwayat sebelumnya Reaksi alergi obat Alergi lainnya Penyakit lainnya

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018



Gambar 1. Alur diagnosis dan tatalaksana alergi obat

Anamnesis riwayat membantu klinisi memilih tes diagnostik keamanan memasukkan kembali obat yang dicurigai kedepannya. Anamnesis riwayat obat harus memasukkan hal-hal detail seperti dosis, rute masuk obat, dan waktu masuknya obat⁽⁴⁾. Anamnesis harus menerangkan kronologis gejala klinis yang muncul (paparan sebelumnya, rentang waktu munculnya reaksi (onset) dengan waktu terakhir kali obat dikonsumsi, dan efek dari penghentian obat), obat-obat lain yang diminum bersamaan, riwayat penyakit sebelumnya (kemungkinan adanya riwayat alergi⁽⁴⁾).

Pemeriksaan fisik untuk mencari manifestasi klinis reaksi alergi obat guna mendukung diagnosis. Langkah awal adalah melakukan evaluasi adanya gejala dan tanda reaksi umum yang segera dan mengancam nyawa. Tanda-tanda peringatan akan terjadinya kolaps kardiovaskular seperti urtikaria, edema laring atau saluran nafas bagian atas, *wheezing*, dan hipotensi. Tanda reaksi hipersensitivitas obat serius meliputi demam, lesi membran mukosa, limfadenopati, bengkak dan nyeri sendi atau abnormalitas pada pemeriksaan paru.⁽¹⁾

Manifestasi kulit adalah yang paling umum pada alergi obat. Manifestasi kulit paling sering terjadi adalah *generalized exanthema* (juga dikenal dengan *maculopapular rash*), urtikaria dan angioedema dan yang terberat adalah *Stevens-Johnson syndrome* (SJS) dan *toxic epidermal necrolysis* (TEN).^(1, 6)

Banyak juga sistem organ lain dapat terlibat, termasuk abnormalitas hematologi, hepatitis, pneumonitis, limfadenopati, dan atralgia. Reaksi pada banyak sistem organ dapat terjadi, termasuk reaksi anafilaksis. Sindrom DRESS (*Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), *serum sickness*, DILE (*Drug induced lupus erythematosus*), dan vaskulitis dapat juga terjadi. DRESS juga mengancam nyawa, ditandai *rash* tersebar luas, demam limfadenopati, dan disfungsi hepatic. DRESS dapat terjadi dari penggunaan antikonvulsan. Selain itu DRESS juga dapat terjadi pada penggunaan *dapsone*, *minocycline*, *sulphasalazine*, *strontium ranelate*, dan allopurinol. *Serum sickness* merupakan reaksi kompleks imun, ditandai demam, limfadenopati, atralgia, dan lesi kulit. Gejala tipikal dari DILE adalah demam mendadak dan malaise; myalgia, atralgia, dan artritis dapat terjadi beberapa minggu setelah inisiasi obat.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Tabel 5. Manifestasi klinis alergi obat (1).

Manifestasi	Fitur klinis	Contoh obat penyebab
Eksantema kulit	Makula dan papula difus	Allopurinol, penisilin, sefalosporin, antikonvulsan, <i>sulfonamides</i>
Urtikaria, angioedema	Onset dalam menit sampai jam, berpotensi terjadi anafilaksis, seringkali <i>IgE-mediated</i>	Antibiotik, penghambat ACE, antikonvulsan, <i>neuromuscular blocking agents</i> , platinum, media radiokontras, NSAID, narkotik
<i>Fixed drug eruption</i>	Plak-plak hiperpigmentasi yang terjadi pada tempat yang sama setelah <i>re-exposure</i> dengan obat penyebab	Antibiotik <i>sulfonamides</i> dan tetrasiklin, NSAID, ASA, sedatif, agen-agen kemoterapi, antikonvulsan
SJS	Demam, kelelahan, keterlibatan okular, ulkus dan lesi membran mukosa	<i>Sulfonamides</i> , <i>nevirapine</i> , kortikosteroid, antikonvulsan, NSAID, allopurinol, fenitoin, karbamazepin, barbiturat, tramadol
TEN	Mirip SJS dan disertai dengan pelepasan lapisan epidermal kulit, berpotensi mengancam nyawa	Sama dengan SJS
Hematologi	Anemia hemolitik, trombositopenia, leukopenia	Penisilin, <i>sulfonamides</i> , antikonvulsan, sefalosporin, heparin, tiazid
Hepatik	Hepatitis, <i>cholestatic jaundice</i>	<i>Sulfonamides</i> , <i>phenothiazines</i> , karbamazepin, eritromisin, OAT, allopurinol

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Renal	Nefritis interstisial, glomerulonefritis	Penisilin, <i>sulfonamides</i> , allopurinol, PPI, penghambat ACE, NSAID
Reaksi multiorgan dan anafilaksis	Urtikaria/angioedema, bronkospasme, gejala-gejala gastrointestinal, hipotensi	Antibiotik, <i>neuromuscular blocking agents</i> , media radiokontras, <i>anesthetics</i> , protein-protein rekombinan
DRESS	Erupsi kulit, demam, eosinofilia, disfungsi hepatic, limfadenopati	Antikonvulsan, <i>sulfonamides</i> , <i>minocycline</i> , allopurinol
<i>Serum sickness</i>	Urtikaria, artralgia, demam	Antibodi <i>heterologous</i> , <i>infliximab</i> , allopurinol, tiazid, antibiotik
DILE	Artralgia, mialgia, demam, malaise	<i>Hydralazine</i> , <i>procainamide</i> , <i>minocycline</i> , antibiotik, dan agen-agen anti TNF alfa
Vaskulitis	Vaskulitis kulit atau viseral	<i>Sulfonamides</i> , diuretik, <i>penicillamine</i> , PTU

Evaluasi pemeriksaan laboratorium rutin sangat berguna untuk pasien alergi obat. Pemeriksaan *autoantibodies* dapat dilakukan untuk evaluasi vasculitis diinduksi obat (*antinuclear cytoplasmic antibody*) dan DILE (*antihistones antibody levels* ataupun *antinuclear antibody*). Pada kasus dengan kecurigaan anafilaksis, pemeriksaan serum total *tryptase* yang meningkat dari *baseline level* membantu diagnosis. *Tryptase* meningkat dan puncaknya 0,5 - 2 jam setelah administrasi obat lalu menurun dengan waktu paruh sekitar 2 jam ⁽⁶⁾. Pemeriksaan penunjang lain ialah IgE spesifik, tapi terbatas pada sejumlah obat tertentu. Pemeriksaan histamin dilakukan untuk membantu diagnosis dimana kadar histamin dalam serum mencapai puncaknya 5 menit setelah anafilaksis dan kembali ke *baseline* dalam waktu 30 menit. Pemeriksaan darah lengkap, *eritrosit sedimentation rate* (ESR), *C-reactive protein* (CRP), fungsi hati, fungsi ginjal dan urinalisis, elektrokardiografi dan rontgen dada dapat dilakukan, tapi tidak spesifik. Sedang untuk kecurigaan reaksi hipersensitifitas tipe II dan III dapat dilakukan *coombs test*, *in vitro hemolysis test*, pemeriksaan komplemen, dan *circulating immune complexes* ^(4,7).

Evaluasi lanjutan alergi obat dilakukan 4-6 minggu setelah timbulnya gejala. Rentang waktu tersebut cukup untuk *washing out* obat. Tes kulit untuk mengkonfirmasi atau eksklusi adanya sensitisasi. Tes kulit harus mengikuti prosedur standar dan dilakukan tenaga medis terlatih. *Skin prick test* (SPT) dan tes intradermal menunjukkan bahwa reaksi yang muncul disebabkan oleh mekanisme *IgE-dependent*. *Skin prick test* lebih direkomendasikan untuk skrining awal karena sederhana, cepat, biayanya relatif rendah, dan spesifitas tinggi. Sensitivitas tes intradermal lebih tinggi dari SPT, tapi spesifitasnya lebih rendah. Tes intradermal lebih beresiko timbulnya reaksi alergi sistemik dibandingkan SPT. Untuk mengetahui reaksi tipe lambat (melalui mekanisme *T-cell dependent*), *patch test* lebih direkomendasikan. Kesulitannya ialah tidak semua obat dapat dites dengan cara ini karena tak semua tersedia dalam bentuk metabolit aktif. Pada kasus demikian, tes provokasi lebih disarankan. Tes provokasi merupakan *gold standard* untuk identifikasi reaksi hipersensitivitas obat. Kelemahan tes provokasi ialah tidak dapat menjelaskan patogenesis serta tidak dapat membedakan reaksi yang terjadi dimediasi sistem imun atau tidak. Tes ini memiliki sensitivitas tinggi, namun harus dikerjakan dalam pengawasan ketat sehingga tes ini hanya terbatas dilakukan di pusat kesehatan dimana fasilitas dan tenaga medisnya sudah baik atau terlatih menangani efek samping yang serius. Kontraindikasi DPT adalah kehamilan, adanya kondisi komorbid lain yang berat, dan kasus-kasus tertentu yang reaksi awalnya berat seperti SJS / TEN^(4,7).

Tatalaksana Alergi Obat

Pada bentuk ringan *acute immediate IgE-mediated reactions* berupa manifestasi kulit ringan dapat diberikan antihistamin. Sementara untuk reaksi anafilaksis yang lebih berat harus dapat segera dikenali dan ditatalaksana dengan cepat. Semua obat yang dicurigai menjadi penyebab harus segera dihentikan. Tatalaksana darurat anafilaksis berupa pengamanan saluran nafas, menjaga pernafasan dan sirkulasi, serta pemberian obat-obat seperti epinefrin intramuskular (0,3 ml pada konsentrasi 1/1000 setiap 5 menit pada dewasa sampai dosis maksimum 0,3 mg), difenhidramin intravena, dan pemberian cairan intravena. Kortikosteroid sistemik dapat digunakan untuk mencegah *delayed-phase reaction* pada anafilaksis akut dan untuk mencegah angioedema terkait serta menurunkan inflamasi saluran nafas. Bila reaksi yang terjadi bukan berupa reaksi anafilaksis, obat yang dicurigai harus juga dihentikan bila resiko yang timbul lebih besar daripada manfaat pemberian obatnya⁽⁷⁾.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Tabel 6. Tes diagnostik dan terapi untuk hipersensitivitas obat ⁽⁴⁾.

Reaksi imun	Tes laboratorium	Pertimbangan terapi
Tipe I (<i>IgE-mediated</i>)	<i>Skin prick test</i>	Hentikan obat, pertimbangkan epinefrine, antihistamin, kortikosteroid sistemik, bronkodilator
	<i>Intradermal testing</i>	Jika berat pasien di monitor dan dirawat inap
	RAST	
	<i>Serum tryptase</i>	
	Provokasi obat	
Tipe II (sitotoksik)	Tes <i>coombs direct</i> atau <i>indirect</i>	Hentikan obat Pertimbangkan kortikosteroid sistemik, tranfusi pada kasus yang berat
Tipe III (kompleks imun)	ESR	Hentikan obat
	C-reactive protein	Pertimbangkan NSAID, antihistamin, atau kortikosteroid sistemik, atau plasmaferesis jika berat
	Kompleks imun	
	Studi komplemen	
	<i>Antinuclear antibody, antihistone antibody</i>	
	Biopsi jaringan untuk studi imunofluoresens	
Tipe IV (<i>delayed, cell mediated</i>)	Tes patch	Hentikan obat
	<i>Lymphocyte proliferation assay</i>	Pertimbangkan kortikosteroid topikal, antihistamin atau kortikosteroid sistemik jika berat.

RAST = *radioallergosorbent test*; ESR = *erythrocyte sedimentation rate*; NSAID = *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Tabel 7. Tatalaksana alergi obat secara umum (4).

1	Hentikan obat yang dicurigai
2	Tangani reaksi yang muncul
3	Identifikasi dan hindari obat-obatan yang dapat memberikan reaksi silang
4	Catat secara detail reaksi yang muncul dan terapi yang diberikan
5	Jika memungkinkan, cari obat alternatif yang aman
6	Jika dibutuhkan, dapat dilakukan desensitisasi

Bila reaksi alergi obat yang dimediasi IgE terjadi dan tidak ada alternatif lain pengganti obat penyebab, maka proses desensitisasi dapat dilakukan. Desensitisasi obat adalah suatu proses dimana obat yang menjadi penyebab alergi pada pasien diberikan kepada pasien tersebut dalam dosis kecil dan ditingkatkan dosisnya secara bertahap untuk menginduksi toleransi temporer terhadap obat. Karena efek toleransi yang dihasilkan hanya bersifat sementara, maka bila pada pasien hendak dipakai obat penyebab alergi pada 3-7 hari setelah penghentian proses desensitisasi, proses desensitisasi yang sama harus diulangi lagi ⁽⁴⁾.

Ringkasan

Reaksi efek samping obat didefinisikan sebagai reaksi tidak diinginkan atau merugikan akibat penggunaan suatu obat yang terjadi pada dosis untuk pencegahan, diagnosis, dan pengobatan. Reaksi efek samping obat dibedakan menjadi dua kelompok utama, yaitu reaksi tipe A (dapat diprediksi) dan tipe B (tak dapat diprediksi). Reaksi hipersensitifitas obat termasuk reaksi tipe B yang tak dapat diprediksi dan tidak tergantung dosis obat. Definisi alergi obat adalah reaksi hipersensitifitas obat yang terjadi karena mediasi imunologis (baik humoral ataupun diperantai sel T) sebagai respon terhadap agen farmakologis tertentu (baik itu zat aktif obat maupun zat penyertanya) pada individu yang tersensitisasi. Diagnosis alergi obat ini harus meliputi anamnesa yang baik dan detail; pemeriksaan fisik lengkap; dan pemeriksaan penunjang lain disesuaikan dengan indikasi. Tatalaksana alergi obat ini bertumpu pada kecepatan pengenalan dan terapi tanda-tanda akut yang serius seperti pada reaksi

anafilaksis serta pada penghentian obat-obat yang dicurigai. Penanganan suportif dan terapi gejala disesuaikan berdasarkan tipe reaksi yang dijumpai pada kasus terkait. Desensitisasi obat dapat dilakukan bila tak ada alternatif lain untuk obat pengganti.

Daftar Pustaka

1. Warrington R, Sylviu-Dan F. Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7(1): S10.
2. Borges MS, Thong B, Blanca M, Ensina LFC, Diaz SG, Greenberger PA, et al. Hypersensitivity reactions to non beta-lactam antimicrobial agents, a statement of the WAO special committee on drug allergy. *World Allergy Organ J* 2013; 6: 18.
3. Frew A. General principles of investigating and managing drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71(5): 642-46.
4. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJF, Dugue P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2008; 39: 43-61.
5. Thong B, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 71(5): 684-700.
6. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2): 126-37.
7. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus of drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.

**OBAT DIABETES ORAL TERKINI:
PENGHAMBAT *SODIUM GLUCOSE CO-TRANSPORTER 2 (SGLT2
INHIBITOR)* APAKAH EFEKTIF DAN AMAN?**

Made Ratna Saraswati

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme, Departemen Ilmu Penyakit Dalam,
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

Simposium Debat 9

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB) XXVI

Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RS Sanglah
Denpasar, 2-3 November 2018

Abstrak

Penghambat SGLT2 merupakan obat anti hiperglikemik golongan baru yang memiliki mekanisme kerja unik, tidak bergantung insulin. Penghambat SGLT2 ini memberikan keuntungan lain selain dari perbaikan kontrol glukosa, yaitu penurunan berat badan dan tekanan darah baik sistolik maupun diastolik serta perbaikan sensitivitas insulin dan fungsi sel beta pankreas. CVOT study dari SGLT2i, *EMPA-REG OUTCOME™ trial* menunjukkan bahwa pasien DMT2 dengan risiko tinggi kardiovaskular yang mendapat terapi empagliflozin mengalami angka lebih rendah untuk komposit primer outcome kardiovaskular yang terdiri dari kematian akibat kardiovaskular, stroke nonfatal, dan infark miokard nonfatal. Studi ini juga menunjukkan angka kematian oleh sebab apapun yang lebih rendah pada kelompok yang mendapat empagliflozin dibandingkan placebo. Data penelitian observasi praktek klinik sehari-hari multinasional yaitu *CVD-Real study* menunjukkan bahwa pengobatan dengan SGLT-2i dibandingkan dengan obat penurun glukosa darah yang lain berasosiasi dengan risiko yang lebih rendah untuk rawat inap karena gagal jantung dan kematian, *CVD-Real Nordic study* menunjukkan bahwa Dapagliflozin berasosiasi dengan risiko yang lebih rendah untuk kejadian kardiovaskular dan kematian oleh berbagai sebab dibandingkan dengan obat penghambat *dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4 inhibitors)*, dan *The THIN database* menunjukkan bahwa pasien DMT2 yang mendapat terapi dapagliflozin memiliki risiko lebih rendah untuk kematian oleh sebab apapun, tanpa membedakan status kardiovaskular pada awal.

Kata kunci: SGLT2-I, CVOT

Pendahuluan

Masalah utama pada diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) adalah disfungsi sel beta pankreas secara kuantitatif maupun kualitatif, akibat dari terjadinya resistensi insulin di perifer, dan juga lipolisis yang meningkat. Di samping itu beberapa hal lain juga terbukti berperan penting seperti peningkatan sekresi glukagon, penurunan efek inkretin, peningkatan reabsorpsi glukosa di ginjal, serta disfungsi dari neurotransmitter di otak.¹ Patofisiologi DMT2 sangat kompleks dan melibatkan berbagai organ mendorong berkembangnya penemuan obat-obatan anti diabetes dengan cepat. Pengobatan DMT2 yang berkembang pada saat ini ditujukan pada berbagai gangguan tersebut. Perkembangan obat hipoglikemik oral yang pesat memberi harapan pada perbaikan kendali glukosa yang lebih baik dan kemungkinan mencegah komplikasi kronik pada penderita DMT2. Namun hasil uji klinik tidak berhasil membuktikan bahwa perbaikan kendali glikemik akan selalu memberi luaran kardiovaskular yang baik. Studi meta analisis terhadap obat diabetes oral rosiglitazone yang dilakukan oleh Nissen & Wolsky meliputi 42 uji klinik dari 116 penelitian yang potensial menunjukkan bahwa rosiglitazone berasosiasi dengan peningkatan risiko infark miokard yang signifikan dan peningkatan risiko kematian karena kardiovaskular signifikan borderline.² Suatu studi yang melibatkan 10.251 pasien dengan median HbA1c 8,1% diberikan terapi intensif (target HbA1c di bawah 6,0% atau terapi standar dengan target HbA1c 7,0 – 9,0%. Dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi standar, terapi intensif mencapai target HbA1c selama 3,5 tahun meningkatkan mortalitas dan tidak mengurangi kejadian kardiovaskular secara signifikan.³ Temuan ini membangkitkan pertanyaan apakah obat anti diabetes, terutama yang baru dan menjanjikan efikasi yang baik dalam mencapai target glukosa, aman bagi pasien, khususnya dari segi keamanan terhadap kejadian dan kematian kardiovaskular.

Tulisan ini membahas tentang salah satu obat anti hiperglikemik oral yang baru, yang berefek pada penurunan reabsorpsi glukosa di ginjal yaitu *sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor* atau pengambat SGLT2. Tulisan ini juga membahas tentang studi keamanan kardiovaskular obat diabetes yang baru, khususnya penghambat SGLT2, dan juga studi *real world* terkait obat tersebut.

Peranan Ginjal dalam Hemostasis Glukosa

Ginjal berperan penting dalam pengaturan hemostasis glukosa melalui penggunaan glukosa, glukoneogenesis, dan reabsorpsi glukosa. Pada orang tanpa diabetes, sekitar 180 glukosa difilter setiap harinya oleh glomerulus ginjal

dan kemudian direabsorpsi di tubulus convoluted proksimal atau *proximal convoluted tubule* (PCT). Reabsorpsi ini difasilitasi secara pasif oleh *glucose transporters* (GLUTs), dan kotransporter aktif yang disebut *sodium-glucose cotransporters* (SGLTs). Ada enam SGLT yang teridentifikasi, dua di antaranya adalah yang paling penting yaitu SGLT1 dan SGLT2.⁴

Energi yang dibutuhkan untuk transport glukosa melalui SGLT (melawan gradient konsentrasi melewati membrane sel) didapat dari *sodium electrochemical potential gradient*. Hal ini dipertahankan oleh transport ion sodium intraseluler ke darah melalui pompa sodium-potassium adenosine triphosphatase (ATPase) di membrane basolateral. GLUTs mengikat glukosa, mencetuskan perubahan bentuk konformasional, dan glukosa secara pasif melewati membrane sel dari kompartemen intraseluler ke plasma. Di tubulus proksimal ginjal, terdapat masing-masing dua subtipe SGLT dan GLUT yang bertanggung jawab pada reabsorpsi glukosa. SGLT2 adalah ko transporter yang memiliki kapasitas tinggi dan afinitas rendah (*high-capacity, low-affinity co-transporter*) dan berperan pada sebagian besar reabsorpsi glukosa di ginjal, berpasangan dengan transport aktif sodium dan glukosa dalam rasio 1:1 di bagian depan dari tubulus proksimal. Glukosa selanjutnya direabsorpsi dan masuk ke dalam sirkulasi via GLUT2. Glukosa yang masih tersisa di reabsorpsi oleh SGLT1, ko transporter dengan afinitas tinggi dan kapasitas rendah (*high-affinity, low capacity co transporter*) yang diekspresikan di bagian distal tubulus proksimal (rasio sodium:glukosa 2:1) dan selanjutnya glukosa direabsorpsi ke darah via GLUT1.⁵

Mekanisme Kerja Penghambat SGLT2

Phlorizin atau phloridzin adalah penghambat kompetitif terhadap SGLT1 dan SGLT2 yang pertama kali diidentifikasi. Phlorizin adalah suatu *2'-glucoside phloretin*, merupakan bagian dari *dihydrochalcones*, salah satu jenis flavonoids, yang dihasilkan oleh tanaman. Pada awalnya ditemukan pada apel (*Malus*) terutama pada bagian vegetatifnya yaitu daun dan batangnya, namun juga ditemukan pada beberapa tanaman lain, seperti strawberry.⁶ Phlorizin pada awalnya dipelajari kemungkinan potensinya sebagai obat DMT2 namun efek potensialnya dikalahkan oleh analog sintetisnya seperti canagliflozin and dapagliflozin. Phlorizin yang dikonsumsi per oral hampir seluruhnya akan diubah menjadi phloretin oleh enzim hidrolitik di usus halus.⁷

Pada tikus yang dilakukan pankreatektomi parsial mengakibatkan hiperglikemia sedang saat puasa dan intoleransi glukosa setelah makan, dan terjadinya resistensi insulin. Koreksi terhadap hiperglikemia dengan

menggunakan phlorizin mengembalikan ambilan glukosa yang dimediasi insulin (*insulin-mediated glucose disposal*) tanpa perubahan pada kadar insulin puasa maupun kadar insulin paska stimulasi glukosa. Bila pemberian phlorizin ini dihentikan, hiperglikemia dan resistensi insulin kembali terjadi.⁸

Ambang ginjal untuk ekskresi glukosa atau *renal threshold for glucose excretion* (RTG) meningkat pada pasien DMT2. Peningkatan RTG ini kemungkinan karena peningkatan ekspresi SGLT2 dan SGLT1. Hal ini berkontribusi pada terjadi hiperglikemia pada pasien DMT2. Penghambatan SGLT akan menurunkan RTG, sehingga glukosuria meningkat.⁵

Penghambat SGLT2 bekerja dengan menghambat reabsorpsi glukosa dan di tubulus proksimal dan memfasilitasi ekskresi glukosa di urin, sehingga memperbaiki parameter kendali glukosa. Mekanisme kerja ini bergantung pada kadar glukosa darah, dan berbeda dengan obat anti hiperglikemia yang lain, golongan obat ini tidak bergantung terhadap insulin. Dengan demikian risiko hipoglikemia minimal dan tidak ada risiko overstimulasi atau kelelahan dari sel beta pankreas.⁴

Obat-obat Penghambat SGLT2

Gliflozin adalah golongan obat anti hiperglikemik yang bekerja menghambat reabsorpsi glukosa di ginjal dengan menghambat SGLT2, sehingga disebut dengan *SGLT2 inhibitors*. Beberapa jenis obat yang termasuk dalam golongan ini adalah: Dapagliflozin, Empagliflozin, Canagliflozin, Ipragliflozin, Tofogliflozin, Sergliflozin etabonate, Remogliflozin etabonate, dan Ertugliflozin. Penghambat SGLT2 tidak menunjukkan interaksi dengan obat lain, termasuk obat anti diabetes dan diuretic. Pada DMT2, obat ini data dikombinasikan dengan Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors do metformin, sulfonilurea, pioglitazone, sitagliptin, and voglibose. Meskipun tidak ada interaksi langsung, hindari penggunaan obat ini bersamaan dengan diuretik untuk menghindari risiko depleksi cairan.⁴

Dapagliflozin

Dapagliflozin adalah penghambat SGLT2 pertama yang diijinkan di Eropa pada tahun 2011, dan di Amerika oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 2014 dengan nama Farxiga®. Dapagliflozin diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian oral, mencapai kadar puncak di plasma darah dalam waktu 2 jam, dan menunjukkan bioavailabilitas 78%. Obat ini dimetabolisme oleh enzim uridine diphosphateglucuronosyltransferase (UGT)1A9 di hati dan ginjal. Obat lain dari golongan glifozin ini menunjukkan sedikit perbedaan profil

farmakologisnya. Canagliflozin mencapai konsentrasi maksimal di plasma sekitar 1–2 jam setelah pemberian oral dengan bioavailabilitas 65%, dan dimetabolisme oleh enzim UGT1A9 dan UGT2B4. Empagliflozin mencapai kadar puncak dalam plasma 1,33–3,0 jam setelah pemberian oral.⁴

Dapagliflozin diindikasikan untuk memperbaiki kendali glukosa pada dewasa dengan DM2 dengan dosis 5mg atau 10mg per hari. Obat ini tidak direkomendasikan pada DM1 atau pada ketoasidosis diabetes. Kontra indikasi penggunaan obat ini adalah riwayat hipersensitivitas terhadap Farxiga, gangguan fungsi ginjal yang berat, gagal ginjal, atau pasien dengan dialisis.⁹

Seperti juga obat lain dari golongan penghambat SGLT2, penggunaan obat ini perlu berhati-hati pada beberapa keadaan khusus, seperti: hipotensi, ketoasidosis (baik pada DM1 maupun DM2), gangguan fungsi ginjal, urosepsis dan pyelonefritis, kemungkinan terjadinya hipoglikemia pada penggunaan obat ini bersama insulin dan insulin sekretagogues, kemungkinan terjadinya infeksi jamur pada genital, dapat meningkatkan kadar kolesterol LDL, hindari penggunaan pada kanker vesika urinaria yang aktif. Dapagliflozin meningkatkan kreatinin serum dan menurunkan eGFR. Pasien usia tua dan pasien dengan gangguan fungsi ginjal kemungkinan lebih peka terhadap perubahan ini. Sebelum memulai obat ini, evaluasi fungsi ginjal perlu dilakukan dan monitoring dilakukan secara periodik. Hentikan pengobatan bila eGFR persisten <60 mL/min/1,73m².⁹

Sampai saat ini studi dan uji klinis yang dilakukan menunjukkan bahwa dapagliflozin efektif sebagai monoterapi atau sebagai kombinasi (*add-on*) dengan insulin atau obat diabetes oral yang lain. Sampai saat ini data yang tersedia melaporkan tentang penelitian selama 4 tahun.¹⁰

Potensi Penghambatan Reabsorpsi Glukosa oleh Obat Penghambat SGLT2

Secara umum diketahui bahwa SGLT2 memediasi sekitar 90% dari glukosa yang reabsorpsi di ginjal. Namun of penghambat SGLT2 secara klinis hanya menghambat sekitar 30–50% dari beban glukosa yang filtrasi. Dalam penelitian uji klinis pada manusia obat penghambat SGLT 2 menunjukkan efikasi yang baik namun tidak dapat mencapai penghambatan 90% dari glukosa yang direabsorpsi di ginjal berkaitan dengan farmakodinamik dan farmakokinetik dari obat ini.¹¹

Mekanisme kerja obat ini berhubungan dengan sekresi dan/atau reabsorpsi aktif di tubulus proksimalis dan laju yang rendah dari target SGLT2. Untuk mengetahui kontribusi relative dari sekresi tubular dan/atau reabsorpsi versus

filtrasi glomerulus di tempat kerja SGLT2 ini dibutuhkan pemeriksaan *renal micropuncture* menggunakan penghambat SGLT2 dengan penanda radiolabeled. Pemahaman yang lebih baik tentang bagaimana obat ini diekskresikan di ginjal dapat membantu menciptakan obat yang memberikan penghambatan terhadap reabsorpsi glukosa yang lebih baik sehingga respon penurunan HbA1c juga akan lebih baik.¹¹

Efek Lain dari Penghambat SGLT2

Mekanisme kerja penghambat SGLT2 tidak bergantung pada insulin, yaitu meningkatkan ekskresi glukosa tanpa mencetuskan hipoglikemia. Efek ini juga berkaitan dengan penurunan berat badan akibat kehilangan kalori sekitar 300 kkal per hari. Pada penelitian terhadap 151 pasien DMT2 fase awal dan 58 pasien DMT2 fase lanjut, dapagliflozin 10mg atau 20 mg sekali sehari dibandingkan dengan placebo selama 12 minggu weeks, didapatkan bahwa dapagliflozin memperbaiki kontrol glikemik dan mengurangi berat badan pada kedua kelompok.¹²

Penelitian lain menunjukkan bahwa penghambat SGLT2 memperbaiki kendali glukosa dan perbaikan ini terjadi bersama dengan penurunan berat badan dan tekanan darah sistolik dan diastolik.¹³

Potensi Penggunaan Penghambat SGLT2 pada Diabetes Tipe 1

Studi awal yang dilakukan untuk mengetahui potensi obat penghambat SGLT2 ini pada diabetes melitus tipe 1 (DMT1) menunjukkan peningkatan terjadinya glukosuria sebanyak 88mg/hari dibandingkan dengan penurunan glukosuria 21,5mg/hari pada kelompok yang diberikan placebo. Studi ini dilakukan selama dua minggu dengan pemberian dapagliflozin pada dosis 1 sampai 10 mg per hari sebagai terapi tambahan terhadap insulin. Pada studi ini juga didapatkan dosis insulin yang digunakan menurun 16,2% pada kelompok yang mendapat dapagliflozin sementara terjadi peningkatan total dosis insulin harian 1,7%.¹⁴

Studi lain dengan Empagliflozin selama 8 minggu menunjukkan bahwa obat penghambat SGLT2 ini memberi efek renoproteksi pada DMT1. Hiperfiltrasi ginjal yang merupakan abnormalitas hemodinamik yang mengawali nefropati pada DMT1 menunjukkan perbaikan dengan menggunakan jangka pendek dari obat ini.¹⁵

Penggunaan obat ini pada DMT1 masih membutuhkan studi dan penelitian lanjutan terkait efikasi maupun keamanannya untuk jangka panjang.

Cardiovascular Outcome Trial (CVOT)

Berdasarkan kepentingan untuk memastikan keamanan kardiovaskular terhadap obat-obat diabetes yang baru, maka *Food and Drug Administration* (FDA) mengeluarkan pedoman untuk melakukan penelitian terkait keamanan kardiovaskular untuk memastikan bahwa obat-obat diabetes yang baru tidak meningkatkan risiko kardiovaskular.¹⁶ Untuk membuktikan bahwa suatu obat aman dari sisi kardiovaskular, maka obat yang diuji harus dapat membuktikan dengan uji dua arah batas paling tinggi *risk ratio* 1,8 (bagi obat yang belum disetujui atau *pre-approval*) dan batas paling tinggi *risk ratio* 1,3 bagi obat *post-approval*) untuk kemungkinan terjadinya *major adverse events (MACE)* dibandingkan kelompok control.¹⁷

CVOT study dari SGLT2i, *EMPA-REG OUTCOME™ trial* menunjukkan bahwa pasien DMT2 dengan risiko tinggi kardiovaskular yang mendapat terapi empagliflozin mengalami angka lebih rendah untuk komposit primer outcome kardiovaskular yang terdiri dari kematian akibat kardiovaskular, stroke nonfatal, dan infark miokard nonfatal. Studi ini juga menunjukkan angka kematian oleh sebab apapun yang lebih rendah pada kelompok yang mendapat empagliflozin dibandingkan placebo.¹⁸ Penelitian CVOT untuk Dapagliflozin yaitu *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial*¹⁹ akan dipublikasikan pada bulan November 2018 ini dalam pertemuan *American Heart Association (AHA)* di Chicago.

Hasil CVOT ini perlu dicermati dalam hal desain studi terkait dengan kriteria seleksi, misal durasi penyakit, sebagian besar pasien sudah mengalami kejadian kardiovaskular atau dengan risiko kardiovaskular yang tinggi. Kenyataan dalam praktek sehari-hari, sebagian besar pasien datang baru terdiagnosis atau mengalami diabetes dalam waktu yang masih relatif singkat, dengan risiko kardiovaskular yang rendah, dan belum mengalami kejadian kardiovaskular, sehingga memberikan tantangan dalam mengekstrapolasi hasil studi ini ke dalam situasi praktek klinik sehari-hari. Keterbatasan lain dari studi CVOT adalah keterbatasan waktu pengamatan dibanding apa yang terjadi dalam kenyataan di mana untuk mencapai suatu kejadian kardiovaskular akan membutuhkan waktu yang lebih lama khususnya pada kelompok dengan faktor risiko kardiovaskular yang rendah.

Data dari penelitian observasi praktek klinik sehari-hari akan dapat memberikan informasi yang melengkapi data dari hasil CVOT ini. Beberapa studi *real world evidence* terkait dengan obat SGLT2i antara lain CVD-Real study²⁰, CVD-Real Nordic²¹, dan open-cohort study in The Health Improvement Network Database (THIN database).²² Data studi multinasional *CVD-Real study*

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

menunjukkan bahwa pengobatan dengan SGLT-2i dibandingkan dengan obat penurun glukosa darah yang lain atau oGLDs (*oral glucose lowering drugs*) berasosiasi dengan risiko yang lebih rendah untuk rawat inap karena gagal jantung dan kematian.²⁰ *CVD-Real Nordic study* dengan *real-world clinical setting* dan populasi DMT2 yang bervariasi luas menunjukkan bahwa Dapagliflozin berasosiasi dengan risiko yang lebih rendah untuk kejadian kardiovaskular dan kematian oleh berbagai sebab dibandingkan dengan obat penghambat *dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4 inhibitors)*.²¹ *The THIN database* menunjukkan bahwa pasien DMT2 yang mendapat terapi dapagliflozin memiliki risiko lebih rendah untuk kematian oleh sebab apapun, tanpa membedakan status kardiovaskular pada awal.²²

Data-data ini menunjukkan bahwa hasil yang ditunjukkan pada studi CVOT empagliflozin mungkin merupakan suatu *class effect* dan dapat diterapkan pada populasi DMT2 yang lebih luas dalam praktek klinis sehari-hari.

Ringkasan

Penghambat SGLT2 merupakan obat anti hiperglikemik golongan baru yang memiliki mekanisme kerja unik, tidak bergantung insulin, hanya bergantung pada kadar glukosa dan fungsi ginjal. Penghambat SGLT2 ini memberikan keuntungan lain selain dari perbaikan kontrol glukosa, yaitu penurunan berat badan dan tekanan darah baik sistolik maupun diastolik serta perbaikan sensitivitas insulin dan fungsi sel beta pankreas.

Daftar Pustaka

1. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773–795. doi: 10.2337/db09-9028.
2. Nissen SE & Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
4. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Ther* 2014;5:355–366. doi 10.1007/s13300-014-0089-4.
5. Wilding JPH. The Role Of The Kidneys In Glucose Homeostasis in Type 2 Diabetes: Clinical Implications and Therapeutic Significance Through Sodium

- Glucose co-Transporter 2 Inhibitors. *Metabolism Clinical and Experimental* 2014;63:1228-1237.
6. Hilt P, Schieber A, Yildirim C, Arnold G, Klaiber I, Conrad J, dan Carle R. Detection of phloridzin in strawberries (*Fragaria x ananassa* Duch.) by HPLC-PDA-MS/MS and NMR spectroscopy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2003;51 (10): 2896–2899. doi:10.1021/jf021115k.
 7. Crespy V, Aprikian O, Morand C, Besson C, Manach C, Demigné C, Rémésy C. Bioavailability of phloretin and phloridzin in rats. *The Journal of Nutrition* 2001;131 (12): 3227–3230.
 8. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, dan DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *J Clin Invest* 1987; 79 (5): 1510–5. doi:10.1172/JCI112981.
 9. Important Safety Information About Farxiga. Available from: <https://www.farxiga-hcp.com/mechanism-of-action.html>. Downloaded 10th April 2016.
 10. Fioretto P, Giaccari A dan Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. *Diabetol* 2015;14:142.
 11. Liu J, Lee TW, and DeFronzo RA. Why Do SGLT2 Inhibitors Inhibit Only 30–50% of Renal Glucose Reabsorption in Humans? *Diabetes* 2012; 61:2199–2204.
 12. Zhang L, Feng Y, List J, Kasichayanula S, and Pfister M. Dapagliflozin treatment in patients with different stages of type 2 diabetes mellitus: effects on glycaemic control and body weight. *Diabetes Obes Metab.*2010;12:510–6.
 13. Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, and Hass MDS. Mini Review: Efficacy, Safety and Regulatory Status of SGLT2 Inhibitors: Focus on Canagliflozin. *Nutrition & Diabetes* 2014; 4: e143. doi:10.1038/nutd.2014.40; published online 3 November 2014.
 14. Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, Bogle A, Iqbal N, List J, and Griffen SC. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Diabetes Care* 2015;38:412-419.
 15. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014;129:587–97.
 16. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>. Downloaded: 28th October 2018.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

17. Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A, on behalf of the D&CVD EASD Study Group. Current perspectives on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Diabetol* (2016) 15:139. DOI 10.1186/s12933-016-0456-8.
18. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl J Med* 2015;372:2117-28.
19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Bansilal S, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson IAMG, Langkilde AM, Johansson PA, Sabatine MS. *The Design and Rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 Trial. Ymhj 2018, available from: <http://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.01.012>.*
20. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen M, Thuresson M, Arya N, Bodegård J, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower rates of hospitalization for heart failure and all cause death in new users of SGLT-2 inhibitors:the CVD-REAL study. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jun 12;71(23):2628-2639. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.009. Epub 2018 Mar 11
21. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, Persson F, Gulseth HL, Thuresson M, Fenici P, Nathanson D, Nystrom T, Eriksson JW, Bodegård J, Norhammar A. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-dlucose co-transporter-2 inhibitors versus of sodium-glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis.*Lancet Diabetes Endocrinol* 2017. Published online August 3, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30258-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30258-9).
22. Toulis KA, Willis BH, Marshall T, Kumarendran B, Gokhale K, Ghosh S, Thomas GN, Cheng KK, Narendran P, Hanif W, Nirantharakumar K. All-cause mortality in patients with diabetes under treatment with dapagliflozin: a population-based, open-cohort study in THIN database. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism The Endocrine Society* 2017. DOI: 10.1210/jc.2016-3446.

**APAKAH KENDALI GLIKEMIK MASIH MENJADI INTI
PENGELOLAAN DIABETES MELLITUS TIPE 2
PADA ERA STUDI LUARAN KARDIOVASKULER**

Ketut Suastika

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Diabetes dan Penyakit Kardiovaskuler

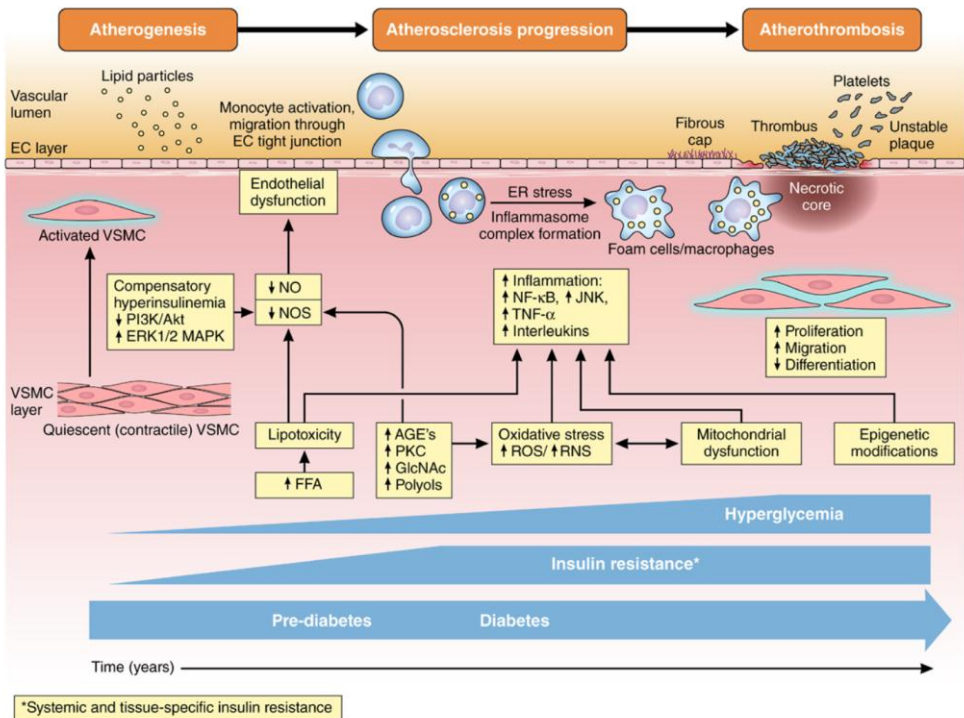
Diabetes merupakan penyakit kronik dimana insidennya terus meningkat. Diabetes dihubungkan dengan berbagai komplikasi, terutama kelainan varkuler baik mikro- maupun makrovaskuler. Penyakit kardiovaskuler (PKV) merupakan penyakit sebagai penyebab kesakitan dan kematian paling sering pada penderita diabetes. Pada satu tinjauan sistematis selama 10 tahun (2007-2017) yang melibatkan 4.549.481 pasien diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) dari 57 artikel ditemukan hasil sebagai berikut: PKV ditemukan sebesar 32.2% (29.1% aterosklerosis, 21.2% penyakit jantung coroner, 14.9% gagal jantung, 14.6% angina, 10.0% infark miokardial, dan 7.6% stroke. PKV merupakan penyebab kematian pada 9.9% pasien DMT2 (merupakan 50.3% dari kematian keseluruhan). Disimpulkan bahwa PKV ditemukan pada 32.2% dari semua orang dengan DMT2, PKV merupakan penyebab utama kematian pada pasien DMT2, dan sekitar setengah dari kematian terjadi selama periode studi ini.¹

Bagaimana PKV aterosklerosis lebih mudah terjadi pada diabetes, khususnya pada DMT2, memang tidak sepenuhnya diketahui dengan jelas. Seperti diketahui, pada penderita DMT2, tidak hanya ditemukan hiperglikemia, namun juga faktor risiko PKV lainnya yang ditemukan bersamaan dengan diabetes. Disamping kendali glikemik, faktor risiko lainnya yang ditemukan pada diabetes sehingga memudahkan terjadinya kelainan PKV aterosklerosis diantaranya adalah obesitas, dislipidemia, hipertensi, stress oksidatif, inflamasi, disfungsi endotel, neuropati autonomik kardiovaskuler, hiperkoagulabilitas, kalsifikasi vaskuler, dan epigenetik.^{2,3} Terjadinya dan progresi aterosklerosis pada diabetes dapat dilihat pada Gambar 1.³ Bagaimana tepatnya patofisiologi yang menghubungkan antara DMT2 dan PKV belum sepenuhnya diketahui, diperkirakan adanya pengaruh genetik, epigenetik dan faktor lingkungan. Secara detail bagaimana ke tiga faktor diatas berinteraksi telah diuraikan oleh De Rosa et al., 2018.⁴

Peran Hiperglikemia dalam Komplikasi Vaskuler

Hubungan antara hiperglikemia dan luaran kardiovaskuler telah banyak diteliti dan dipublikasikan di berbagai jurnal. Baik prediabetes⁵ maupun terjadinya hiperglikemia yang tajam setelah makan⁶ dikaitkan dengan peningkatan kejadian PKV. Dan pada orang yang tidak diabetes, gula darah acak dikaitkan juga dengan risiko PKV utama, bahkan dalam rentang gula darah normal.⁷ Hiperglikemia kronik yang disertai dengan fluktuasi yang besar merupakan faktor risiko penting PKV karena memicu terjadinya stres oksidatif dan inflamasi.⁸ Hiperglikemia *postprandial* juga dihubungkan dengan meningkatnya insiden dan mortalitas oleh berbagai sebab tidak tergantung dengan HbA1c pada penderita DMT2.⁹ Hiperglikemia pada diabetes, disamping telah diketahui berkontribusi terhadap PKV aterosklerosis dan memicu sindrom koroner akut, juga menyebabkan gangguan mikrovaskuler pada jantung (kardiomiopati diabetik). Ciri dari komplikasi ini adalah disfungsi sistolik dan diastolik, manifestasinya adalah relaksasi otot ventrikel yang berkepanjangan dan penurunan *compliance* yang biasanya diakhiri dengan gagal jantung.

Bagaimana hiperglikemia memicu PKV, memang tidak semuanya diketahui dengan pasti. Salah satu akibat penting dari hiperglikemia terkait berbagai komplikasi vaskuler adalah terjadinya disfungsi mitokondria yang memicu stres oksidatif dan kemudian melalui jalur glukosa nonoksidatif, yang diajukan oleh Brownlee (2001)¹⁰ yang dikenal sebagai "*unifying hypothesis*". Ada 4 jalur nonoksidatif yang dipicu oleh keadaan hiperglikemia yaitu jalur poliol, jalur heksosamin, jalur protein kinase C (PKC), dan jalur *advanced glycation end-product* (AGE) (Gambar 2). Secara rinci bagaimana hiperglikemia menyebabkan berbagai komplikasi melalui jalur stress oksidatif ini telah dibahas oleh Brownlee (2001; 2005)^{10,11} dan Mapanga and Essop (2016)¹².

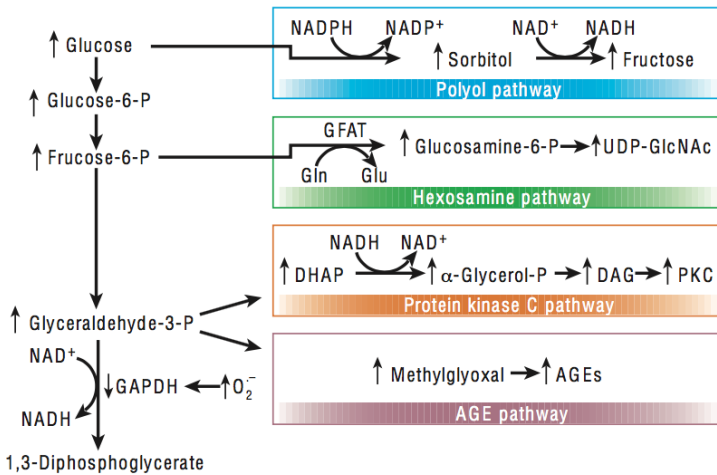


Gambar 1. Terjadinya dan progresi aterosklerosis pada diabetes.

Resistensi insulin ada sebelum terjadinya prediabetes dan diabetes, dan terus meningkat secara progresif bersama berjalannya waktu, sedangkan hiperglikemia baru terjadi pada prediabetes dan memburuk dengan terjadinya diabetes. Resistensi insulin yang disertai gangguan sinyal insulin, hiperinsulinemia, dan hiperglikemia berperan dalam proses selanjutnya seperti peningkatan asam lemak bebas (FFA), produksi *advanced glycation end-product* (AGE), aktivasi *protein kinase C* (PKC), stress oksidatif, disfungsi mitokondria, dan modifikasi epigenetic, dimana secara bersama-sama mengakibatkan disfungsi endotel dan inflamasi dan selanjutnya menyebabkan aktivasi sel otot polos vaskuler (VSMC), sel endotel (EC), dan monosit. Konsentrasi *low-density lipoproteins* (LDL) termodifikasi (teroksidasi) lebih tinggi pada diabetes, dan mengendap di lapisan subendotel dan merupakan bagian rentan (*vulnerable*) dari vaskulatur. Leukosit yang beredar dalam sirkulasi kemudian melekat dan migrasi ke dalam dinding endotel menuju lapisan VSMC media intimal. Monosit ini memakan lipoprotein yang ada dan berubah menjadi makrofag/sel busa yang banyak mengandung lipid yang menghasilkan proteinase dan mediator inflamasi termasuk *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) and interleukin. Respons stress seperti pembentukan kompleks inflammasom dan stress

reticulum endoplasmic (ER) menyebabkan proliferasi makrofag dan aktivasi inflamasi dengan resutan perubahan makrofag dan fenotipe VSMC (proliferasi, migrasi, dan dediferensiasi). Sebagai respons injuri vaskuler, VSMC mengeluarkan kolagen untuk membentuk kap fibrus, dimana memicu stabilitas plak aterosklerosis. Namun demikian, jika lesi stabil mengalami remodeling kedalam maka terjadi stenosis arteri yang progresif. Plak bisa menjadi rentan dengan penipisan kap fibrus dan apoptosis makrofag pada lesi aterosklerosis lanjut, dimana eferositosis (klirens fagositosis) makrofag terganggu menyebabkan pembentukan inti nekrotik yang memperburuk inflamasi vaskuler, nekrosis dan trombosis. Akibat kompleks lesi aterosklerosis tidak stabil adalah kecenderungan terjadinya ekspansi secara tiba-tiba dari pembentukan trombus, pembentukan nidus untuk trombosis platelet, perdarahan mikrovesel plak aterosklerosis, dan rupturnya kap fibrus. *Akt indicates protein kinase B; ERK, extracellular signal-regulated kinase; GlcNAc, N-Acetylglucosamine; IL, interleukin; JNK, c-Jun N-terminal kinase; MAPK, mitogen-activated protein kinase; NF- κ β , nuclear factor-kappa beta; NOS, nitric oxide synthase; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; RNS, reactive nitrogen species; and ROS, reactive oxygen species.* Wang CCL et al. *Circulation* 2016; 133: 2459-2502.³

Penyebab utama komplikasi vaskuler pada diabetes adalah hiperglikemia, yang dikaitkan dengan disfungsi endotel dan gangguan neovaskularisasi. Sel progenitor endotelial di sirkulasi berperan penting dalam perbaikan vaskuler dan memicu neovaskularisasi. Sel progenitor endotelial yang disolasi dari orang sehat yang terpapar keadaan glukosa tinggi atau sel progenitor endotelial yang disolasi dari penderita diabetes menunjukkan penurunan jumlah unit pembentukan koloni sel endotel, gangguan kemampuan diferensiasi, proliferasi, adesi dan migrasi, tubulisasi, sekresi, mobilisasi, dan *homing*, serta meningkatkan penuaan sel (Tabel 1).¹³ Satu tinjauan pustaka tentang peran mikroRNA terhadap PKV pada penderita DMT2 telah dibahas dengan baik oleh Ding et al. (2017).¹⁴ MikroRNA adalah molekul RNA rantai tunggal klas non-koding yang terlibat dalam fungsi sel beta, sekresi insulin, resistensi insulin, otot skeletal, dan jaringan lemak, dan berperan penting dalam homeostasis glukosa dan patogenesis komplikasi diabetes. MikroRNA terlibat dalam komplikasi PKV pada diabetes melalui disfungsi endotel, disfungsi sel otot polos vaskuler (VSMC) dan kardiomyosit, aktivasi platelet, fenotipe makrofag, dan metabolisme lipid.



Gambar 2. Mekanisme bagaimana hiperglikemia memicu produksi superoksida mitokondria berlebihan dan mengaktifkan empat jalur hiperglikemia. Superoksida berlebihan secara parsial menghambat enzim glikolitik GAPDH, karenanya mengembalikan metabolit dari glikolisis ke jalur penggunaan berlebih glukosa. Hasilnya meningkatkan fluks *dihydroxyacetone phosphate* (DHAP) menjadi *diacyl glycerol* (DAG), suatu activator PKC, dan triose fosfat menjadi metilgliksal, prekursor AGE intraseluler utama. Peningkatan fluks *fructose-6-phosphate to UDP-N-acetylglucosamine* meningkatkan modifikasi protein dengan cara *O-linked N-acetylglucosamine* (GlcNAc) dan peningkatan fluks glukosa melalui jalur polioli dengan menggunakan NADPH dan menghabiskan GSH. Brownlee M. Nature 414: 813–820, 2001.¹⁰

Pada satu studi kohort yang melibatkan 271.174 pasien dengan T2DM yang terdaftar pada *Swedish National Diabetes Register* dan disetarakan (*matching*) dengan 1.355.870 kontrol berdasarkan usia, jenis kelamin, dan kabupaten/kota, disimpulkan bahwa pada pasien DM2, kadar HbA1c merupakan prediktor terkuat untuk stroke dan infark miokardial akut, sedangkan merokok merupakan prediktor kematian terkuat (Gambar 3).¹⁵

Tabel 1. Disfungsi sel progenitor endothelial terinduksi glukosa tinggi

Perilaku sel	Efek
Jumlah unit pembentukan koloni sel endotel (EC-CFUs)	↓
Diferensiasi	↓
Proliferasi	↓
Adesi dan migrasi	↓
Tubulisasi	↓
Penuaan sel (senescence)	↑
Sekresi	↓
Mobilisasi dan <i>homing</i>	↓

EC-CFUs: endothelial cell colony forming-units. Kang et al. *Diabetes Vasc Dis Res* 2017; 14: 381-394.¹³

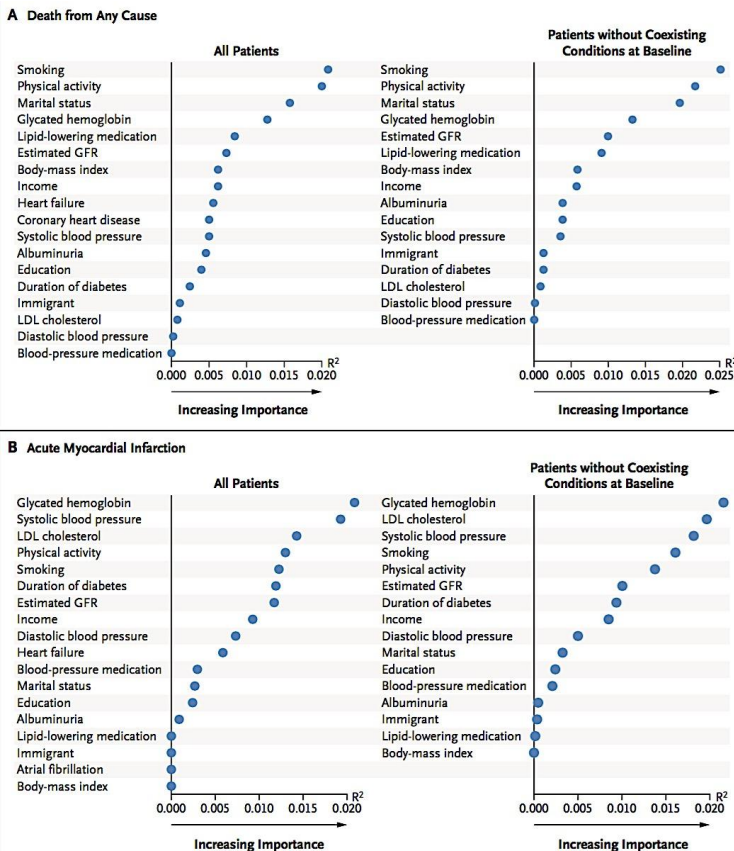
Studi Perbaikan Kendali Glikemik Terhadap Luaran Kardiovaskuler

Banyak hasil studi yang membuktikan bahwa perbaikan hiperglikemia pada diabetes dapat memperbaiki luaran baik mikrovaskuler maupun makrovaskuler. Salah satu studi terkait dengan luaran kardiovaskuler pada pengobatan diabetes yang paling penting dicatat adalah studi *UK prospective Diabetes Study* (UKPDS). Studi yang dilakukan selama sekitar 10 tahun ini membuktikan bahwa kendali glukosa intensif dengan sulfonilurea dan insulin dapat memperbaiki luaran mikrovaskuler (UKPDS, 1998).¹⁶ Namun demikian, setelah pengamatan selama 10 tahun kemudian, terbukti bahwa perbaikan glukosa tidak saja dapat memperbaiki luaran mikrovaskuler, namun juga makrovaskuler, yaitu infark miokardial dan kematian berbagai penyebab.¹⁷ Pada kelompok pengobatan dengan metformin, luaran mikrovaskuler dan makrovaskuler yang bermakna pada akhir studi awal tetap terjadi pada pengamatan setelah 10 tahun berikutnya. Sedangkan pada kelompok terapi intensif dengan sulfonilurea-insulin yang awalnya hanya bermakna pada luaran mikrovaskuler pada studi awal, pada pengamatan 10 tahun kemudian, disamping tetap

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

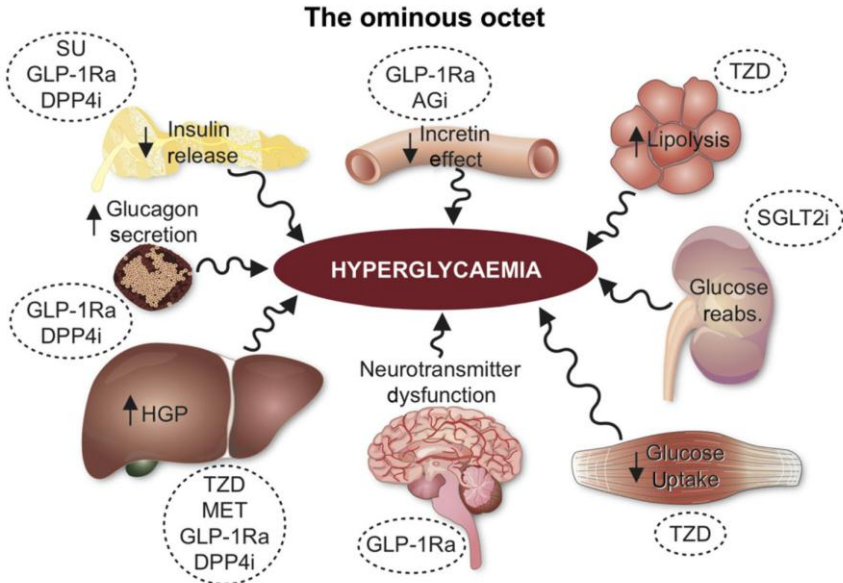
menunjukkan perbaikan luaran mikrovaskuler juga menunjukkan perbaikan luaran makrovaskuler.

Kini telah beredar banyak obat antidiabetik dengan tempat kerja yang berbeda-beda (Gambar 4).¹⁸ Obat-obat yang belakangan dipasarkan telah dilakukan studi tentang keamanan terhadap PKV atau disebut uji luaran kardiovaskuler. Obat golongan penghambat DPP-4 secara umum tidak inferior dibandingkan obat lain terkait luaran kardiovaskuler. Sedangkan obat penghambat SGLT2 dan agonis reseptor GLP-1 menunjukkan perbaikan luaran kardiovaskuler dibandingkan kelompok plasebo. Hasil-hasil studi luaran kardiovaskuler ini telah dirangkum dengan baik pada dua publikasi yang ditulis oleh Ferrannini dan DeFronzo (2015)¹⁸ dan Paneni dan Luscher (2017).¹⁹



Gambar 3. Faktor risiko untuk meramalkan kematian semua penyebab, infark miokardial akut, stroke, dan masuk rumah sakit karena gagal jantung pada pasien DMT2 dengan

atau tanpa kondisi sebelumnya (*preexisting condition*). Rawshani A, et al. N Engl J Med 2018; 379: 633-644.¹⁵



Gambar 4. Mekanisme berbagai jaringan penyebab hiperglikemia; dan tempat kerja obat-obatan penurun glukosa darah.

HGP, hepatic glucose production; GLP-1Ra, GLP-1 receptor agonists; TZDs, thiazolidinediones; DPP4i, DPP4 inhibitors; SGLT2i, SGLT2 inhibitors; SU, sulfonylureas; AGi, a-glucosidase inhibitors. Ferrannini E and DeFrozo RA. Eur Heart J 2015; 36: 2288-2296.¹⁸

Kesimpulan

Hiperglikemia merupakan faktor risiko utama dalam patogenesis PKV pada diabetes. Ada pengaruh factor genetik, epigenetik dan lingkungan yang bisa menjelaskan mekanisme terjadinya PKV pada DMT2. Dari hasil berbagai studi efikasi dan keamanan menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa memberikan perbaikan dalam luaran PKV. Jadi, perbaikan kendali glikemik tetap merupakan hal penting dan menjadi inti sasaran pengobatan pada diabetes untuk menurunkan kejadian kardiovaskuler. Walaupun demikian, untuk menurunkan luaran kardiovaskuler yang lebih baik, faktor risiko utama yang lain seperti obesitas, hipertensi, dan dislipidemia tetap harus diterapi sesuai dengan sasaran yang diinginkan, serta menghentikan merokok.

Daftar Pustaka

1. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17:83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>.
2. de Mattos Matheus AS, Tannus LRM, Cobas RA, Palma CCS, Negrato CA, de Brito Gomes M. Impact of Diabetes on Cardiovascular Disease: An Update. *Internat J Hyperten* 2013. Article ID 653789, 15 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/653789>.
3. Wang CCL, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation*. 2016; 133: 2459–2502.
4. De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, Brunetti A, Indolfi C, P. Foti DP. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and epigenetic Links. *Front Endocrinol* 9:2. doi: 10.3389/fendo.2018.00002.
5. Kim HK, Kim CH, Kim EH, Bae SJ, Choe J, Park JY, Park SW, Yun YD, Baek SJ, Mok Y, Jee SH. Impaired Fasting Glucose and Risk of Cardiovascular Disease in Korean Men and Women The Korean Heart Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 328-335.
6. Node K and Inoue T. Postprandial hyperglycemia as an etiological factor in vascular failure. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 23. doi:10.1186/1475-2840-8-23.
7. Bragg F, Li L, Bennett D, Guo Y, Lewington S, Z, Yang L, Chen J, Chen Y, Collins R, Peto R, Zhu B, Yin J, Hu X, Zhou L, Pan Y, Chen Z; for the China Kadoorie Biobank (CKB) Collaborative Group. Association of Random Plasma Glucose Levels With the Risk for Cardiovascular Disease Among Chinese Adults Without Known Diabetes. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 813-823.
8. Pitrosch F, Natali A, Hanefeld M. Is hyperglycemia a cardiovascular risk factor? *Diabetes Care* 2011; 34: S128-S131.
9. Takao T, Suka M, Yanagisawa H, Iwamoto Y. Impact of postprandial hyperglycemia at clinic visits on the incidence of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2017; 8: 600-608.
10. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414: 813–820, 2001.
11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying

- mechanism. *Diabetes* 54: 1615–1625, 2005.
12. Mapanga RF and Essop MF. Damaging effects of hyperglycemia on cardiovascular function: spotlight on glucose metabolic pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H153-H173.
 13. Kang H, Ma X, Liu J, Fan Y, Deng X. High glucose-induced endothelial progenitor cell dysfunction. *Diabetes Vasc Dis Res* 2017; 14: 381-394.
 14. Ding Y, Sun X, Shan PF. MicroRNAs and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Biomed Res Internat* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4080364>.
 15. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjörnsdottir S. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379: 633-644.
 16. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
 17. Holman RR, Paul SK, yn Bethel A, Matthews DR, Neil AW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589.
 18. Ferrannini E and DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2015; 36: 2288-2296.
 19. Paneni F and Luscher TF. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes. *Am J Med* 2017; 130: S18-S29.

***LONG TERM BENEFITS ON INTENSIVE GLUCOSE CONTROL FOR
PREVENTING END-STAGE KIDNEY DISEASE***

A.A.Gd Budhiarta

Divisi Endokrinologi dan Metabolisme
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Dalam hubungan dengan pengelolaan penyakit diabetes melitus (DM), ginjal merupakan organ yang sangat penting karena disamping ikut berperan mengatur homeostasis glukosa, juga merupakan salah satu organ penting yang sering terkena sebagai komplikasi DM. Glomerulus merupakan titik temu dari mikrovaskuler atau renal dan makrovaskuler atau kardiovaskuler untuk menjaga kesehatan penderita DM (Kalra et al.,2018). Penderita DM dengan gagal ginjal akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler dengan prognosis buruk (Fioretto et al.,2006)

Nefropati merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien dengan DM dan akan membebani penderita dan keluarganya maupun sistem pelayanan kesehatan masyarakat. DM dan penyakit ginjal kronis bersama-sama meningkatkan risiko kematian kardiovaskuler. Di Amerika, DM dinyatakan sebagai penyebab utama dari *end-stage kidney disesase (ESKD)*. Mengingat akibat klinis maupun beban ekonomi yang ditimbulkan oleh nefropati diabetik pada DM tipe 2 (DMT2) sangat penting dilakukan usaha untuk mencegah dan menghambat terjadinya nefropati diabetika (Fioretto et al.,2006). Penderita DMT2 dengan kontrol gula darah yang ketat pada fase awal penyakitnya akan mendapatkan manfaat dalam jangka panjang dengan penurunan secara bermakna dari komplikasi kronis mikro maupun makrovaskuler. Untuk menerapkan bukti-bukti penelitian ini secara klinis dalam kehidupan sehari-hari merupakan tantangan tersendiri bagi apara dokter, penderita dan keluarganya (Leiter et al., 2015). Di seluruh dunia metformin telah diterima sebagai pilihan pertama untuk pengobatan penderita DMT2. Sebaliknya belum ada kesepakatan terhadap urutan pengobatan berikutnya apabila respon terhadap metformin belum optimal. Meskipun beberapa obat anti diabetes (OAD) yang baru tidak meningkatkan berat badan dan tidak menimbulkan risiko hipoglikemia, pemakaian golongan sulfonilurea (SU) masih merupakan pilihan kedua setelah gagal dengan metformin (Leiter et al., 2015). Opini yang belum

terbukti menggambarkan bahwa golongan SU merupakan kelompok obat yang homogen dengan risiko meningkatkan hipoglikemi dan komplikasi kardiovaskuler, tetapi pernyataan ini hanya terbukti untuk sulfonilurea yang lama seperti tolbutamide dan chlorpropamide, pendapat ini tidak valid untuk golongan SU modern (Kalra and Khandelwal, 2018). Obat SU modern terbukti efektif, aman dan ditoleransi dengan baik pada berbagai tingkatan keadaan klinis. *Gliclazide modified release (MR)* telah terbukti menurunkan risiko kardiovaskuler melalui mekanisme *glycaemic legacy* yang menguntungkan dan memperpanjang umur. Banyak bukti telah diperoleh melalui berbagai penelitian seperti *Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron Modified Release Control Evaluation (ADVANCE)*, *ADVANCE- ON* dan *Steno-2* membuktikan bahwa *gliclazide* sangat efektif untuk melindungi glomerulus dan ginjal pada DMT2 dan memungkinkan kita menghilangkan keraguan tentang informasi yang salah terhadap SU modern (Wong et al.,2016; Kalra et al.,2018). Kebingunan selalu timbul dalam pemilihan OAD untuk tahap kedua. *American Diabetes Association (ADA)* menetapkan daftar obat sebagai pilihan kedua sebagai alternative non-insulin pada DMT2 setelah metformin kurang optimal seperti SU, pioglitazone, DPP-4 inhibitor dan SGLT2 inhibitor. ADA dan *American Association of Clinical Endocrinologist (AACE)* menetapkan semua jenis SU dikelompokkan di dalam satu kelas, tanpa mempertimbangkan perbedaan diantara kelompok SU (Kalra and Khandelwal.,2018).

Kontrol Glikemik dan Proteksi Ginjal

Studi DCCT dan UKPDS membuktikan bahwa pada DMT1 dan DMT2, kontrol glukosa darah intensif menurunkan risiko mikroalbuminuria. Pada DCCT penderita dengan normoalbuminuria dengan terapi intensif dapat menurunkan risiko mikroalbuminuria 34% dan risiko protein uria 44% dibandingkan dengan kelompok kontrol. Yang menarik dari penelitian ini adalah keuntungan yang diperoleh dari kontrol glukosa darah yang ketat dan berlangsung lama ini tetap berlanjut meskipun penderita tidak lagi menjalani kontrol glukosa darahnya secara ketat. Pada studi lanjutan dari DCCT ini, *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)* penderita dengan kontrol glukosa darah ketat pada DCCT menurunkan risiko mikroalbuminuria 49%. Pada studi UKPDS, perbedaan A1C 0,9% akan diikuti dengan penurunan risiko untuk terjadinya mikroalbuminuria atau protein uria 30% pada kelompok dengan terapi intensif. Dari kedua studi ini dapat disimpulkan bahwa kontrol metabolik yang ketat akan memberikan nefroproteksi pada DMT1 maupun DMT2 (Fioretto et al., 2006).

Hasil Studi Preklinis dan Klinis terhadap *Gliclazide*

Hiperglikemi penyebab utama nefropati diabetika. Kadar glukosa darah yang tinggi secara langsung merusak jaringan ginjal, termasuk reaksi glikosilasi non-enzimatik dan *reactive oxygen species* (ROS) dan mengakibatkan fibrosis glomerulus dan tubulointerstitial (Zhang et al., 2017). Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa *gliclazide* memiliki sifat sebagai *free-radical scavenging* atau efek anti-oksidan pada penderita DMT2 (Kalra et al., 2018)

Sifat antioksidan dan efek hemorheologik yang positif dari *gliclazide* telah diteliti secara rinci dan dibandingkan dengan glibenklamid pada tikus diabetes. Dengan diet tinggi kolesterol akan meningkatkan kadar *nicotinamida adenine dinucleotide phosphate [NA (P)H] oxidase*, penurunan *manganese superoxide dismutase (MnSOD)* dan meningkatkan sekresi dan produksi peroksidase lipid dan H₂O₂ di urine. Sebaliknya pengobatan dengan *gliclazide* dapat memperbaiki keadaan ini disertai dengan peningkatan ekspresi dari *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) (Onozato et al., 2004).

Penelitian lainnya pada penderita DMT2 juga memperlihatkan terjadi peningkatan kadar *malonyldialdehyde* (MDA) dan *superoxide dismutase* (SOD) dan penurunan kadar *glutathione* (GSH) pada penderita diabetes dengan kontrol glukosa darahnya jelek. Kontrol glukosa darahnya dengan *gliclazide* atau glibenklamid akan menurunkan kadar MDA dan SOD disertai peningkatan kadar GSH. Keadaan ini membuktikan manfaat dari kontrol glukosa darah terhadap stres-oksidatif. Analisa lebih jauh membuktikan bahwa penurunan stres-oksidatif lebih besar dijumpai pada kelompok *gliclazide* (Kalra et al., 2018)

Studi *ADVANCE* yang melibatkan 215 *collaborating centers* pada 20 negara di Asia, Australia, Eropa, dan Amerika Utara dengan lebih dari 10.000 penderita DMT2. Pengobatan intensif penderita DMT2 dengan berbasis *Gliclazide MR* untuk mencapai kadar A1C \leq 6,5%, menurunkan 10% komplikasi mikro dan makrovaskuler, menurunkan komplikasi mikrovaskuler, menurunkan 21% nefropati dan menurunkan 65% ESKD (ADVANCE Collaborative Group., 2008; Heller., 2009)

Penelitian lainnya dengan skala besar mencoba membandingkan antara *gliclazide* dengan glibemipiride terhadap terjadinya komplikasi ginjal pada penderita DMT2. Pada follow up lebih dari 5 tahun tidak dijumpai perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok pengobatan terhadap komplikasi ginjal. *Gliclazide* tampaknya memberi proteksi terhadap komplikasi ginjal pada kelompok tertentu. Dibandingkan dengan glibemipiride, *gliclazide* berhubungan dengan risiko lebih rendah untuk mengalami peningkatan kreatinin pada penderita yang sebelumnya dengan fungsi ginjal masih baik (GFR \geq 60

mL/min/1.73 m²) dan pada kelompok yang sebelumnya kontrol glukosa darahnya baik (HbA1C < 7%), dan pada penderita lebih tua (≥ 62 th) (Lee et al.,2015).

Studi *ADVANCE-ON* adalah kelanjutan dari studi *ADVANCE* sebelumnya dan merupakan *post-trial follow-up* dari penderita DMT2 yang telah melewati fase studi *ADVANCE*. Studi *ADVANCE-ON* untuk mengevaluasi keuntungan kontrol glukosa darah intensif pada studi *ADVANCE*. Pengamatan selama 9,9 tahun membuktikan bahwa kontrol intensif kadar glukosa darah pada periode sebelumnya (HbA1C $\leq 6,5\%$) tetap memberikan proteksi untuk terjadinya ESKD pada penderita DMT2. Pada studi *ADVANCE-ON* tetap dijumpai penurunan risiko ESKD 45%. Yang paling bermanfaat adalah penderita DMT2 yang sebelumnya dengan fungsi ginjal yang masih baik, dan dengan pengaruh sedang pada kelompok pasien dengan CKD stadium 1 dan 2 dan paling kecil pada CKD stadium 3 atau lebih. Penurunan ESRD juga dijumpai lebih besar pada penderita dengan tekanan darah lebih rendah (< 140 mmHg) (Wong et al.,2016)

Ringkasan

Studi *ADVANCE* membuktikan bahwa kontrol glukosa darah intensif (A1C 6,5%) pada DMT2 dengan pengobatan berbasis *gliclazide MR* menurunkan 65% *end stage kidney disease (ESKD)* dan pada studi *ADVANCE-ON* sebagai *post-trial follow-up* menurunkan 45% *ESKD*.

Daftar Kepustakaan

- 1 Advance Collaborative Group. 2008. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM*; 358: 2560-2572
- 2 Fioretto P.,Bruseghin M., Berto I., Gallina P.,Manzato E and Mussap M.2006. Renal Protection in Diabetes: Role of Glycemic Control. *J Am Soc Nephrol* ; 17: S86-S89.
- 3 Heller SR.,Advance Collaborative Group. 2009. A Summary of the Advance Trial. *Diab Care* ; 32 (Supl 2): S357-361.
- 4 Lee,YH.,Lee CJ.,Lee HS., LeeBW., Ahn CW., Cha BS.,Lee HC., Balkau B., Kang ES. 2015. *Diabetes & Metabolism* (Article in Press)
- 5 Leiter LA., Shestakova MV., Trubltsyana NP., Piletic M., Satman I. 2015. Implementing an optimized glucose-lowering strategy with a novel once daily modified release gliclazide formulation. *Diabetes Research and Clinical Practice*; Article in press.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

- 6 Kalra S., Khandelwal D., Bajaj S and Das K. 2018. Sulfonylureas at the Glomerular Battlefield. *European Endocrinology*; 14(2): 15-17.
- 7 Kalra S and Khandelwal. 2018. Modern Sulfonylureas Strike Back- Exploring the Freedom of Flexibility. *European Endocrinology*; 14(2):20-22.
- 8 Jennings PE., Belch JJ. 2000. Free Radical Scavenging Activity of Sulfonylureas: A Clinical Assessment of the Effect of Gliclazide. *Metabolism*; 49 (2): 23-26
- 9 Onozato ML., Tojo A., Goto A, and Fujita T. 2004. Radical scavenging effect of gliclazide in diabetic rats fed with a high cholesterol diet. *Kidney International*; 65: 951-960.
- 10 Wong MG., Perkovic V., Chalmers J., Woodward M., Li Q., Cooper ME., Hamet P., Harrap S., Heller S., MacMahon S., Mancia G., Marre M., Matthews D., Neal B., Poulter N., Rodgers A., Williams B and Zoungas S. *Diabetes Care* 39:694–700
- 11 Zhang YW., Wang X., Ren X, Zhang M. 2017. Involvement of Glucose-regulated Protein 78 and Spliced X-box Binding Protein 1 in the Protective Effect of Gliclazide in Diabetes Nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.04.019>

ETIOPATOGENESIS ANEMIA PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK

I Gde Raka Widiana

Divisi Ginjal dan Hipertensi

Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Secara fisiologik pembentukan sel darah merah di sumsum tulang berasal dari sel kunca (*stem cell*) yang memerlukan periode waktu selama 25 hari untuk menjadi sel eritrosit matur dan dilepaskan ke dalam sirkulasi. Perubahan sel kunca ini menjadi eritrosit dilakukan melalui bentukan *blast forming unit erythrocyte* (BFU-E) yang terbentuk pada hari ke 15, kemudian berkembang menjadi *colony forming unit erythrocyte* (CFU-E), *pro-erythrocyte*, dan berkembang menjadi retikulosit pada hari ke 21. Maturasi eritrosit dari *blast forming unit erythrocyte* (BFU-E) menjadi *colony forming unit erythrocyte* (CFU-E) memerlukan eritropoietin dan ambilan besi menjadi senyawa heme yang berkonyugasi dengan protein globin untuk pembentukan hemoglobin dilakukan oleh bentukan *pro-erythrocyte* dan retikulosit. Eritropoietin dihasilkan oleh sel peritubuler ginjal oleh rangsangan hipoksia jaringan.

Setelah eritrosit dewasa terbentuk di sumsum tulang, ia akan keluar ke dalam sirkulasi darah dan bertahan hidup selama 120 hari untuk mengangkut oksigen dari paru ke seluruh jaringan. Eritrosit yang sudah tua akan ditangkap oleh sel fagosit dalam lien dan hati. Sel eritrosit ini akan dilisis. Hemoglobin yang dilepas akan diurai menjadi heme dan globin. Komponen heme yang terbentuk akan dipecah menjadi biliverdin, kemudian diubah menjadi bilirubin yang dikeluarkan ke dalam sistem bilier dari hati. Komponen besi dari molekul heme yang dipecah akan diangkut ke dalam sirkulasi darah oleh protein pengangkut transferin. Zat besi ini, kemudian disimpan di hati dalam bentuk cadangan besi oleh protein feritin.

Kata kunci: Anemia – penyakit ginjal kronik – zat besi – eritropoietin - inflamasi

Definisi

Secara umum anemia didefinisikan sebagai kadar hemoglobin darah kurang dari 13,5 g/dl pada laki-laki atau kurang dari 12,0 g/dl pada perempuan.

Etiologi

Anemia pada PGK disebabkan oleh:

- Defisiensi eritropoietin. Eritropoietin dihasilkan oleh sel perisit tubulus ginjal. Pada PGK sel perisit ini akan berkurang jumlahnya, sehingga terjadi defisiensi eritropoietin.
- Defisiensi besi, dapat terjadi akibat asupan yang kurang karena mual dan anoreksia sehingga makanan yang menjadi sumber besi berkurang jumlahnya. Selain itu akibat gangguan absorpsi makanan dan perdarahan mikro pada saluran cerna atas akibat gastropati uremik, dapat mengurangi cadangan besi tubuh. Pada pasien hemodialisis, pengambilan darah berulang untuk sampel pemeriksaan darah, tercecernya darah saat penusukan dan tersisnya darah pada dialiser setiap akhir sesi HD, akan menambah kehilangan darah dari tubuh pasien.
- Kalangsunngan hidup eritrosit yang memendek sekitar 40% sampai dengan 60% dari normal dapat disebabkan oleh sindrom uremik yang mengganggu metabolisme eritrosit
- Hemolisis baik intra maupun ekstravaskuler dapat disebabkan oleh memendeknya umur eritrosit.
- Dialisis yang tidak adekuat, dapat menyebabkan sindrom uramik subklinis. Kondisi ini dapat memperpendek usia eritrosit, menurunkan produksi eritrosit di sumsum tulang dan meningkatkan asupan besi dari saluran cerna.
- Hiperparatiroidisme, berkaitan dengan memendeknya usia eritrosit dan gangguan produksi eritrosit oleh sumsum tulang.
- Defisiensi vitamin B12 atau asam folat, menyebabkan anemia megaloblastik
- Infeksi kronik dan inflamasi menyebabkan anemia normositik normokromik akibat gangguan ambilan besi oleh sumsum tulang

Implikasi Anemia

Anemia pada HD penting untuk ditangani, karena dapat menyebabkan:

- Kelelahan dan gangguan kognitif
- Meningkatnya angka hospitalisasi

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

- Meningkatnya mortalitas
- Menyebabkan hipertrofi ventrikel kiri akibat meningkatnya curah jantung

Tindak lanjut anemia

Pada pasien HD laki-laki atau perempuan pasca menopause dengan kadar hemoglobin kurang dari 12 gm%, dan/atau hematotrit kurang dari 36% atau pada perempuan pre menopausal atau remaja dengan kadar hemoglobin kurang dari 11g% dan/atau hematokrit kurang dari 33%, perlu ditindak lanjuti. Pada pasien HD, kadar hemoglobin harus diukur dengan sampel darah yang diambil sebelum HD.

Evaluasi anemia

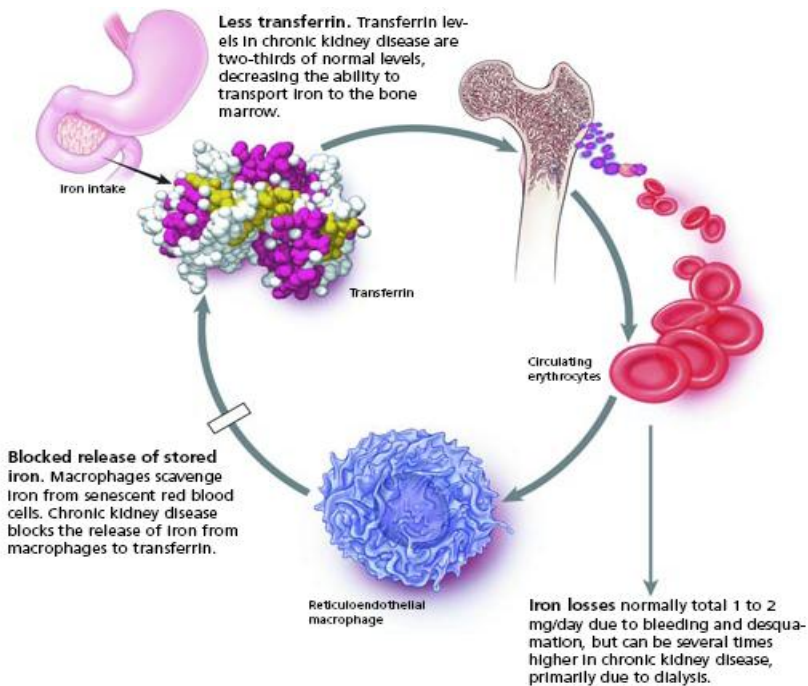
Evaluasi anemia pada pasien HD meliputi:

- Kadar hemoglobin
- Indeks sel darah merah, apusan darah tepi, dan hitung retikulosit
- Saturasi tranferin
- Darah samar dan cacing dalam feses
- Parameter besi: kadar besi serum, *total iron binding capacity*, dan kadar feritin serum
- Kalau perlu kadar vitamin B12 dan asam folat serum
- Hitung sel darah putih diferensial
- Kalau perlu, uji hemolisis (hapatoglobin, LDH)
- Kalau perlu elektroforesis serum dan / atau urin
- Kalau perlu pemeriksaan sumsum tulang
- Hormon paratiroid intak
- Infeksi kronik
- Kadar aluminium serum
- Evaluasi kecukupan HD

Dalam keadaan normal, zat besi diabsorpsi di usus dalam bentuk ion feri sebanyak 1-2 mg/hari dan diekskresikan kembali melalui usus sebanyak 1-2 mg/hari. Zat besi yang diserap ini ditransport dalam bentuk transferin ke dalam otot, sumsum tulang dan hati. Zat besi dalam hati merupakan cadangan dalam bentuk feritin yang dapat dimobilisasi saat diperlukan. Dalam sumsum tulang, zat besi digunakan untuk pembentukan eritrosit.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Pasien HD mengalami kehilangan zat besi sebanyak 3-9 mg/hari melalui dialiser atau ceceran darah saat penusukan jarum dan pengambilan sampel darah. Pada pasien HD juga mengalami penurunan serapan besi di lambung dan duodenum akibat gangguan proses penyerapan akibat gastropati atau anoreksia. Penyerapan besi di lambung ini menurun jumlahnya sampai 0,5 mg/hari. Peristiwa radang, dan infeksi kronis pada pasien HD dapat menyebabkan ambilan zat besi menurun dan feritin serum yang tinggi tidak lagi mencerminkan cadangan besi di hati, namun lebih mencerminkan penanda radang yang tidak mengandung zat besi disebut apo-feritin.



Gambar 12.1. Siklus zat besi pada pasien hemodialisis

Pada pasien PGK kadar transferin darah menurun, dengan demikian kapasitas angkut besi juga menurun, hal ini terjadi akibat plasma protein secara umum menurun akibat proses katabolisme dan malnutrisi. Kapasitas angkut besi ini pada PGK hanya sekitar dua pertiga individu normal. Kondisi ini

menyebabkan transport besi ke dalam sumsum tulang juga menurun dan ikut berperan dalam pathogenesis anemia pada pasien HD. Kehilangan darah juga meningkat sehingga kehilangan besi juga meningkat beberapa kali dibandingkan individu normal. Pada keadaan PGK, umur eritrosit lebih pendek dan cepat menua. Eritrosit yang tua ini akan difagositosis oleh makrofag dalam jaringan retikuloendotelial pada hati dan sumsum tulang. Namun, bila dibutuhkan zat besi yang merupakan cadangan di jaringan retikuloendotelial ini sulit dilepaskan oleh makrofag, sehingga ambilan zat besi dari sumsum tulang menurun. Hal ini menyebabkan zat besi di sirkulasi menurun walaupun cadangan besi dalam badan masih normal. Kondisi ini disebut defisiensi besi fungsional.

Secara kuantitatif, defisiensi zat besi dibagi menjadi: 1). Defisiensi absolut, disebabkan oleh kehilangan darah atau asupan zat besi yang kurang dan ditunjukkan dengan kelainan laboratorium berupa menurunnya saturasi transferin kurang dari 20% dan kadar feritin kurang dari 200 ng/ml; dan 2). Defisiensi zat besi fungsional, terjadi karena ambilan zat besi dari sumsum tulang menurun walaupun cadangan besi di sumsum tulang cukup atau berlebihan. Kelainan laboratorium yang ada adalah menurunnya saturasi transferin 20% atau lebih dan kadar feritin 200 ng/ml atau lebih. Kadar feritin serum di atas 500 ng/ml, namun tidak dapat diinterpretasi, karena hal ini kemungkinan disebabkan kondisi radang dimana feritin yang diukur merupakan apo-feritin yang tidak mengikat zat besi, namun merupakan penanda radang kronik.

Daftar Kepustakaan

1. Best Practice Guidelines for management of Renal Anaemia, *Indian J Nephrol* 2005;15, Supplement 1: S32-S41.
2. Chang CH et al. Reduction in erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation in iron-replete hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2002;57:136-41.
3. Charytan C et al. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract.* 2005;100(3):c55-62.
4. Haddad A et al. Use of Iron Sucrose in Dialysis Patients Sensitive to Iron Dextran. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(2):208-211
5. Hollands JM et al. Safety of High-Dose Iron Sucrose Infusion in Hospitalized Patients With Chronic Kidney Disease. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63(8):731-734.

6. Kapoian T. Challenge of effectively using erythropoiesis-stimulating agents and intravenous iron. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(6 Suppl):S21-8.
7. Rozen-Zvi et al. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:897-906.
8. Schiesser et al. Weekly low-dose treatment with intravenous iron sucrose maintains iron status and decreases epoetin requirement in iron-replete haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 2841–5.
9. Shaldon S. The use of IV iron in the treatment of anaemia of ESRD patients on maintenance haemodialysis: an historical and personal view. *Nephrol Dial Transplant.* 2007: 22: 23–25.
10. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI); 2006

**ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE:
IS IT ERYTHROPOETIN RESPONSIBILITY?**

Y. Kandarini

Divisi Ginjal dan Hipertensi
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Anemia sering dijumpai pada pasien dengan penyakit ginjal kronik (PGK) dan merupakan salah satu komplikasi dari PGK yang penting karena berperan dalam meningkatnya morbiditas dan mortalitas. Anemia pada PGK atau anemia renal mulai terjadi pada stadium awal dan memberat seiring dengan menurunnya laju filtrasi glomerulus (LFG). Berdasarkan kriteria WHO, prevalensi anemia renal adalah 84,5%, dengan prevalensi anemia pada pasien pradialisis adalah 73,1% sedangkan pada pasien yang menjalani hemodialisis reguler mencapai 100%. Anemia renal disebabkan oleh berbagai faktor, namun penyebab utama adalah defisiensi hormon eritropoietin. Terapi anemia pada PGK dimulai dengan identifikasi serta melakukan koreksi terhadap faktor-faktor penyebab anemia untuk mencapai target hemoglobin yang optimal untuk pasien.

Kata kunci: anemia, PGK, terapi eritropoietin.

Pendahuluan

Anemia merupakan komplikasi penyakit ginjal kronik (PGK) yang penting karena memberikan kontribusi yang bermakna terhadap gejala, progresivitas serta komplikasi kardiovaskuler pasien PGK.¹ Anemia pada PGK mulai timbul pada stadium awal dari PGK dan memberat seiring dengan menurunnya laju filtrasi glomerulus (LFG). Definisi anemia pada orang dewasa dan anak usia lebih dari 15 tahun dengan PGK apabila Hb kurang dari 14 g/dL pada laki-laki dan kurang dari 12 g/dL pada perempuan.²

Walaupun penyebab utama anemia pada PGK adalah defisiensi relatif hormon eritropoietin, namun banyak faktor lain yang turut berperan memperberat anemia, sebagian besar diantaranya dapat dikoreksi. Penatalaksanaan anemia pada PGK mengalami perkembangan yang pesat, dengan makin berkembangnya riset mengenai anemia pada PGK.³ Sebelum ditemukannya ESA, hanya transfusi darah yang dianggap aman dalam terapi

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

anemia pada pasien PGK yang menjalani hemodialisis. Penemuan ESA telah mengubah penanganan anemia dalam 20 tahun terakhir. Penggunaan ESA telah menghilangkan anemia sebagai penyebab utama morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup pasien PGK.

Epidemiologi

Insiden anemia pada PGK meningkat seiring dengan menurunnya LFG⁴. Penelitian *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) mendapatkan insiden anemia pada PGK stadium 1 dan 2 adalah kurang dari 10%, pada stadium 3 adalah 50% , pada stadium 4 mencapai 60% dan 70% pasien PGK stadium 5 mengalami anemia sedangkan pada pasien yang menjalani hemodialisis didapatkan 100% pasien mengalami anemia.⁵

Etiologi

Anemia renal adalah anemia pada PGK yang terutama disebabkan penurunan kapasitas produksi eritropoietin. Beberapa faktor lain yang berkontribusi untuk terjadinya anemia renal termasuk defisiensi besi, umur eritrosit yang memendek, hiperparatiroid sekunder, dan infeksi-inflamasi. Pada anemia renal sering terjadi defisiensi besi, ada defisiensi besi absolut dan ada fungsional.^{2,4}

Patogenesis anemia pada PGK bersifat multifaktorial (lihat tabel 1). Faktor utama yang berperan adalah insufisiensi produksi dari hormon eritropoietin (EPO) endogen. Kontribusi dari defisiensi EPO makin besar seiring dengan makin menurunnya LFG³ Beberapa faktor lain yang turut berperan dan dapat memperberat derajat anemia pada PGK dirangkum pada tabel 1 di bawah ini.^{5,6}

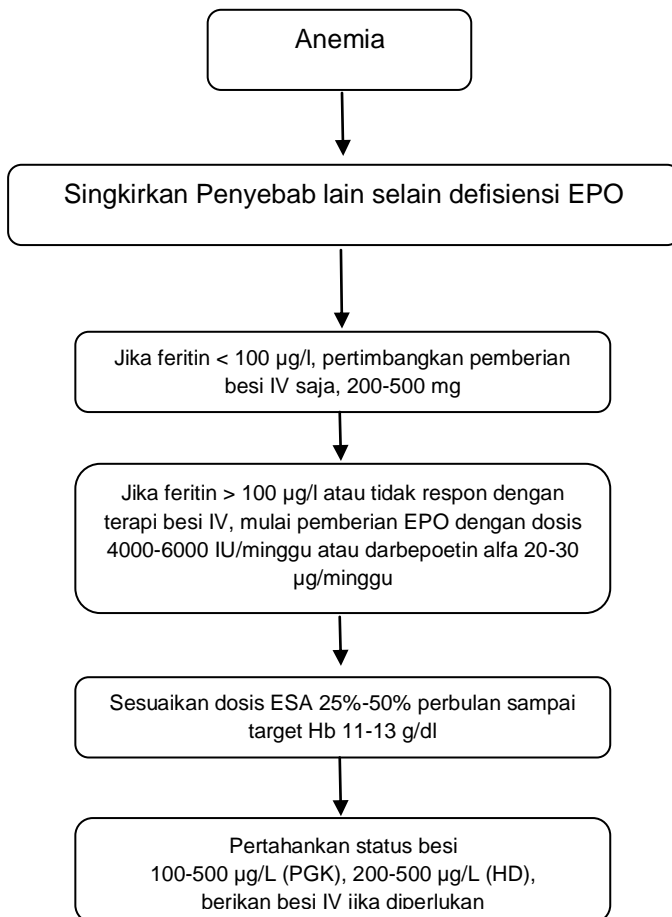
Tabel 1 Faktor - faktor yang berperan pada terjadinya Anemia renal^{5,6}

- Insufisiensi dari produksi EPO endogen.
- Defisiensi besi
- Inflamasi akut dan kronis
- *Severe hyperparathyroidism*
- *Aluminum toxicity*
- Defisiensi folat.
- Menurunnya masa hidup SDM

EPO, Erythropoietin; *SDM*, sel darah merah

Terapi *Erythropoietin Stimulating Agent* (ESA).

Pada prinsipnya sebelum memulai terapi ESA, terlebih dahulu dikaji kemungkinan faktor lain yang memperberat keadaan anemia.^{3,7} Berikut algoritma penatalaksanaan anemia khususnya pemberian ESA pada PGK.⁸ *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012* merekomendasikan pada pasien anemia yang tidak dalam terapi ESA, pemeriksaan Hb dilakukan bila ada indikasi klinik atau minimal setiap 3 bulan pada pasien dengan PGK stadium 3-5-non dialisis (PGK3-5-ND) dan minimal setiap bulan pada PGK stadium 5 yang menjalani hemodialisis (PGK 5-HD).²



Gambar 1. Penatalaksanaan anemia pada pasien dengan PGK.⁸

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Terapi ESA dimulai setelah identifikasi dan koreksi faktor lain yang memperberat anemia, dan pastikan bahwa status besi cukup. Dalam pemberian ESA hendaknya dipertimbangkan antara potensi manfaat pemberian ESA untuk mengurangi kebutuhan transfusi dan memperbaiki simtom anemia dengan potensi risiko seperti stroke, trombosis akses vaskuler dan hipertensi.²

Indikasi Terapi ESA Bila Hb <10 g/dl dan penyebab lain anemia sudah disingkirkan dengan syarat pemberian tidak ada anemia defisiensi besi absolut dan juga tidak ada infeksi yang berat. Kontraindikasi terapi ESA bila hipersensitivitas terhadap ESA. Perlu diperhatikan pada terapi ESA adalah tekanan darah tinggi dan hiperkoagulasi.⁴

Beberapa preparat ESA yang ada di Indonesia saat ini antara lain Eritropoietin alfa, Eritropoietin beta, dan CERA suatu ESA dengan masa paruh yang panjang.

Dosis untuk Eritropoietin 80-120U/Kg/minggu subkutan (SK) atau 120-180U/Kg/minggu intravena (IV). Pemberian SK lebih dianjurkan karena masa paruh lebih panjang dan dosis yang dibutuhkan lebih kecil. KDIGO 2012 menganjurkan dosis ESA alfa atau beta dimulai dengan 20-50 IU/KgBB 3x/minggu. Frekuensi pemberian 3x/minggu karena disesuaikan dengan frekuensi HD di luar negeri yang berlangsung 3 kali seminggu. Dosis CERA dimulai 0,6 ug/KgBB SK atau IV setiap 2 minggu pada fase koreksi dilanjutkan setiap satu bulan pada fase pemeliharaan,⁷ atau bila memulai dengan frekuensi satu kali sebulan dapat dimulai dengan 1,2 ug/KgBB.² Target kenaikan Hb 1-1.5 g/dL perbulan (PERNEFRI), sementara KDIGO 2012 merekomendasikan 1-2 g/dL/ bulan pada koreksi anemia fase inisiasi/awal, dengan menghindari kenaikan Hb yang cepat > 2g/dL.^{2,3,4} Selama terapi ESA dianjurkan untuk diberikan suplementasi besi dengan dosis pemeliharaan sesuai kebutuhan. Pemeriksaan status besi untuk monitoring diulang secara rutin setiap tiga bulan.¹

Terapi Penunjang untuk meningkatkan optimalisasi terapi ESA

KDIGO merekomendasikan untuk tidak menggunakan androgen sebagai terapi ajuvan dalam terapi ESA. Termasuk juga tidak disarankan penggunaan vitamin C, vitamin D, vitamin E, asam folat, L-carnitin dan pentoxyfilline, karena tidak ada bukti ilmiah yang cukup bahwa terapi tersebut menunjang optimalisasi terapi ESA.^{2,7}

Nutrisi yang adekuat berperan penting dalam pengelolaan anemia renal. Asupan energi pada PGK dianjurkan 35 kalori / kg BB/hari pada pasien umur < 60 tahun dan 30-35 kalori/kg BB/hari pada pasien ≥ 60 tahun. Asupan protein

pada PGK pre-HD dianjurkan 0,6-0,75 g/kg/BB/hari pada pasien HD 1,2 g/kg/BB/hari dan pada pasien PD 1,2-1,3 g/kgBB/hari. Malnutrisi energi protein (MEP) harus dievaluasi secara berkala dan dikoreksi. Pemberian nutrisi harus memperhatikan asupan besi yang adekuat.^{2,3,4,7}

Respon tidak adekuat terhadap terapi ESA (hiporesponsif terapi ESA)

Batasan respon tidak adekuat terhadap ESA apabila pada dosis 8000-10.000 IU/minggu SC gagal mencapai target kenaikan Hb 0,5-1,5 g/dl dalam 4 minggu berturut-turut selama 12 minggu (fase koreksi), gagal mempertahankan Hb dalam rentang target pemeliharaan.

Prinsip penatalaksanaan ESA hiporesponsif mencari penyebab spesifik dari hiporesponsif untuk kemudian diberikan terapi sesuai penyebabnya. Pada pasien yang tetap hiporesponsif walaupun penyebab (*treatable cause*) sudah dikoreksi, disarankan untuk penatalaksanaan secara individual, pertimbangkan antara risiko relatif penurunan Hb dengan manfaat bila tetap diberikan ESA sesuai kebutuhan dosis atau pemberian transfusi.² Berikut ini tabel dari beberapa penyebab terapi ESA hiporesponsif.⁸

Efek Samping Terapi ESA

Efek Samping Terapi ESA adalah hipertensi, trombosis, kejang dan terjadinya PRCA. Terapi ESA berpotensi meningkatkan tekanan darah terutama bila kenaikan Hb terlalu cepat atau menggunakan ESA dosis tinggi. Selama terapi ESA perlu perhatian khusus terhadap tekanan darah terutama pada fase koreksi. Pasien kemungkinan membutuhkan peningkatan dosis obat anti hipertensi.

Trombosis dapat terjadi jika Hb meningkat secara cepat melebihi target. Kejang walaupun sangat jarang dijumpai perlu dipertimbangkan bila terjadi peningkatan yang cepat Hb >10 g disertai tekanan darah yang tidak terkontrol. Terutama terjadi pada terapi ESA fase koreksi. *Pure red cell aplasia* dicurigai bila pasien dalam terapi ESA >4 minggu ditemukan semua gejala berikut: penurunan Hb mendadak 0.5-1 g/dl/minggu atau membutuhkan transfusi 1-2 kali/minggu, Hitung leukosit dan trombosit normal, Hitung retikulosit absolut <10.000/ μ L.⁴

Target hemoglobin pada koreksi anemia renal

Target level HB pada koreksi anemia renal sampai saat ini masih kontroversi. Berikut ini adalah rekomendasi dari KDIGO 2013 mengenai inisiasi terapi ESA dan target kadar HB pada pasien PGK yang memakai ESA, baik yang menjalani dialisis maupun yang tidak menjalani dialisis reguler^{2,4}.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Tabel 3. Penyebab dari Hiporesponsif terapi EPO⁹⁻¹⁰

Etiologi	Contoh
Inflamasi	<p><i>MICS, SLE, CHF, malignancy, failed kidney allograft</i></p> <p><i>Chronic infection: HIV, osteomyelitis, periodontal disease</i></p> <p><i>Hemodialysis-associated: impure dialysate, bioincompatible membranes, TCC/AVG use, inadequate dialysis</i></p>
<i>Iron restriction</i>	<p><i>Relative iron deficiency: inflammation</i></p> <p><i>Absolute iron deficiency: bleeding</i></p>
Penyakit sumsum tulang	<p><i>Myelofibrosis, myelodysplastic syndrome</i></p> <p><i>Hemoglobinopathies: sickle cell anemia, thalassemia</i></p>
Hemolisis	<p><i>Oxidizing medications: dapsone, primaquine, nitrofurantoin</i></p> <p><i>Hemodialysis-associated: impure dialysate (e.g., chloramines, copper), mechanical destruction</i></p>
Defisiensi nutrisi	<p><i>Pyridoxine, folic acid, cobalamin, L-carnitine, phosphorus</i></p>
Lain-lain	<p><i>Pure red aplasia, severe SHPT, aluminium, ACEI/ARB</i></p>

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Tabel 4. Rekomendasi KDIGO : Target Hb pada pasien dengan terapi ESA²

-
- Pada PGK dewasa yang tidak menjalani dialisis dengan Hb < 10 g/dl, inisiasi terapi ESA bersifat individual tergantung dari kecepatan penurunan Hb, respon sebelumnya terhadap terapi besi, risiko terhadap kebutuhan transfusi, risiko komplikasi terapi ESA dan gejala anemia.
 - Pada PGK dewasa yang menjalani dialisis disarankan terapi ESA untuk mencegah penurunan Hb dibawah 9 g/dl. Terapi ESA dimulai saat Hb 9 - 10 g/dl. Perlu pertimbangan individual pada pasien yang mengalami perbaikan kualitas hidup pada konsentrasi Hb yang lebih tinggi, dan pada kondisi ini terapi ESA bisa dimulai pada Hb di atas 10 g/dl.
 - Secara umum disarankan pada pasien PGK dewasa, terapi ESA tidak digunakan untuk mempertahankan Hb di atas 11.5 g/dl.
 - Pada pasien yang mengalami perbaikan kualitas hidup pada Hb di atas 11.5 g/dl, terapi ESA bisa diberikan dengan mempertimbangkan kemungkinan terjadinya risiko.
 - Pada semua pasien dewasa direkomendasikan untuk tidak menggunakan terapi ESA pada Hb di atas 13 g/dl.
-

Penutup

Anemia merupakan komplikasi yang sering dijumpai pada pasien dengan PGK yang menyebabkan meningkatnya morbiditas maupun mortalitas. Penyebab anemia pada PGK adalah multifaktorial, walaupun penyebab utama adalah defisiensi EPO. Prinsip penatalaksanaan anemia renal adalah dimulai dengan identifikasi serta melakukan koreksi terhadap faktor-faktor penyebab anemia untuk mencapai target hemoglobin yang optimal untuk pasien. Inisiasi terapi ESA maupun target Hb saat ini masih kontroversial. Penatalaksanaan anemia pada PGK mengalami perkembangan yang pesat, dengan makin berkembangnya riset mengenai anemia pada PGK.

Daftar Pustaka

1. Besarab A, Yee J. Treatment of Anemia in Patients with End-Stage renal disease. In: Henrich WL (ed). Principles and Practice of Dialysis. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins 2009;499-523
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012: 283-308.
3. Lydia A. Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. In: Naskah Lengkap JNHC 2012. PB PERNEFRI. Jakarta.

4. PERNEFRI, 2011. *Konsensus Manajemen Anemia Pada Penyakit Ginjal Kronik*. Jakarta; PB PERNEFRI.
5. Wish JB. Anemia and Other Hematologic Complications of Chronic Kidney Disease in Gilbert SJ, Weiner DE, Gipson DS et al. ed. *National Kidney Foundations Primer on Kidney Deseases*. 6th ed. Elsevier saunders 2014; 57:497-505.
6. Fishbane S. Upper limit of serum ferritin: misinterpretation of the 2006 KDOQI anemia guidelines. *Semin dial* 2008;21:217-220.
7. Macdougall, IC. Development of Recombinant Erythropoietin and Erythroppoietin Analogs. In: Singh, AK and Williams, GH, editors. *Textbook of Nephro-Endocrinology*. 2009, Elseiver; Amsterdam: 35-46.
8. Novak, JE dan Yee J. 2013. Anemia in Chronic Kidney Disease. In: Coffman TM, Falk, RJ, Molitoris BA, Neilson EG, Schrier RW. Editors. *Schrier's Disease of The Kidney*. 9th ed. Philadelphia;Lippincott Williams & Wilkins: 2238-2256.
9. Macdougall JC, Eckardt KU. 2010. Anemia in Chronic Kidney Disease. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J. editors. *Comprehensive Clinical Nephhrology*. 4th ed. Elseiver Saunders; Philadelphia:951-958.
10. KDOQI (2007) KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 471-530

***THROMBOEMBOLIC EVENT PREVENTION:
WHICH PATIENT AND WHEN?***

Renny A. Rena

Divisi Hematologi Onkologi Medik
Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Tromboemboli Vena atau *Venous Thromboembolism* (VTE) merupakan salah satu komplikasi yang paling sering dijumpai selama rawat inap dan berkaitan dengan morbiditas jangka pendek maupun jangka panjang, meningkatnya kematian, serta biaya perawatan rumah sakit. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa VTE merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pasien yang dirawat inap.

Trombopprofilaksis bertujuan untuk menurunkan angka kejadian VTE pada pasien rawat inap baik kasus bedah maupun medis. Beberapa kelompok populasi yang dianggap memiliki risiko tinggi terjadi VTE adalah :

- Pasien yang dirawat di ruang rawat intensif memiliki risiko VTE cukup tinggi terjadi pada ekstremitas atas maupun bawah. Tercatat insidennya mencapai 10% meskipun dengan pemberian trombopprofilaksis. (Castellucci LA, et al. 2015; Lim W, et al. 2015).
- Pasien kanker sering mengalami komplikasi VTE.
- Pasien stroke, terutama pada kasus dengan paralisis ekstremitas bawah.
- Kehamilan
- Gagal jantung
- Usia tua > 60 tahun
- Infark miokard
- Imobilisasi lama
- Gagal ginjal
- Obesitas
- Hiperkoagulabilitas

Profilaksis VTE

Pencegahan terjadinya VTE atau trombopprofilaksis dikelompokkan menjadi dua, yaitu pencegahan VTE primer dan sekunder. Trombopprofilaksis primer diberikan pada pasien kelompok risiko tinggi dan belum terjadi VTE. Profilaksis

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

sekunder diberikan pada kelompok pasien dengan deteksi dini ditemukan tanda-tanda subklinis VTE. Pilihan profilaksis primer adalah obat-obatan anti koagulan dengan karakteristik administrasinya mudah, efektif, aman (terutama efek perdarahannya) dan tentunya lebih *cost-effectiveness* jika dibandingkan dengan terapi standar VTE. Obat pilihan yang direkomendasikan antara lain adalah *low dose unfractionated heparin* (UFH), *low molecular weight (LMW) heparins*, fondaparinux, inhibitor faktor Xa oral atau inhibitor *direct thrombin*. (Guyatt GH, et al. 2012)

Penilaian risiko trombosis

Risiko VTE pada pasien tergantung pada penyakit yang mendasari dan faktor risiko yang melekat pada pasien. Pengambilan data saat anamnesis maupun pemeriksaan fisik harus dengan teliti dilakukan untuk menggali semua faktor risiko yang melekat pada pasien.

Pada saat pasien diputuskan dirawat di rumah sakit, pasien tersebut setidaknya telah memiliki 1 faktor risiko untuk terjadi VTE. Faktor risiko lain yang termasuk dalam pedoman pedoman yang dianut saat ini adalah gagal jantung, gagal nafas akut (penyakit paru kronik eksaserbasi akut), sepsis, *inflammatory bowel disease*, trombofilia, imobilisasi ≥ 3 hari, usia >60 tahun , riwayat dahulu pernah terdiagnosis VTE, pasien yang memiliki beberapa faktor risiko dengan peningkatan d-dimer. (Spyropoulos AC, et al. 2011). Kondisi lain yang menjadi faktor risiko terjadi VTE adalah pasien dengan penyakit medis kritis, pasien dengan paralisis ekstremitas bawah akibat stroke, dan pasien yang saat ini didiagnosis dengan penyakit kanker aktif.

Sebagian besar klinisi secara empiris melakukan penilaian risiko dan memberikan tromboprolaksis berdasarkan beberapa sistem skor yang memprediksi kemungkinan munculnya VTE. Beberapa sistem skor yang direkomendasi adalah sebagai berikut: (Greene MT, et al. 2016)

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

a. Skor Prediksi PADUA

Kanker: Aktif atau sedang menjalani kemoterapi atau radioterapi dalam 6 bulan terakhir	3 poin
Riwayat VTE (tidak termasuk thrombosis superfisial)	3 poin
Terganggunya / berkurangnya mobilisasi minimal dalam waktu 3 hari terakhir	3 poin
Kondisi Hiperkoagulabilitas	3 poin
Trauma atau pembedahan dalam waktu 1 bulan	2 poin
Usia ≥ 70 tahun	1 poin
Gagal jantung atau gagal nafas	1 poin
Stroke atau Infark miyokard akut	1 poin
Penyakit infeksi akut atau penyakit reumatik	1 poin
Obesitas dengan indeks massa tubuh ≥ 30 kg/m ²	1 poin
Terapi pengganti hormonal interkuren	1 poin

- Pasien dengan risiko rendah (skor <4): 0.3 %
- Pasien dengan risiko tinggi (skor ≥ 4): 2.2% (menggunakan tromboprofilaksis yang adekuat saat rawat inap) dan 11% (tidak menggunakan tromboprofilaksis yang adekuat saat rawat inap)

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

b. Skor Risiko IMPROVE (Spyropoulos AC, et al. 2011)

Riwayat VTE

Trombofilia

Kanker

Usia \geq 60 tahun

- 0.4 hingga 0.5 %, jika tidak terdapat 4 faktor (riwayat penyakit dahulu VTE, kanker aktif, usia > 60 tahun, dan trombofilia), dan 8 – 11% jika terdapat 3-4 faktor risiko.

c. Skor Risiko GENEVA (Chopard P, et al. 2006; Nendaz M, et al. 2014)

Gagal jantung	2 poin
Gagal nafas	2 poin
Stroke <3 bulan	2 poin
Infark miyokard <4 minggu	2 poin
Penyakit infeksi akut	2 poin
Penyakit rematik akut	2 poin
Kanker aktif	2 poin
Penyakit mieloproliferatif	2 poin
Sindroma nefrotik	2 poin
Riwayat penyakit tromboemboli vena	2 poin
Hiperkoagulabilitas	2 poin
Imobilisasi >3 hari	1 poin
<i>Traveling</i> >6 jam	1 poin

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

Usia >60 tahun	1 poin
Indeks Massa Tubuh >30 kg/m ²	1 poin
Insufisiensi Vena Kronik	1 poin
Kehamilan	1 poin
Terapi Hormonal (hormone esterogen)	1 poin
Dehidrasi	1 poin

- Pasien dengan risiko rendah (skor <3): 0,6% (menggunakan trombotprofilaksis yang adekuat saat rawat inap) dan 0,8% (tidak menggunakan trombotprofilaksis yang adekuat saat rawat inap)
- Pasien dengan risiko tinggi (skor ≥3): 3,2% (menggunakan trombotprofilaksis yang adekuat saat rawat inap) dan 3,5% (tidak menggunakan trombotprofilaksis yang adekuat saat rawat inap)

Penilaian Risiko Perdarahan

Sebelum memutuskan pemberian trombotprofilaksis, klinisi hendaknya melakukan penilaian terhadap risiko perdarahan pada pasien. Pemeriksaan fisik dan data penunjang yang mendukung dikumpulkan untuk menilai risiko perdarahan pasien.

Kontraindikasi pemberian trombotprofilaksis adalah pasien dengan perdarahan aktif atau perdarahan intrakranial, pasien yang direncanakan akan dilaksanakan tindakan operasi dalam waktu 6-12 jam (seperti anestesi dengan neuroaksial), pasien dengan diatesis hemoragik berat, koagulopati, trombotopenia (kadar <50,000/uL atau <100,000/uL dengan risiko perdarahan lainnya). Epistaksis dan perdarahan menstruasi bukan kontraindikasi pemberian trombotprofilaksis. (Decousus H, et al.2011; Lauzier F, et al. 2013)

- Skor risiko (1) adalah 0,5%
- Skor risiko (4) adalah 1,6%
- Skor risiko (7) adalah 4,1%
- Skor risiko (15) adalah 14%

Pemilihan Metode Tromboprofilaksis

Pemilihan berdasarkan pada semua faktor risiko yang ditemukan, baik yang melekat pada pasien maupun kondisi penyakit medis akut saat ini, risiko trombotik dan perdarahan, pilihan pasien, masalah pembiayaan dan finansial pasien, serta bergantung pada petunjuk klinis yang dianut oleh institusi setempat (pedoman klinis tromboprofilaksis).

Pasien risiko rendah

Bagi pasien yang dirawat inap dengan penyakit medis akut dan memiliki risiko trombotik kecil, maka pemberian tromboprofilaksis dengan antikoagulan belum disarankan. Seperti contohnya adalah pasien dewasa muda dan membutuhkan observasi kurang dari 12 jam. Rekomendasi bagi kelompok dengan risiko trombotik rendah ini adalah dengan mobilisasi segera.

Pasien risiko sedang

Pasien dengan penyakit medis akut yang memiliki minimal 1 faktor risiko terjadinya VTE, dan tidak ada peningkatan risiko terjadi perdarahan, pemberian tromboprofilaksis direkomendasikan. Pemberian *Low molecular weight heparin* (LMWH) merupakan antikoagulan pilihan berdasarkan pedoman klinis. Bagi pasien dengan gangguan fungsi ginjal, *unfractionated heparin* (UFH) merupakan pilihan alternatif.

Pasien risiko tinggi

Pasien dengan risiko tinggi VTE dan dengan risiko rendah perdarahan, direkomendasikan pemberian tromboprofilaksis. Pemberian *Low molecular weight heparin* (LMWH) merupakan antikoagulan pilihan. Pasien dengan gangguan fungsi ginjal, *unfractionated heparin* (UFH) merupakan pilihan alternatif.

DAFTAR RUJUKAN

1. Castellucci LA, Wells PS, Duffett L. Nonleg venous thrombosis in critically ill adults. *JAMA* 2015; 313:411.
2. Chopard P, Spirk D, Bounameaux H. Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2006; 4:915.
3. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011; 139:69.
4. Greene MT, Spyropoulos AC, Chopra V, et al. Validation of Risk Assessment Models of Venous Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. *Am J Med* 2016; 129:1001.e9.
5. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive Summary: Antithrombotic Therapy And Prevention of Thrombosis , 9th d: American College of Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:7S-47S.
6. Lauzier F, Arnold DM, Rabbat C, et al. Risk factors and impact of major bleeding in critically ill patients receiving heparin thromboprophylaxis. *Intensive Care Med* 2013; 39:2135.
7. Lim W, Meade M, Lauzier F, et al. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients*. *Crit Care Med* 2015; 43:401.
8. Nendaz M, Spirk D, Kucher N, et al. Multicentre validation of the Geneva Risk Score for hospitalised medical patients at risk of venous thromboembolism. *Explicit ASsessment of Thromboembolic Risk and Prophylaxis for Medical PATients in SwitzErland (ESTIMATE)*. *Thromb Haemost* 2014; 111:531.
9. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011; 140:706.

TERAPI ANTIKOAGULAN DEEP VEIN THROMBOSIS

I Wayan Losen Adnyana, Ketut Suega, I Made Bakta

Divisi Hematologi Onkologi Medik

Departemen/KSM Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Deep vein thrombosis (DVT) and *acute pulmonary embolism* (PE) merupakan dua manifestasi klinis dari *venous thromboembolism* (VTE). VTE menyebabkan terjadinya morbiditas dan mortalitas di komunitas atau rumah sakit. Kalau tidak dijumpai adanya kontraindikasi untuk antikoagulan, maka terapi utama DVT adalah antikoagulan. Tujuan pemberian antikoagulan pada pasien DVT adalah untuk mencegah kekambuhan, embolisme dan kematian karena trombosis.

Antikoagulan merupakan terapi utama pada DVT, terutama DVT proximal dan beberapa kondisi dengan DVT distal. Pemberian antikoagulan ini juga harus mempertimbangkan antara manfaat dan risiko perdarahan secara individu. Tujuan utama pemberian obat ini adalah mencegah trombosis lebih lanjut dan mencegah komplikasi dini maupun lanjutannya. Komplikasi dini dari DVT adalah perluasan trombosis, PE, perdarahan mayor karena antikoagulan, dan kematian. Komplikasi lanjutannya adalah trombosis yang berulang, *post-thrombotic syndrome* (PTS) dan hipertensi pulmonal akibat PE kronik.

Indikasi Antikoagulan

Indikasi pemberian antikoagulan lebih kuat pada DVT proximal (vena popliteal, femoral dan iliaka) dibandingkan DVT distal (calf DVT) hal ini disebabkan karena DVT proximal mempunyai komplikasi yang lebih besar seperti embolisasi dan kematian. Diperkirakan 90% PE disebabkan oleh komplikasi dari DVT proximal ini. Studi prospektif lain melaporkan sebanyak 1643 pasien yang mendapat antikoagulan dengan DVT akut (OPTIMEV) didapatkan mortalitas DVT vs DVT distal adalah 8% vs 4%.

DVT proximal

Lokasi trombus pada vena popliteal, femoral atau iliaka. Antikoagulan diberikan pada semua pasien ini baik yang tanpa gejala maupun dengan gejala kecuali ada kontraindikasi pemberian antikoagulan. Perkiraan berapa angka kekambuhan dan kematian pada DVT proximal yang tidak diobati tidak diketahui dengan pasti. Suatu studi yang cukup lama tahun 1960

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

membandingnagkan DVT yang diberikan antikoagulan dan hanya diobservasi, mendapatkan bahwa terjadi penurunan yang drastis dari kekambuhan maupun kematiannya. Studi selanjutnya lebih banyak meneliti tentang waktu berapa lama memberikan antokoagulan pada pasien DVT. Semua penelitian mendapatkan terjadinya angka penurunan rekurensi dan kematian pasien DVT yang mendapat terapi antikoagulan. Sebagai contoh suatu studi metanalisis tahun 2010 terhadap 13 studi kohort dan 53 studi randomized clinical trial mendapatkan bahwa kekambuhan VTE dan VTE fatal selama 3 bulan pertama adalah 3,45% dan 0,4%.

DVT distal

Lokasi trombosis di bawah lutut pada calf vein dan vena popliteal tidak terkena. Sebagian besar calf vein pada DVT distal berlokasi di tibia posterior, sementara tibia anterior dan vena otot sangat jarang. DVT distal ini tidak dapat ditemukan dengan *compression ultrasonography* (CUS) vena proximal, dan hanya ditemukan melalui pemeriksaan vena ekstremitas inferior yang menyeluruh. Interpretasi DVT distal lebih sulit sehingga beberapa ahli menyarankan untuk melakukan serial CUS untuk menilai DVT distal.

Pengobatan DVT distal masih menimbulkan kontroversi. Sebagian ahli menyarankan memberikan antikoagulan sementara yang lainnya hanya menyarankan pada DVT distal dengan kondisi khusus. Pertimbangannya adalah risiko emboli pada pasien DVT distal sanga rendah dan sering terjadi perbaikan spontan tanpa terapi. Apabila diberikan antikoagulan maka pemberiannya sama dengan DVT proximal.

Indikasi pemberian antikoagulan adalah

- Simtomatik. Secara umum sebagian besar klinikus sepakat untuk memberikan antikoagulan pada DVT distal yang simtomatik dengan risiko perdarahan yang rendah. Beberapa peneliti tidak memebrikan antikoagulan karena risiko embolinya rendah dan dianjurkan hanya melakukan observasi seperti pada kasus-kasus dengan trombosis minor di otot, D-Dimer negatif, USG meragukan atau risiko perdarahan yang tinggi.
- Asimtomatik. Antikoagulan diberikan pada psien yang dilakukan *surveillance* dengan kondisis
 - DVT yang mengali perluasan ke vena proximal
 - Pasien yang diduga akan mengalami perluasan seperti
 1. Unprovoked DVT
 2. D-dimer > 500 ng/mL

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

3. Melibatkan vena yang multiple (termasuk panjang thrombus lebih dari 5 cm, diameter lebih dari 7 mm)
 4. Trombosis dekat dengan vena proximal
 5. Pernah DVT atau PE
 6. Imobilisasi yang lama
 7. Pasien rawat inap
- Perjalanan alamiah DVT distal jika tidak diobati, kira-kira sepertiganya akan menjadi DVT distal simtomatik akan berkembang ke vena proximal dalam 1 – 2 minggu pertama setelah diagnosis.

Surveillance dengan ultrasound serial

Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui adanya perluasan trombosis pada beberapa pasien khusus DVT distal. Berapa waktu optimal dan frekuensi pemeriksaan tidak diketahui dengan pasti. Secara umum dilakukan pemeriksaan setiap minggu selama dua minggu. Jika trombus membaik, maka antikoagulan tidak perlu diberikan, apabila trombus meluas ke proximal maka pasien sebaiknya diberikan terapi antikoagulan atau dipasang filter vena cava inferior apabila terdapat kontra indikasi pemberian antikoagulan. Jika trombus meluas ke distal sebaiknya diberikan juga antikoagulan dibandingkan melakukan serial CUS lagi. Apabila trombus tetap stabil maka diperlukan *surveillance* yang lebih lama.

Menilai Risiko Perdarahan

Semua pasien yang mendapat antikoagulan harus dinilai risiko perdarahannya selama terapi. Pasien yang mendapat obat direct factor Xa dan thrombin inhibitor yang berusia lebih dari 75 tahun sebaiknya dilihat beberapa faktor yang mempengaruhi waktu paruh obat (penurunan fungsi ginjal, berat badan yang menurun dan kehamilan). Pertimbangan risiko perdarahan dan manfaat dari antikoagulan harus dilakukan terhadap semua pasien yang akan mendapat terapi antikoagulan ini.

Setiap pemberian antikoagulan pasti disertai dengan risiko terjadinya perdarahan yang ditentukan oleh derajat pengenceran darah dan penyakit yang menyertai. HAS-BLED score adalah sarana yang dipakai untuk menialai risiko perdarahan pada pasien yang mendapat obat ini. Banyak klinikus menggunakan berbagai macam kriteria untuk menilai risiko perdarahan selama memberikan antikoagulan diantaranya seperti VTE-Bleed. Penilaian

berdasarkan VTE-Bleed ini masih memerlukan validasi eksternal sebelum dipakai secara luas.

Sebagian besar klinikus setuju untuk memberikan antikoagulan apabila risiko perdarahan dalam 3 bulan sebesar 2% (*low risk*) dan menunda memberikan antikoagulan apabila risiko perdarahan selama 3 bulan sebesar 13% (*high risk*). Apabila risiko perdarahan berada diantara dua nilai ini, belum ada kesepakatan untuk pemberian obat antikoagulan. Semua dikembalikan kepada pilihan pasien, analisa risiko dan manfaat. Pertimbangan-pertimbangan ini dapat berubah dengan berjalannya waktu. Pasien dengan risiko yang tinggi untuk terjadinya perdarahan sebaiknya dilakukan pemasangan filter vena cava inferior.

ANTICOAGULATION

Initian anticoagulation (10 hari pertama)

Pengobatan awal ini merupakan pemberian obat yang berdampak sistemik, diberikan dalam beberapa hari pertama sampai 10 hari. Pemberian pada fase awal diusahakan sesegera mungkin untuk menghindari terjadinya embolisasi yang berbahaya.

Pilihannya adalah *low molecular weight heparin* (LMWH) subkutan, fondaparinux subkutan, factor Xa inhibitor seperti rivaroxaban atau apixaban, dan unfractionated heparin (UFH). Pemilihan obat-obat ini didasarkan atas pengalaman klinis dokternya, risiko perdarahan, penyakit komorbid, biaya, pilihan pasien, dan kenyamanan. Warfarin tidak dapat diberikan diawal sendiri karena protein koagulasi yang tergantung vitamin K memerlukan waktu untuk menurun.

Pasien Rawat Jalan.

Tidak semua pasien dengan DVT dirawat dirumah sakit untuk mendapat antikoagulan. Pemilihan dapat dibagi rawat jalan atau rawat inap tergantung dari analisis risiko dan manfaat, keinginan pasien dan kondisi pasien itu sendiri. Tidak ada pegangan yang pasti tentang pasien yang dapat diobati dengan rawat jalan. Beberapa studi metanalisis dan randomized trial membandingkan antara pemberian LMWH pasien rawat jalan dengan UFH pada pasien rawat inap. Didapatkan LMWH yang diberikan pada pasien rawat jalan tetap aman dan efektif. Rawat jalan dapat dipertimbangkan pada pasien-pasien:

- Hemodinamik yang stabil.
- Risiko perdarahan yang rendah.
- Tidak ada insufisiensi renal.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

- Tempat tinggal dan dukungan keluarga yang memadai bila sewaktu-waktu ada perburukan.

Pengobatan rawat jalan tidak dapat diberikan pada:

- DVT massive
- Bersama-sama dengan PE
- Risiko perdarahan tinggi dengan obat antikoagulan
- Penyakit penyerta atau keawatiran dari sumah sakit.

Obat antikoagulan yang disarankan pada pasien rawat jalan adalah pada fase awal LMWH bersama-sama warfarin, atau LMWH yang diikuti dengan dabigatran atau endoxaban. *Anticoagulation* bisa juga dilakukakn dengan memberikan apixaban atau rivaroxaban. Pemilihan obat-obatan ini didasarkan atas pertimbangan risiko perdarahan, biaya, keinginan pasien, penyakit penyerta dan kenyamanan.

Durasi Terapi

Lama pemberian obat ini tergantung pada ada atau tidaknya faktor yang memprovokasi, risiko kekambuhan dan perdarahan, dan pertimbangan pilihan pasien. Meskipun ada kesepakatan bahwa pemebrian antikoagulan pada pasien DVT yang pertama kali (seperti 3 bulan), tetapi pemberian yang optimal belum diketahui. Beberapa ahli setuju untuk memperpanjang pemberian obat ini pada kasus-kasus tertentu.

Pemilihan obat yang digunakan jangka panjang biasanya dalam bentuk oral atau injeksi subkutan. Obat-obat antikoagulan oral meliputi direct factox Xa inhibitor (rivaroxaban, apixaban atau endoxaban), thrombin inhibitor (dabigatran) dan antagonis vitamin K (warfarin). Obat subkutan yang dianjurkan adalah LMWH dan fondaparinux.

Populasi Khusus

Pasien yang kontraindikasi untuk diberikan antikoagulan karena risiko perdarahan, maka pemasangan filter vena cava inferior sangat dianjurkan. Pasien dengan DVT distal akut yang juga memiliki kontraindikasi terhadap antikoagulan hanya dilalukan observasi dan pengawasan saja.

Kontra indikasi absolut pemberian antikoagulan:

- Perdarahan aktif
- *Bleeding diathesis* berat
- Rencana atau baru saja dilakukan tindakan atau prosedur yang memiliki risiko tinggi perdarahan

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

- Trauma mayor
- Riwayat perdarahan intrakranial, terutama ICH yang baru terjadi

Kontraindikasi relatif pemberian antikoagulan:

- Perdarahan berulang akibat *multiple gastrointestinal telangiectasias*
- Tumor intrakranial atau spinal
- Aneurisma aorta perut yang besar dengan hipertensi yang berat
- *Stable aortic dissection*
- Rencana atau baru saja dilakukan tindakan atau prosedur yang memiliki risiko rendah perdarahan

Trombositopenia tidak selalu merupakan kontraindikasi terutama pada platelet di atas 50.000/microl. Pasien-pasien dengan riwayat perdarahan minor seperti epistaksis, menstruasi yang banyak bukan merupakan kontraindikasi pemberian antikoagulan.

Pasien dengan keganasan

DVT pada pasien kanker morbiditasnya tinggi, hal ini disebabkan terjadinya kekambuhan yang sering dan risiko perdarahan yang tinggi. Pasien dengan kanker ini, dengan angka harapan hidup yang cukup dan tanpa insufisiensi ginjal (*creatinine clearance* > 30 ml/minute) sebaiknya diberikan LMWH dibandingkan antikoagulan yang lain baik pada fase awal ataupun lanjutan.

Inherited thrombophilia

Pada umumnya terapi DVT pada kasus seperti ini sama untuk semua kelainan yang mendasarinya baik dalam pemilihan antikoagulan maupun lama pemberian obatnya. Beberapa kelainan tersebut seperti factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation, protein S deficiency, protein C deficiency, antithrombin deficiency.

Kehamilan

Kehamilan merupakan faktor risiko DVT. Dosis LMWH yang disesuaikan direkomendasikan digunakan pada pasien dengan DVT dan hamil pada fase awal dan lanjutan. Warfarin dapat melewati sawar plasenta sehingga berisiko terjadinya *embryopathy* bila diberikan antara minggu ke enam dan sembilan kehamilan. Pemberian UFH secara subkutan maupun intravena dapat merupakan alternatif dari LMWH. Fondaparinux, factor Xa inhibitor dan direct

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

thrombin inhibitor oral tidak direkomendasikan pada kehamilan karena terbatasnya data keamanan obat ini terhadap pasien hamil.

Phlegmasia cerulea dolens (PCD)

Walaupun kasus ini jarang terjadi PCD merupakan DVT masive pada iliofemoral, memerlukan terapi yang agresif seperti trombolisis dan atau trombektomi. Pemberian intravena UFH merupakan antikoagulan yang dianjurkan. Pasien dengan DVT ekstensif tanpa tanda dan gejala PCD tidak diberikan trombolisis tetapi dilakukan monitoring untuk menilai kemungkinan meluas menjadi PCD.

Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT)

Semua obat yang mengandung heparin dihentikan pada pasien dengan DVT dan HIT. Segera lakukan penggantian antikoagulan dari obat yang mengandung heparin ke obat *non-heparin anticoagulant* seperti argatroban, danaparoid, fondaparinux.

Terapi Tambahan

Pengobatan tambahan pada pasien DVT akut adalah mobilisasi, *graduated compression stocking* untuk mencegah post-thrombotic syndrome (PTS), trombolitik dan pemasangan filter vena cava inferior. Bila keadaan memungkinkan, mobilisasi dilakukan sedini mungkin pada pasien DVT untuk mencegah terjadinya emboli. Beberapa studi randomized kecil dan metaanalisis menunjukkan mobilisasi awal tidak meningkatkan risiko emboli. Risiko PE pada pasien-pasien yang latihan fisik atau rehabilitasi secara berlebihan tidak diketahui. Latihan secara bertahap sangat direkomendasikan. Nyeri dan bengkak pada kaki sering merupakan kendala untuk mobilisasi awal. *Compression stocking* dapat mengurangi keluhan dan dapat mempercepat pemulihan.

Pencegahan PTS dengan *compression stocking*. Secara umum penggunaan stocking ini tidak dianjurkan lagi. Walaupun begitu ketika pasien memutuskan memakai stocking maka dilakukan setelah pemberian antikoagulan dan diteruskan sampai 2 tahun. Penekanan dengan stocking sebelum antikoagulan diberikan dikhawatirkan dapat meningkatkan risiko emboli paru. Kontraindikasi penggunaan stocking ini adalah ulkus, insufisiensi arteri, alergi bahan stocking dan pasien yang tidak mampu menggunakannya.

Sebagian besar kasus DVT akut cukup diberikan antikoagulan saja tanpa trombolitik atau trombektomi. Trombolitik atau trombektomi hanya dikerjakan

pada massive iliofemoral DVT atau PCD. Kandidat untuk trombolitik gejala kurang dari 14 hari, status fungsional yang baik dan risiko perdarahan yang rendah. Pemberiannya bisa dilakukan secara sistemik atau menggunakan kateter langsung. Trombolitik dengan menggunakan kateter memiliki beberapa keunggulan seperti dosis yang lebih rendah, risiko perdarahan rendah, dan lisis klot lebih cepat. Keuntungan yang lainnya dapat mencapai klot pada vena-vena yang kecil, dengan pembedahan tidak memungkinkan untuk dilakukan. Trombektomi secara mekanik atau pembedahan sebagai terapi alternative atau tambahan dari trombolitik. Tindakan kombinasi *catheter-directed procedur* seperti trombolitik dan fragmentasi akan menurunkan risiko perdarahan.

Filter vena cava inferior (IVC) dipakai sebagai terapi tunggal atau tambahan, tidak digunakan secara rutin. IVC hanya dilakukan pada pasien dengan DVT proximal yang memiliki kontraindikasi terhadap antikoagulan. IVC juga dilakukan pada pasien dengan rekuren DVT dengan fungsi kardiopulmoner yang buruk. Pasien-pasien dengan pemasangan IVC masih memiliki risiko PE sebesar 2 – 4%. Dan pemberian antikoagulan pada pasien-pasien yang terpasang IVC harus mempertimbangkan agar risiko perdarahan serendah mungkin.

Monitoring dan Follow Up

Selama mendapat antikoagulan pasien dimonitor kemungkinan terjadi komplikasi DVT seperti perluasan bekuan darah, kekambuhan, embolisasi, PTS, *chronic thromboembolic pulmonary hypertention*, perdarahan, trombositopenia dan kematian karena trombosis atau kematian karena perdarahan. Selama terapi ini juga perlu dipertimbangkan kondisi pasien yang menyebabkan perubahan waktu paruh obat seperti fungsi ginjal, berat badan atau kehamilan.

Pemantuan warfarin dilakukan dengan pengecekan prothrombin time (PT) ratio yang biasanya dinyatakan dengan international normalized ratio (INR). Goal INR adalah antara 2 – 3. LMWH, fondaparinux, factor Xa inhibitor, direct thrombin inhibitor tidak memerlukan monitoring rutin, meskipun pada beberapa kondisi diperlukan pemantauan dosis terapi dari agen yang dipakai.

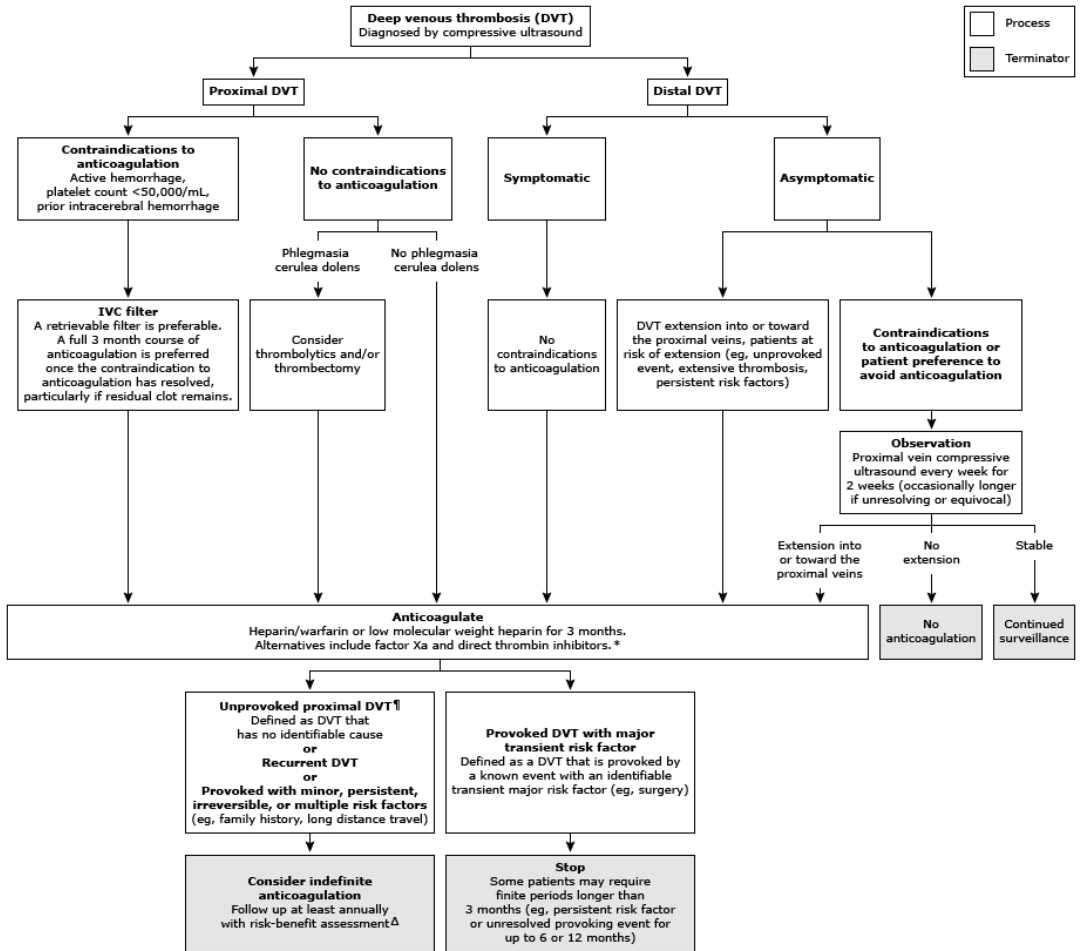


Diagram 1. Algoritme penanganan DVT

Ringkasan

Antikoagulan merupakan terapi utama pada DVT akut ekstremitas inferior. Terapi inisial diartikan sebagai pemberian antikoagulan diawal sampai dengan 10 hari. Terapi lanjutan (finite) adalah pemberian antikoagulan setelah fase awal dan minimal 3 bulan dan dapat diperpanjang menjadi 6 – 12 bulan pada beberapa kasus. Pada beberapa kasus antikoagulan diberikan seumur hidup. Pemberian obat antikoagulan dimulai sesegera mungkin dengan obat antikoagulan seperti LMWH subkutan, UFH intravena, fondaparinux subkutan, factor Xa inhibitor oral, direct thrombin inhibitor oral. Pertimbangan pemilihan obat berdasarkan atas risiko perdarahan, pengalaman klinis dokternya, penyakit komorbid, biaya, kenyamanan dan pilihan pasien. Pemberian antikoagulan bisa diberikan pada pasien DVT rawat jalan dengan kondisi hemodinamik pasien yang stabil, risiko perdarahan yang rendah, fungsi ginjal yang baik, serta kondisi rumah dan keluarga yang memungkinkan. Pemasangan IVC dilakukan pada pasien DVT proximal dengan kontraindikasi terhadap pembedahan. Trombolitik atau trombektomi hanya dikerjakan pada massive ileofemoral DVT atau PCD. Kandidat untuk trombolitik gejala kurang dari 14 hari, status fungsional yang baik dan risiko perdarahan yang rendah. Monitoring pemberian antikoagulan adalah menilai kemungkinan terjadi komplikasi DVT seperti perluasan bekuan darah, kekambuhan, embolisasi, PTS, *chronic thromboembolic pulmonary hypertension*, perdarahan, trombositopenia dan kematian karena trombosis atau kematian karena perdarahan.

Daftar Rujukan

1. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:1480.
2. Husted S, de Caterina R, Andreotti F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): No longer new or novel. *Thromb Haemost* 2014; 111:781.
3. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 152:578.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e419S.
5. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:l22.
6. De Martino RR, Wallaert JB, Rossi AP, et al. A meta-analysis of anticoagulation for calf deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 56:228.
7. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149:315.
8. Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, et al. Long-term outcomes of cancer-related isolated distal deep vein thrombosis: the OPTIMEV study. *J Thromb Haemost* 2017; 15:907.
9. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:682.
10. Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1:CD003076.
11. Douketis JD. Treatment of deep vein thrombosis: what factors determine appropriate treatment? *Can Fam Physician* 2005; 51:217.
12. Wells PS, Forge MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2014; 311:717.
13. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters. Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992; 152:1985.

RATE CONTROL IN ATRIAL FIBRILLATION

AA Ayu Dwi Adelia Yasmin

Departemen/KSM Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Pendahuluan

Atrial Fibrillation (AF) merupakan aritmia yang sering berhubungan dengan stroke, gagal jantung, dan kematian. Penatalaksanaan AF bertujuan untuk mengurangi gejala, memperbaiki kualitas hidup, dan mencegah terjadinya morbiditas dan mortalitas. Strategi penatalaksanaan AF yang terpenting adalah pemilihan antara *rate control* dan *rhythm control*. Terapi *rate control* pada pasien AF bertujuan untuk menurunkan *ventricular rate*, mengurangi gejala, memperbaiki hemodinamik, mencegah terjadinya gagal jantung, dan mengurangi risiko terjadinya luaran kardiovaskular yang buruk. Berdasarkan studi yang pernah dilakukan, pemberian terapi *rhythm control* tidak memberikan hasil yang superior dalam hal morbiditas, mortalitas, dan kualitas hidup bila dibandingkan dengan *rate control*. Strategi terapi dengan menggunakan *rate control* juga relatif lebih mudah untuk diberikan, memiliki efek samping yang lebih sedikit, dan berhubungan dengan perawatan di rumah sakit yang lebih singkat. Penatalaksanaan AF menggunakan *rate control* meliputi penggunaan medikamentosa yang bersifat kronotropik negatif, intervensi elektrofisiologis, dan intervensi bedah untuk menurunkan *ventricular rate* yang cepat yang seringkali ditemukan pada pasien AF. Walaupun pada pemberian terapi *rate control* irama jantung masih tetap AF, terapi ini terbukti efektif untuk memperbaiki gejala klinis dan menurunkan morbiditas pasien.¹⁻³

Efek Hemodinamik dari *Atrial Fibrillation*

Pada AF terjadi kegagalan atrium dalam memompa darah akibat hilangnya fase kontraksi atrium, sehingga terjadi penurunan curah jantung sebanyak 20-30%. Adanya irama ventrikel yang iregular dan biasanya cepat juga akan menurunkan pengisian ventrikel dan volume sekuncup lebih lanjut. Irama jantung yang iregular dan penurunan volume sekuncup akan menyebabkan timbulnya gejala klinis dan gagal jantung. Pasien yang sebelumnya sudah menderita gangguan struktural pada jantung memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya instabilitas hemodinamik bila terjadi AF. Irama jantung yang cepat secara persisten juga dapat menyebabkan terjadinya *tachycardia-*

induced cardiomyopathy. Definisi dari *tachycardia-induced cardiomyopathy* adalah adanya disfungsi sistolik pada ventrikel kiri yang disebabkan oleh peningkatan denyut jantung yang terjadi dalam jangka waktu yang lama.^{1,3}

Peran *Rate Control* pada *Atrial Fibrillation*

Terapi *rate control* sebaiknya dipertimbangkan pada seluruh pasien yang menderita AF, termasuk pada pasien yang akan menerima terapi *rhythm control*. Hal tersebut disebabkan karena bila terjadi relaps, kontrol kecepatan denyut jantung sangat diperlukan untuk mencegah terjadinya perburukan hemodinamik. Selain itu, *rate control* dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama pada pasien-pasien yang tidak memerlukan pengembalian irama jantung menjadi irama sinus. Terapi *rate control* juga merupakan pilihan bila strategi *rhythm control* gagal mengembalikan irama sinus pada pasien. Strategi terapi dengan menggunakan *rate control* juga dapat diberikan bila risiko yang ditimbulkan bila mengembalikan irama sinus lebih besar dibandingkan dengan keuntungan yang didapatkan.^{1,4}

Terapi Farmakologis untuk *Rate Control* pada Pasien *Atrial Fibrillation*

Ventricular rate yang terjadi saat irama AF ditentukan oleh karakteristik intrinsik sistem konduksi pada *atrioventricular (AV) node* serta aktivitas saraf simpatis dan parasimpatis. Terdapat tiga kelas obat-obatan yang dapat menurunkan *ventricular rate* selama AF, antara lain *beta blocker*, *non-dihydropyridine calcium channel antagonist*, dan digitalis. Pemilihan jenis obat *rate control* serta cara pemberian (tunggal vs kombinasi) tergantung dari gejala klinis pasien, komorbid pasien, dan kemungkinan efek samping yang terjadi.⁵

Beta blocker bekerja dengan cara memblokir aktivitas saraf simpatis di *AV node*, sehingga terjadi perlambatan *ventricular rate*. *Non-dihydropyridine calcium channel antagonist* bekerja dengan cara memblokir kanal kalsium, sehingga meningkatkan durasi periode refrakter *AV node* dan memperlambat konduksi pada *AV node*. Digoxin bekerja dengan cara meningkatkan tonus saraf parasimpatis, sehingga menurunkan kecepatan konduksi pada *AV node*. Terapi farmakologis yang lebih dipilih sebagai monoterapi inisial pada pasien dengan AF adalah *beta blocker* dan *non-dihydropyridine calcium channel antagonist*. Digoxin dapat digunakan sebagai terapi *rate control* terutama pada fase akut, namun kurang dapat mengontrol *ventricular rate* pada pasien yang aktif. Digoxin harus diberikan secara berhati-hati pada pasien lanjut usia dan pasien dengan gangguan ginjal. Selain itu, amiodarone juga dapat

dipertimbangkan sebagai terapi *rate control* pada pasien yang intoleran/tidak berespon dengan agen farmakologis yang lain.⁶

Terapi Nonfarmakologis untuk *Rate Control* pada Pasien *Atrial Fibrillation*

Terapi nonfarmakologis pada pasien AF dapat digunakan untuk mengontrol kecepatan denyut ventrikel bila terjadi perburukan kondisi gagal jantung, pasien masih simtomatik dengan terapi farmakologis, kegagalan terapi menggunakan medikamentosa, atau adanya efek samping obat yang berat sehingga pasien tidak lagi dapat mengkonsumsi terapi medikamentosa. Terapi nonfarmakologis untuk *rate control* pada pasien AF melibatkan ablasi AV *node* yang disertai dengan insersi *pacemaker* permanen. Tindakan ini hanya diindikasikan bila benar-benar diperlukan, dan sebelumnya sebaiknya selalu dipertimbangkan untuk melakukan ablasi AF terlebih dahulu.^{1,6}

Ringkasan

Terapi *rate control* merupakan strategi yang penting dalam manajemen pasien AF. Penentu utama kecepatan denyut ventrikel pada pasien AF adalah faktor intrinsik dan ekstrinsik yang mempengaruhi konduksi AV. Selain itu, tonus simpatis dan parasimpatis juga mempengaruhi konduktivitas pada AV *node*. Terapi *rate control* terutama bekerja pada AV *node* yang bertujuan untuk mengurangi *ventricular rate* pada pasien AF, sehingga dapat mengurangi gejala klinis dan memperbaiki kualitas hidup pasien. Pemberian terapi *rate control* sebaiknya dilakukan dengan pemantauan ketat dan titrasi dosis obat sehingga dapat memperoleh *ventricular rate* yang diharapkan dengan efek samping yang seminimal mungkin. Terapi nonfarmakologis merupakan pilihan akhir pada pasien-pasien tertentu, dengan mempertimbangkan risiko tindakan dan keuntungan yang dapat diperoleh.

Daftar Pustaka

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016;388(10046):818-28.
2. Hormann P, Luik A, Schmitt C. [Atrial fibrillation: rate or rhythm control?]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2016;141(22):1611-6.
3. Camm AJ, Savelieva I, Lip GY, Guideline Development Group for the Ncgftmoaf. Rate control in the medical management of atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*. 2007;93(1):35-8.
4. Nikolaidou T, Channer KS. Rate control in permanent atrial fibrillation. *Bmj*. 2007;335(7629):1057-8.

5. Manolis AS. Rhythm or Rate Control Management of Atrial Fibrillation: An Overrated Dilemma. *Hellenic journal of cardiology : HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*. 2015;56(6):495-500.
6. Chao TF, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, dkk. Rate-control treatment and mortality in atrial fibrillation. *Circulation*. 2015;132(17):1604-12.

RHYTHM CONTROL FOR ATRIAL FIBRILLATION

Putra Antara

Divisi Elektrofisiologi dan Pacu Jantung
Departemen/KSM Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Atrial Fibrilasi (AF) adalah kelainan irama jantung yang paling sering ditemukan dalam praktek klinis sehari-hari. Kelainan irama ini dapat mempengaruhi kualitas hidup seseorang dan bahkan mengganggu fungsi anatomis dari jantung itu sendiri. Berbagai studi besar seperti *Framingham Heart Study* telah menemukan bahwa pasien dengan AF memiliki risiko kematian maupun kecacatan yang signifikan lebih tinggi dibandingkan populasi normal. Terdapat dua strategi utama dalam menangani keluhan akibat AF, yaitu strategi kendali laju atau kendali irama (*rate vs rhythm control*).

Terjadinya irama AF akan menimbulkan gejala akibat beberapa perubahan hemodinamik yang terjadi. Perubahan yang terjadi diantaranya adalah denyut nadi yang terlalu cepat atau terlalu lambat, kemungkinan terjadinya kardiomiopati yang terkait irama cepat berkepanjangan, nadi yang tidak teratur, hilangnya komponen sistolik atrium yang diperlukan untuk pengisian optimal ventrikel, aktivasi dari komponen vasokonstriktor neurohumoral, serta bertambahnya regurgitasi mitral.

Secara logika, kita cenderung berpikir bahwa kendali irama akan memberikan hasil yang lebih baik bagi pasien dalam keluhan yang ada. Hal ini terutama datang dari pemahaman kinerja jantung yang mengalami penurunan signifikan akibat hilangnya kontraktilitas atrium yang berkontribusi langsung terhadap *cardiac output*. Namun perdebatan antara kendali laju maupun kendali irama tetap berlangsung hingga sekarang akibat sulitnya mendapatkan bukti yang kuat pada populasi pasien AF dengan berbagai variasi dan kendalanya. Ada beberapa kesulitan untuk membuktikan bahwa irama sinus dapat memperbaiki gejala dan kualitas hidup. Masalah yang terbesar adalah kenyataan bahwa kendali irama cenderung memiliki efektifitas yang rendah akibat banyaknya pasien yang tetap mengalami AF. Masalah lain adalah banyaknya efek samping terkait strategi ini yang cenderung menggunakan obat-obatan yang bersifat proaritmia mau pun memiliki potensi efek samping signifikan sehingga memerlukan kontrol dan monitoring yang tidak sedikit.

Dari penelitian yang ada, manfaat terbesar dengan mengontrol irama AF menjadi sinus adalah terkait dengan peningkatan kapasitas olahraga serta kualitas hidup. Tidak dapat dipungkiri bahwa kondisi dengan irama sinus akan

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXIV 2018

memberikan perbaikan gejala bagi pasien yang memiliki keluhan dengan AF, sehingga kita dapat menganggap kurangnya bukti tentang manfaat kendali irama sebenarnya lebih banyak berkaitan dengan terbatasnya terapi yang tersedia saat ini untuk menjaga irama sinus secara permanen.

Terdapat beberapa kondisi spesifik dimana kontrol irama merupakan pilihan yang terbaik bagi pasien dengan AF:

1. Pasien dengan hemodinamik yang tidak stabil
Perburukan kondisi hemodinamik yang diperkirakan akibat irama AF dan respon ventrikel yang sangat cepat (>130 kali per menit) harus dipulihkan menjadi irama sinus kembali dalam waktu yang secepat mungkin. Untuk mencapai hal tersebut, disarankan untuk melakukan kardioversi secara elektrik dengan menggunakan alat *DC shock*.
2. Pasien yang gagal kontrol laju
Pasien dengan gejala yang menetap saat mengalami AF, seperti berdebar, sesak nafas, pusing, nyeri dada, atau nyaris pingsan walau dengan kontrol laju yang memadai. Pada kondisi tersebut, maka dapat dipertimbangkan juga alternatif lain selain kontrol irama berupa ablasi *AV node* disertai pemasangan alat pacu jantung, atau tindakan ablasi untuk AF.
3. Pasien berusia lebih muda
Pasien dengan usia dibawah 65 tahun atau mereka yang memerlukan fungsi jantung yang paling optimal dalam aktivitasnya akan cenderung lebih bergejala bila menderita AF. Penggunaan obat-obatan anti aritmia pada kelompok ini harus dibicarakan dengan baik terkait dengan risiko mau pun efek samping dari obat yang digunakan.
4. Pasien di awal perjalanan alami penyakitnya
Terdapat bukti bahwa pada awal dari perjalanan penyakit atau episode pertama AF, maka kontrol irama akan dapat dicapai dengan lebih mudah. Oleh karena itu, kontrol irama sebaiknya dilakukan sedini mungkin untuk memperbesar kemungkinan mempertahankan irama sinus di masa depan.

Kontrol irama dapat dilakukan dengan dua modalitas yang berbeda, yaitu dengan menggunakan kardioversi secara elektrik/*DC cardioversion* atau secara farmakologis. Bagi pasien dengan gangguan hemodinamis yang signifikan, maka harus segera dilakukan pemulihan irama sinus dengan kardioversi elektrik. Sedangkan untuk pasien yang stabil secara hemodinamik dapat mencoba kardioversi secara farmakologis dengan menggunakan obat-obatan antiaritmia seperti propafenone atau amiodarone.

Daftar Pustaka

1. Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, Greene HL, Hogan DB, Kellen JC, et al. Functional Status in Rate- Versus Rhythm-Control Strategies for Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(10):1891-9.
2. Singh SN. The effects of maintenance of sinus rhythm on quality of life and exercise treadmill capacity in patients with persistent atrial fibrillation. A veterans affairs cooperative study. *Heart Rhythm*. 2005;2(9):1034.
3. Ionescu-Iltu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, et al. Comparative Effectiveness of Rhythm Control vs Rate Control Drug Treatment Effect on Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(13).
4. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Circulation*. 2014;130(23):2071-104.
5. Dewland TA, Marcus GM. Rate vs Rhythm Control in Atrial Fibrillation. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(13).
6. Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, et al. Optimal Treatment Strategy for Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation Journal*. 2009;73(2):242-8.

ISBN 978-602-294-316-7



9 786022 943167