



Volume 2 | Nomor 1 | September 2016

ISSN 2443-1745



Halaman 1 - 65

Jurnal Radiologi Indonesia

INDONESIAN JOURNAL OF RADIOLOGY

Jurnal Radiologi Indonesia

INDONESIAN JOURNAL OF RADIOLOGY

Diterbitkan oleh:

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS RADIOLOGI INDONESIA (PDSRI)

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat (Advisor) :

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia
Ketua Kolegium Radiologi Indonesia

Ketua Penyunting (Chief Editor) :

Prof. dr. Arif Faisal, Sp.Rad(K) DHSM

Dewan Penyunting (Associate Editors) :

Dr. dr. Lina Choridah, Sp.Rad(K)
Dr. dr. Anggraini Dwi S, Sp.Rad(K)
Dr. dr. Yuyun Yueniwati, Sp.Rad(K)
Dr. dr. Elysanti Dwi Martadiani, Sp.Rad
Dr. dr. Hermina Sukmaningtyas, M.Kes, Sp.Rad
dr. Yana Supriatna, Ph.D, Sp.Rad

Mitra Bebestari (Peer Review) :

Prof. Dr. dr. Rista D. Soetikno, Sp.Rad(K), M.Kes
Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K)
Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad(K)
Prof. Shoichi D Takekawa – Fukushima
Dr. dr. Prijo Sidipratomo, Sp.Rad(K)
Dr. dr. Aziza G. Icksan, Sp.Rad(K)
Brigjen TNI dr. Terawan Agus Putranto, Sp.Rad(K)
dr. Bambang Budyatmoko, Sp.Rad(K)
dr. Sri Andreani Utomo, Sp.Rad(K)
dr.Kardinah, Sp.Rad(K)

Bendahara (Finance) :

dr. Vonny N. Tubagus, Sp.Rad(K)

Sirkulasi dan Distribusi (Circulation and Distribution) :

dr. Amri Wicaksono Pribadi
dr. Nurhuda Hendra Setyawan
dr. Noor Hadi
Satria Destyawan, ST
Aziz Ardi Nugraha, ST

Rekening Jurnal Radiologi Indonesia

Bank Mandiri Cab. RSCM

a.n. Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia No. 1220005641173

Alamat Redaksi

Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia
d/a Bagian Radiologi FK UGM / RSUP Dr. Sardjito
Jl. Kesehatan No.1., Sekip, Yogyakarta 55281.
Telp/Fax: 0274-631037
email : jurnalradiologiindonesia@gmail.com

Jurnal Radiologi Indonesia diterbitkan 3 kali dalam setahun (Mei, September, Januari) oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia (PDSRI).

Jurnal Radiologi Indonesia memuat karangan asli yang berhubungan dengan Radiologi dan Imejing, dalam bentuk hasil penelitian, tinjauan pustaka, gagasan, opini, resensi serta bentuk bentuk karangan dalam aspek keilmuan dan penelitian.

Karangan yang dimuat menjadi tanggung jawab pengarang dan tidak perlu mencerminkan pendapat Penasehat, Penyunting, maupun Mitra Bebestari.

Jurnal Radiologi Indonesia

INDONESIAN JOURNAL OF RADIOLOGY

Diterbitkan oleh:

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS RADIOLOGI INDONESIA (IDRSRI)

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat (Advisor) :

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia
Ketua Kolegium Radiologi Indonesia

Ketua Penyunting (Chief Editor) :
Prof. dr. Anif Faisal, Sp.Rad(K) DMSM

Dewan Penyunting (Associate Editors) :

Dr. dr. Lina Chandah, Sp.Rad(K)
Dr. dr. Anggraini Dwi S, Sp.Rad(K)
Dr. dr. Yuyun Yuenwati, Sp.Rad(K)
Dr. dr. Fityanti Dwi Martadiani, Sp.Rad
Dr. dr. Hermina Sukmaningtyas, M. Kes, Sp.Rad
dr. Yana Supriatna, Ph.D, Sp.Rad

Mitra Bebestari (Peer Review) :

Prof. Dr. dr. Riza D. Soetomo, Sp.Rad(K), M.Kes
Prof. Dr. dr. Bachtiar Murtala, Sp.Rad(K)
Prof. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.Rad(K)
Prof. Shoichi D. Takakawa – Fukushima
Dr. dr. Prijo Sidipratomo, Sp.Rad(K)
Dr. dr. Azca G. Ickan, Sp.Rad(K)
Brigjen TNI dr. Terawan Agus Putranto, Sp.Rad(K)
dr. Bambang Budyanmoko, Sp.Rad(K)
dr. Sri Andriani Utama, Sp.Rad(K)
dr. Kardinalch, Sp.Rad(K)

Bendahara (Finance) :

dr. Vonny N. Tutugus, Sp.Rad(K)

Sirkulasi dan Distribusi (Circulation and Distribution) :

dr. Anni Wicaksono Pribadi
dr. Nurhuda Hendra Setyawan
dr. Nur Hadi
Satria Destyawan, ST
Aziz Aedi Nugraha, ST

Rekening Jurnal Radiologi Indonesia

Bank Mandiri Cab. RSCM

a.n. Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia No. 1220305641173

Alamat Redaksi

Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia
d/a Bagian Radiologi FK UGM / RSUP Dr. Sardjito
Jl. Kesehatan No.1., Sekeloa, Yogyakarta 55281.
Telp/Fax: 0274 631087
email : jurnalradiologiindonesia@gmail.com

Jurnal Radiologi Indonesia diterbitkan 3 kali dalam setahun (Mei, September, Januari) oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia (IDRSRI).

Jurnal Radiologi Indonesia memuat karangan asli yang berhubungan dengan Radiologi dan Imaging, dalam bentuk hasil penelitian, tinjauan pustaka, gagasan, opini, wawancara bentuk-bentuk karangan dalam aspek keilmuan dan penelitian.

Karangan yang dimuat menjadi tanggung jawab pengarang dan tidak perlu mencantumkan pendapat Penasehat, Penyunting maupun Mitra Bebestari.

KORELASI INDEKS MASSA TUBUH DENGAN VELOSITAS VENA FEMORALIS

Huda El Adha¹, Sudarmanta², Yana Supriatna²

¹RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro, Klaten, Jawa Tengah

² Staf Pengajar Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Correlation Between Body Mass Index And Femoral Vein Velocity

ABSTRACT

Background: Overweight and accumulation of abdominal fat is highly correlated with decreased of femoral vein velocity that contribute to increased risk of vein thromboembolism.

Objectives: The aim of this study was to correlate body mass index (BMI) with femoral vein velocity.

Material and Method: This study is a correlation analytic study with cross-sectional design in subject with BMI $\geq 18,5$ kg/m². BMI, waist hip ratio (WHR) and femoral vein velocity were assessed.

Results: There were 40 subjects in this study, comprised of 25 (62,5%) men and 15 (37,5%) women, 23 to 49 year old. Spearman correlation revealed a significant inverse correlation between BMI and femoral vein velocity ($r = -0,896$, $p = <0,001$), between WHR and femoral vein velocity ($r = -0,701$, $p = <0,001$), and also revealed a significant positive correlation between BMI and WHR ($r = 0,845$, $p = <0,001$).

Conclusion: BMI had a significant inverse correlation with femoral vein velocity, these findings are supported by the significant positive correlation between BMI and WHR, potentially leading to elevated risk for venous thromboembolism.

Keywords: BMI, WHR, femoral vein velocity

ABSTRAK

Latar Belakang: *Overweight* dan penumpukan lemak di abdomen berkorelasi kuat dengan penurunan velositas vena femoralis yang mempunyai kontribusi meningkatkan faktor resiko tromboemboli vena.

Tujuan: Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui korelasi IMT dengan velositas vena femoralis.

Bahan dan Cara: Penelitian ini merupakan analitik korelasi dengan rancangan *cross-sectional* pada subjek dengan IMT $\geq 18,5$ kg/m². IMT, WHR dan velositas vena femoralis diukur, kemudian data yang diperoleh dianalisis.

Hasil: Subjek penelitian terdiri dari 40 orang: 25 (62,5%) pria dan 15 (37,5%) wanita dengan rentang usia 23–49 tahun. Uji Spearman menunjukkan korelasi negatif yang kuat antara IMT dengan velositas vena femoralis ($r = -0,896$, $p = <0,001$) dan WHR dengan velositas vena femoralis ($r = -0,701$, $p = <0,001$), serta korelasi positif antara IMT dengan WHR ($r = 0,845$, $p = <0,001$).

Kesimpulan: IMT mempunyai korelasi negatif yang kuat dengan velositas vena femoralis, temuan tersebut juga didukung oleh

korelasi positif yang kuat antara IMT dengan WHR, sehingga berpotensi meningkatkan resiko terjadinya tromboemboli vena.

Kata kunci: IMT, WHR, velositas vena femoralis

PENDAHULUAN

Indeks Massa Tubuh (IMT) atau *Body Mass Index* (BMI) merupakan indeks sederhana yang berguna untuk menentukan status berat badan seseorang, apabila status berat badan $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ maka orang tersebut mengalami overweight atau obesitas.¹ Tahun 2008 lebih dari 200 juta pria dan hampir 300 juta wanita di seluruh dunia menderita obesitas.² Prevalensi di Indonesia adalah sebesar 19,1%. Secara nasional prevalensi obesitas pada laki-laki lebih rendah dibandingkan dengan perempuan, masing-masing sebesar 13,9% dan 23,8%.³ *Overweight* dan obesitas merupakan faktor resiko untuk timbulnya sindroma metabolik dan memicu munculnya beberapa faktor resiko penyakit kardiovaskuler, antara lain penyakit jantung koroner, penyakit arteri perifer, stroke, dan tromboemboli vena.^{4,5} Penelitian lain mengungkapkan bahwa obesitas secara konsisten berperan sebagai faktor resiko independen terjadinya tromboemboli vena.^{6,7}

Penyebab tromboemboli vena sudah dikemukakan oleh Virchow pada abad kesembilan belas yang terkenal dengan Triad Virchow yaitu: koagulasi darah, stagnasi dan kerusakan pembuluh darah.^{8,9} Penderita *overweight* dan obesitas dapat mengalami trombosis melalui mekanisme peningkatan koagulasi, menurunkan fibrinolisis dan meningkatkan konsentrasi plasma dari faktor pembekuan yang menyebabkan inflamasi, stress oksidatif, dan disfungsi dari endotel. Selain hal di atas penumpukan lemak di perut dapat meningkatkan tekanan intra abdomen dan menurunkan velositas darah di vena femoralis.^{5,10,11}

USG Doppler dapat melakukan pemeriksaan terhadap aliran vena ekstremitas inferior.¹⁰ Temuan USG Doppler berupa menurunnya aliran vena femoralis pada penderita obesitas dapat meningkatkan resiko terjadinya tromboemboli vena dan insufisiensi kronis vena.^{10,12} Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi IMT dengan velositas vena femoralis.

BAHAN DAN CARA

Jenis penelitian ini adalah analitik korelasi dengan rancangan *cross-sectional*. Subjek penelitian terdiri dari kelompok IMT $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ dengan mengukur berat badan dan tinggi badan untuk dinilai IMT, lingkaran pinggang dan lingkaran panggul untuk dinilai rasio pinggang-panggul (WHR). Klasifikasi IMT untuk orang asia menurut WHO dapat dilihat pada Tabel 1. Subjek kemudian diukur velositas vena femoralis menggunakan USG Doppler. Hasil penelitian kemudian dianalisa secara statistik sehingga diketahui apakah ada korelasi kenaikan IMT dengan penurunan velositas vena femoralis.

Tabel 1. Klasifikasi IMT menurut WHO¹

Klasifikasi	IMT(kg/m ²)	Resiko Menderita Penyakit
Underweight	< 18,5	Rendah (tetapi resiko masalah klinis yang lain meningkat)
Normal range	18,5 – 22,9	Rata-rata
Overweight	≥ 23	
At risk	23,0 – 24,9	Meningkat
Obese class I	25,0 – 29,9	Sedang
Obese class II	$\geq 30,0$	Berat

Subjek diambil dari sukarelawan di dalam lingkungan Rumah Sakit RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, baik laki-laki maupun perempuan dengan rentang usia 20 sampai 50 tahun yang setuju untuk dijadikan sampel atau responden penelitian dengan menandatangani lembar *informed consent*. Subjek tidak sedang hamil maupun menstruasi, tidak mempunyai riwayat penyakit kardiovaskuler, penyakit arteri/vena perifer, penyakit serebrovaskuler, sindroma metabolik, diabetes, PPOK, pembedahan organ, terapi hormon, skleroterapi, trauma kaki/bengkak, dan limfedema pada anamnesis. Pada pemeriksaan USG tidak ditemukan kelainan pada katup vena atau adanya obstruksi pada vena femoralis, poplitea, tibialis anterior dan posterior, serta gangguan jantung kanan.

Pemeriksaan USG dilakukan oleh satu orang dokter spesialis radiologi yang sudah mempunyai keahlian dalam bidang pemeriksaan dan intepretasi ultrasonografi vaskuler lebih dari 5 tahun. Subjek diharuskan beristirahat dengan berbaring selama 10 menit sebelum dilakukan pemeriksaan. Pemeriksaan dilaksanakan pada posisi supine dengan elevasi tubuh bagian atas sebesar 10°. Sebelum dilakukan pengukuran dilakukan pemeriksaan dengan USG Doppler adanya kelainan katup dan obstruksi vena

femoralis, poplitea, tibialis anterior dan posterior bilateral, serta adanya gangguan pada jantung kanan. Pemeriksaan menggunakan ultrasonografi resolusi tinggi merk GE Logic P3 dengan transduser konveks frekuensi 8 MHz, dipilih pemeriksaan pada menu untuk *vasculer lower extremity vein* (LEV). Pemeriksaan Doppler yang dilakukan adalah mengukur velositas pada *peak systolic velocity* (PSV) pada vena femoralis kanan dan kiri dengan sudut koreksi sebesar 60°. Vena femoralis yang diperiksa kurang lebih sejauh 2 cm sebelah kaudal dari percabangan dengan vena saphena magna. Subjek pada saat pengukuran menahan nafasnya, yaitu sesaat setelah ekspirasi selama 7 detik.

Analisis data univariat dilakukan pada data yang berskala numerik, seperti IMT, velositas vena femoralis, umur, lingkaran pinggang, lingkaran panggul, dan rasio pinggang-panggul, secara deskriptif dalam bentuk rerata dan simpang baku atau median dan nilai minimum-maksimum. Analisis korelasi non katagotik dilakukan pada variabel Indeks Massa Tubuh (IMT), Rasio Pinggang-Panggul (WHR) dan velositas vena femoralis.

Penelitian ini dilaksanakan dengan persetujuan Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta sesuai dengan batasan waktu yang telah direncanakan.

Tabel 2. Karakteristik data dasar

Variabel	Keterangan
Jenis Kelamin	
Laki-laki (orang)	25 orang (62,5 %)
Perempuan (orang)	15 orang (37,5 %)
Umur (tahun)	23 – 49 (rerata = 33,65 ; SB = 4,93)
Berat Badan (kg)	48 – 99 (rerata = 68,3 ; SB = 13,47)
Tinggi Badan (cm)	150 – 178 (rerata = 163,47 ; SB = 6,06)
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)	18,59 – 31,64 (rerata = 25,49 ; SB = 4,35)
Lingkar Pinggang / WC (cm)	70 – 116 (rerata = 91,3 ; SB = 13,06)
Lingkar Panggul / HC (cm)	89 – 115 (rerata = 100,47 ; SB = 6,69)
Rasio Pinggang-Panggul /WHR	0,73 – 1,01 (rerata = 0,90 ; SB = 0,89)
Velositas Vena Femoralis Kanan (cm/s)	6,85 – 15,90 (rerata = 10,39 ; SB = 2,71)
Velositas Vena Femoralis Kiri (cm/s)	7,16 – 15,72 (rerata = 10,59 ; SB = 2,59)
Velositas Vena Femoralis rata –rata (cm/s)	7,01 – 15,75 (rerata = 10,49 ; SB = 2,64)
Klasifikasi Indeks Massa Tubuh	
Normal	11 orang (27,5 %)
At Risk	10 orang (25 %)
Obese class I	10 orang (25 %)
Obese class II	9 orang (22,5 %)
Keterangan: SB = Simpangan baku	

HASIL

Penelitian dilakukan pada bulan Maret 2015 di Departemen Radiologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Subjek penelitian terdiri dari 40 orang, yang terdiri dari 25 (62,5%) pria dan 15 (37,5%) wanita dengan kisaran usia 23 tahun sampai dengan 49 tahun.

Hasil dari pengukuran IMT dapat diketahui jumlah sampel masing-masing klasifikasi, sampel normal sebesar 11 (27,5%) subjek, *at risk* sebesar 10 (25%) subjek, *obese class I* sebesar 10 (25%) subjek dan *obese class II* sebesar 9 (22,5%) subjek. Indeks Massa Tubuh (IMT) mempunyai kisaran 18,59 sampai dengan 31,64 dengan rerata sebesar 25,49. Pengukuran Rasio Pinggang-Panggul (WHR) mempunyai kisaran 0,73

sampai dengan 1,01 (rerata 0,90). Pengukuran velositas vena femoralis didapatkan hasil rata-rata vena femoralis kanan dan kiri sebesar 7,01 cm/s sampai dengan 15,57 cm/s (rerata = 10,49). Karakteristik data dasar tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

Uji korelasi Spearman digunakan pada penelitian ini karena mempunyai distribusi data yang tidak normal. Indeks Massa Tubuh mempunyai korelasi negatif terhadap velositas vena femoralis dengan kekuatan korelasi (r) sebesar -0,896 dan nilai $p = <0,001$. WHR menunjukkan hasil yang sama dengan IMT mempunyai korelasi negatif terhadap velositas vena femoralis dengan kekuatan korelasi (r) sebesar -0,701 dan nilai $p = <0,001$. Korelasi positif didapatkan pada IMT dengan WHR dengan kekuatan korelasi (r) sebesar 0,845 dan nilai $p = <0,001$. Hasil korelasi dapat dilihat pada Tabel 3,4 dan 5.

Tabel 3. Korelasi IMT dengan velositas vena femoralis

Variabel		Velositas Vena Femoralis
IMT	R	-0,896
	P	<0,001
	N	40

Tabel 4. Korelasi IMT dengan WHR

Variabel		IMT
WHR	R	0,845
	P	<0,001
	N	40

Tabel 5. Korelasi WHR dengan velositas vena femoralis

Variabel		Velositas Vena Femoralis
WHR	R	-0,701
	P	<0,001
	N	40

PEMBAHASAN

Hasil yang didapatkan pada IMT dengan velositas vena femoralis mempunyai korelasi negatif yang sangat

kuat ($r = -0,896$; $p = <0,001$), semakin naik Indeks Massa Tubuh (IMT) seseorang maka akan semakin menurun velositas vena femoralis. Hasil tersebut menjadikan hipotesis pada penelitian ini diterima, hal ini menunjukkan bahwa semakin meningkatnya status berat badan seseorang maka semakin tinggi resiko terjadinya tromboemboli vena. Pernyataan tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ageno *et al.*, dan Freeman *et al.*, yang mengungkapkan bahwa obesitas secara konsisten berperan sebagai faktor resiko independen terjadinya tromboemboli vena.^{6,7} Kejadian tromboemboli vena pada penderita obesitas tersebut dipercaya akibat penurunan velositas vena femoralis akibat dari penumpukan lemak terutama di abdomen yang dapat meningkatkan tekanan intra-abdomen.^{10,11} Velositas vena femoralis akibat hambatan mekanis menimbulkan peningkatan tekanan vena dan mediator inflamasi seperti sitokinase dan adipokinase yang pada akhirnya akan terjadi kerusakan endotel.¹³

Indeks Massa Tubuh (IMT) dikatakan tidak mempunyai kemampuan untuk menggambarkan distribusi lemak pada tubuh, oleh karena ini dianggap penting pengukuran lingkaran perut dan lingkaran pinggang sehingga dapat menggambarkan penumpukan lemak terutama di perut atau yang lebih dikenal dengan obesitas sentral.² Penelitian ini menunjukkan bahwa IMT mempunyai korelasi positif yang sangat kuat dengan WHR ($r = 0,845$; $p = <0,001$), sehingga semakin naik status berat badan seseorang semakin naik pula Rasio Pinggang-Panggul seseorang. Hasil tersebut didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Chan *et al.*, bahwa WHR dan IMT mempunyai korelasi positif yang kuat terhadap timbunan lemak di kompartemen abdomen.¹⁴

Rasio Pinggang-Panggul (WHR) mempunyai korelasi negatif yang kuat terhadap velositas vena femoralis ($r = -0,701$; $p = <0,001$), sehingga semakin tinggi penumpukan lemak abdomen seseorang maka akan semakin menurun velositas vena femoralis. Hasil yang sama ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh Willenberg *et al.*, dimana WHR mempunyai korelasi negatif yang kuat terhadap velositas vena femoralis.¹⁰ WHR dan IMT berkorelasi positif terhadap peningkatan fibrinogen dan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) sehingga menghambat terjadinya fibrinolisis, selain itu juga berkorelasi positif terhadap faktor VII dan VIIIc di mana terjadinya peningkatan faktor tersebut berkorelasi kuat terhadap kejadian tromboemboli vena.⁵

KESIMPULAN

IMT mempunyai korelasi negatif yang sangat kuat terhadap velositas vena femoralis, hal ini didukung dengan korelasi positif yang sangat kuat antara IMT dengan WHR. WHR mempunyai dampak yang sama dengan IMT yaitu berkorelasi negatif yang kuat terhadap velositas vena femoralis sehingga dapat disimpulkan bahwa seseorang dengan status berat badan yang meningkat maka penumpukan lemak di abdomen juga akan semakin meningkat yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan intra abdomen sehingga menurunkan velositas vena femoralis yang berisiko untuk terjadinya tromboemboli vena.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO, IASO, IOTF. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Health Communications Australia: Melbourne. 2000; ISBN 0-9577082-1-1.
2. WHO. Obesity and Overweight. 2014. Available from : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [Diakses 8 Oktober 2014].
3. Riskerdas. Riset Dasar Kesehatan. 2007. Available from : http://www.litbang.depkes.go.id/sites/download/rkd2013/Laporan_Riskerdas2013.PDF [Diakses 8 Oktober 2014].
4. Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33: 223-33.
5. Farinelli MAA. Obesity and Venous Thrombosis: A Review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2011; volume 37 number 8 : 904-7.
6. Ageno W , Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism A Meta-Analysis. *Circulation.* 2008; 117: 93-102.
7. Freeman AL, Pendleton RC, Rondina MT. Prevention of Venous Thromboembolism in Obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010; 8(12) : 1711-21.
8. Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, Esmon CT, Ershler WB, Tracy RP. Venous Thrombosis in The Elderly: More Questions than Answers. *Blood.* 2007;110: 3097-101.
9. Kyrle PA, Eichinger S. Is Virchow's Triad Complete ?. *Blood.* 2009; 114: 1138-9.
10. Willenberg T, Schumacher A, Vesti BA, Jacomella V, Thalhammer C, Diehm N, et al. Impact of Obesity on Venous Hemodynamics of The Lower Limbs. *J Vasc Surg.* 2010; 52: 664-8.
11. Willenberg T, Clemens R, Haegeli LM, Vesti BA, Baumgartner I, Husmann M. The Influence of Abdominal Pressure on Lower Extremity Venous Pressure and Hemodynamics : A Human In-vivo Model Stimulating the Effect of Abdominal Obesity. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011; 41 : 849-55.
12. Vlajinac HD, Marinkovic JM, Maksimovic MZ, Matic PA, Radak DJ. Body Mass Index and Primary Chronic Venous Disease A Cross Sectional Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2013; 45 : 293-8.
13. Allison MA, Cushman M, Callas PW, Denenberg JO, Jensky NE, Criqui MH. Adipokines are Associated with Lower Extremity Venous Disease: the San Diego Population Study. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(9): 1912-8.
14. Chan DC, Watts GF, Barrett PHR, Burke V. Waist Circumference, Waist to Hip Ratio and Body Mass Index as Predictors of Adipose Tissue Compartments in Men. *QJ Med.* 2003; 96: 441-7.

AKURASI DIAGNOSTIK CT-SCAN TORAKS DALAM MENILAI MALIGNITAS EFUSI PLEURA PADA TUMOR EKSTRA-PARU

Christofer Muliadi Siagian¹, Yana Supriatna², Sri Retna Dwidanarti²

¹Bagian Pusat Pengembangan Iptek dan Kesehatan Olahraga, Kementerian Pemuda dan Olahraga Indonesia

²Staf Pengajar Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Diagnostic Accuracy of Chest CT in Assessing Pleural Effusion Malignity in Extrapulmonary Tumor

ABSTRACT

Background: Malignant pleural effusion is one of the complications commonly found in patients with malignancy which can be a far dissemination of advanced malignancy or an early manifestation of underlying extrapulmonary malignancy. The use of high-resolution chest CT can accurately describe pathological features found by assessing the characteristics of pleural effusions, thus a proper management for malignant pleural effusion can be done to improve the patients' quality of life.

Objectives: This study aims to determine the diagnostic value of chest CT interpretation compared with pleural fluid cytology as the gold standard in assessing pleural effusion malignity of extrapulmonary tumors.

Material and Method: This research uses analytical observational design to test the diagnostic agreement by comparing chest CT-scan interpretation and malignant characteristics of pleural effusion to pleural fluid cytology results. Sampling was conducted retrospectively in the Department of Radiology RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. The subject of this research is the chest CT images stored on a workstation computer and were interpreted by radiologist.

Results: There is a good agreement with high accuracy between radiology interpretation and the results of pleural fluid cytology with an accuracy of 83.3%, sensitivity 75%, specificity 91.7% of 24 malignant pleural effusion samples and 24 benign pleural effusion samples used in this study. Of the five malignant pleural effusion characteristic components assessed: sensitivity of effusion density ≥ 8.5 HU is 91.7%, specificity 91.7%, accuracy 91.7% and sensitivity of parietal pleural thickening is 75%, specificity 83.3%, accuracy of 79.2%. Characteristics pleural nodules, rind in the pleura and mediastinal pleural involvement have low sensitivity, sufficient accuracy, and high specificity with following result: characteristics pleural nodules (sensitivity 41.7%, specificity 91.7%, accuracy 66.7%), rind in the pleura (sensitivity 54.2%, specificity 75%, accuracy 64.6%), and mediastinal pleural involvement (sensitivity 45.8%, specificity 95.8%, accuracy 70.8%).

Conclusion: There is a good diagnosis agreement with high accuracy of malignant pleural effusion of extrapulmonary tumors by chest CT compared with the results of pleural fluid cytology. Agreement with high accuracy, sensitivity, and specificity is on the effusion density $\geq 8,5$ HU and parietal pleural thickening, while agreement of characteristics pleural nodules, rind in the pleura and mediastinal pleural involvement have low sensitivity, sufficient accuracy, but high specificity.

Keywords: chest CT, malignant pleural effusion, extrapulmonary tumors, effusion characteristics

ABSTRAK

Latar Belakang: Efusi pleura maligna merupakan salah satu komplikasi yang biasa ditemukan pada penderita keganasan di mana dapat berupa penyebaran dari keganasan yang *far advanced* atau merupakan manifestasi awal dari keganasan ekstra-paru yang mendasarinya. Penggunaan CT-*scan* toraks resolusi tinggi dapat secara akurat menggambarkan keadaan patologik yang ditemukan dengan menilai karakteristik efusi pleura sehingga penatalaksanaan efusi pleura maligna yang baik dapat meningkatkan kualitas hidup penderita.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai diagnostik antara interpretasi CT-*scan* toraks dibandingkan dengan sitologi cairan pleura sebagai standar baku emas dalam menilai malignitas efusi pleura pada tumor ekstra-paru.

Bahan dan Cara: Metode penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik untuk uji kesesuaian diagnostik dengan membandingkan interpretasi CT-*scan* toraks dan menilai karakteristik malignitas efusi pleura terhadap hasil sitologi cairan pleura. Pengambilan sampel secara retrospektif yang dilakukan di Instalasi Radiologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Subyek penelitian ini adalah citra CT-*scan* toraks yang tersimpan pada computer *workstation* dan diinterpretasi oleh dokter spesialis radiologi.

Hasil: Terdapat kesesuaian yang baik dengan akurasi tinggi antara interpretasi radiologi terhadap hasil sitologi cairan pleura dengan akurasi 83.3%, sensitivitas 75%, spesifisitas 91.7% dari 24 sampel efusi pleura maligna dan 24 sampel efusi pleura benigna yang digunakan. Dari 5 komponen karakteristik malignitas efusi pleura yang dinilai didapatkan: sensitivitas densitas efusi $\geq 8,5$ HU sensitivitas 91.7%, spesifisitas 91.7%, akurasi 91.7% dan penebalan pleura parietal sensitivitas 75%, spesifisitas 83.3%, akurasi 79.2%. Karakteristik nodul pleura, *rind* pada pleura dan keterlibatan pleura mediastinal memiliki sensitivitas rendah, akurasi cukup dengan spesifitas yang tinggi. Karakteristik nodul pleura (sensitivitas 41.7%, spesifisitas 91.7%, akurasi 66.7%), *rind* pada pleura (sensitivitas 54.2%, spesifisitas 75%, akurasi 64.6%), dan keterlibatan pleura mediastinal (sensitivitas 45.8%, spesifisitas 95.8%, akurasi 70.8%).

Kesimpulan: Terdapat kesesuaian diagnosis yang baik dengan akurasi tinggi terhadap efusi pleura maligna pada tumor ekstra-paru berdasarkan CT-*scan* toraks dibandingkan dengan hasil pemeriksaan PA berupa sitologi cairan pleura. Kesesuaian dengan akurasi, sensitivitas, dan spesifisitas tinggi pada karakteristik densitas efusi $\geq 8,5$ HU dan penebalan pleura parietal, serta kesesuaian pada karakteristik nodul pleura, *rind* pada pleura dan keterlibatan pleura mediastinal dengan sensitivitas rendah, akurasi cukup tetapi sensitifitas tinggi.

Kata kunci: CT-*scan* toraks, efusi pleura maligna, tumor ekstra-paru, karakteristik efusi

PENDAHULUAN

Efusi pleura adalah suatu keadaan di mana terjadi penumpukan cairan melebihi normal di dalam rongga pleura diantara pleura parietalis dan visceralis dapat berupa transudat atau cairan eksudat.¹ Efusi pleura maligna pada seorang penderita dapat berupa penyebaran dari keganasan yang *far advanced* atau merupakan manifestasi awal dari keganasan intra- atau ekstra-toraks yang mendasarinya.² Efusi pleura maligna merupakan masalah kesehatan yang kompleks bagi para klinisi. Diagnosis etiologi merupakan permasalahan utama dan sulit untuk ditentukan mengingat banyaknya kemungkinan etiologi tumor primer dari efusi pleura maligna tersebut. Median survival yang pendek, tingkat kekambuhan efusi pleura maligna yang tinggi dan sangat cepat terjadi merupakan masalah-masalah lain yang semakin mempersulit manajemen efusi pleura maligna.^{1,2}

Sitologi cairan pleura merupakan baku emas yang sampai saat ini digunakan untuk dapat menentukan apakah efusi pleura bersifat maligna atau benigna. CT-*scan* dengan resolusi yang tinggi dapat secara akurat menggambarkan perbedaan karakteristik suatu efusi pleura benigna atau maligna.^{3,4} Pada penelitian ini karakteristik CT-*scan* pada tumor ekstra-paru yang disertai dengan efusi pleura dapat membedakan antara efusi pleura yang merupakan bagian dari metastasis tumor ekstra-paru dengan efusi pleura yang tidak berhubungan dengan tumor ekstra-paru tersebut.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan penelitian observasional rancang bangun uji kesesuaian atau uji diagnostik dengan membandingkan interpretasi CT-*scan* toraks dalam menilai malignitas efusi pleura dengan hasil sitologi cairan pleura sebagai standar baku emas dengan menggunakan variabel keluaran kategorik nominal dan ordinal berpasangan. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan Januari sampai dengan Mei 2016. Kriteria inklusi adalah citra CT-*scan* pasien tumor ekstra-paru dengan efusi pleura yang tersimpan pada computer *workstation* Instalasi Radiologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan Januari 2013 – Januari

2016 dan telah dilakukan pemeriksaan sitologi cairan pleura. Kriteria eksklusi adalah efusi pleura pada tumor ekstra-paru dengan volume cairan pleura < 60 cc. Jumlah sampel minimal adalah 48.

Pengambilan sampel penelitian dilakukan dengan cara *consecutive non-random sampling*. Interpretasi citra CT-scan toraks sampel penelitian dilakukan oleh seorang dokter spesialis radiologi yang bertugas di Instalasi Radiologi RSUP Dr. Sardjito, ditulis dalam format *checklist* yang telah disediakan sesuai dengan gambaran yang mungkin ditemukan. Check list hasil interpretasi citra CT-scan toraks dikumpulkan menjadi satu dan kemudian dibandingkan dengan hasil sitologi cairan pleura yang telah ditelusuri sebelumnya. Efusi pleura maligna berdasarkan CT-scan adalah akumulasi cairan di dalam rongga pleura dengan karakteristik berupa densitas efusi berupa eksudat (atenuasi $\geq 8,5$ HU), penebalan pleura parietal ≥ 1 cm, nodul pleura, *rind* pada pleura dan keterlibatan pleura mediastinal. Dilakukan entri data hasil pengukuran untuk selanjutnya dilakukan analisis dengan bantuan komputer.

Citra CT-scan toraks di interpretasi oleh seorang dokter spesialis radiologi yang telah diuji *kappa* sebelumnya untuk menilai kesesuaian diagnosis dengan menghitung nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif (PPV), nilai prediksi negatif (NPV) dan akurasi diagnostik efusi pleura maligna pada tumor ekstra-paru dengan pemeriksaan patologi anatomi berupa sitologi cairan pleura sebagai baku emasnya.

Penelitian ini dilaksanakan dengan persetujuan Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta sesuai dengan batasan waktu yang telah direncanakan serta mendapat ijin dari bagian Diklit RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengambilan data dilakukan pada bulan April hingga Mei 2016 di Instalasi Radiologi RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan mengambil data hasil CT-scan toraks dengan efusi pleura pada tumor ekstra-paru di *workstation* CT-scan selama bulan Januari 2013 – Januari 2016. Sampel yang diambil berjumlah 48 terdiri dari 31 pasien laki-laki dan 17 pasien perempuan. Usia pasien termuda adalah 2 tahun, laki-laki dengan asal tumor primer berupa massa mediastinum dan hasil sitologi cairan pleura benigna. Pasien tertua didapatkan berusia 77 tahun, laki-laki dengan asal tumor primer berupa

massa mediastinum dan hasil sitologi cairan pleura maligna. Rerata usia sampel pada dekade ke-lima dengan median 50 tahun. Letak efusi pleura diperoleh 21 (43,8%) sampel berupa efusi pleura kanan, 12 (25%) sampel berupa efusi pleura kiri dan 15 (31,2%) sampel berupa efusi pleura bilateral. Tumor yang berasal dari mediastinum adalah tumor yang terbanyak dengan jumlah 23 (47,9%) sampel. Karakteristik data dasar tersebut dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik data dasar sampel penelitian

Karakteristik	Maligna n (%)	Benigna n (%)	Jumlah n (%)	p*
Jenis Kelamin				
Laki-laki	16 (66,7)	15 (62,5)	31 (64,6)	0,763
Perempuan	8 (33,3)	9 (37,5)	17 (35,4)	
	24 (100)	24 (100)	48 (100)	
Usia				
<30 tahun	4 (16,7)	6 (25)	10 (20,8)	0,545
31-40 tahun	4 (16,7)	1 (4,2)	5 (10,4)	
41-50 tahun	4 (16,7)	6 (25)	10 (20,8)	
51-60 tahun	6 (25)	4 (16,7)	10 (20,8)	
>60 tahun	6 (25)	7 (29,1)	13 (27,2)	
	24 (100)	24 (100)	48 (100)	
Letak Efusi Pleura				
Kanan	10 (41,8)	11 (45,8)	21 (43,8)	
Kiri	7 (29,1)	5 (20,8)	12 (25)	
Bilateral	7 (29,1)	8 (33,4)	15 (31,2)	
	24 (100)	24 (100)	48 (100)	
Asal Tumor Primer				
Mediastinum	11 (45,8)	12 (50)	23 (47,9)	
Mammae	7 (29,1)	3 (12,5)	10 (20,8)	
Musculoskeletal	3 (12,5)	4 (16,6)	7 (14,5)	
Kepala Leher	1 (4,2)	3 (12,5)	4 (8,3)	
Limfoma	2 (8,4)	0 (0)	2 (4,1)	
Urogenital	0 (0)	1 (4,2)	1 (2,1)	
Gastrointestinal	0 (0)	1 (4,2)	1 (2,1)	
	24 (100)	24 (100)	48 (100)	

*Uji test dengan Chi square

Hasil interpretasi observer terhadap karakteristik malignitas efusi pleura pada tumor ekstra-paru dapat dilihat pada Tabel 2.

Karakteristik densitas efusi pleura $\geq 8,5$ HU sebanyak 24 (50%) sampel dan densitas efusi pleura <8,5 HU sebanyak 24 (50%) sampel. Dari 24 efusi

pleura yang memiliki densitas $\geq 8,5$ HU diperoleh 22 sampel maligna dan 2 sampel benigna sedangkan 24 efusi pleura yang memiliki densitas $< 8,5$ HU diperoleh 2 sampel maligna dan 22 sampel benigna sehingga didapatkan sensitivitas 91.7%, spesifisitas 91.7%, PPV 91.7%, NPV 91.7% dan akurasi 91.7% (Tabel 3), di mana tidak terdapat perbedaan antara hasil densitas efusi pleura dengan pemeriksaan sitologi cairan pleura pada penelitian ini ($p = 0.000$, nilai $R = 0.640$) yang bermakna memiliki kesesuaian dengan kekuatan korelasi tinggi.⁵

Penebalan pleura parietal ≥ 1 cm didapatkan pada 22 (45.8%) sampel dan penebalan pleura parietal < 1 cm didapatkan pada 26 (54.2%) sampel. Dari 22 sampel dengan penebalan pleura parietal ≥ 1 cm didapatkan 18 sampel efusi pleura maligna dan 4 sampel efusi pleura benigna dengan nilai sensitivitas 75%, spesifisitas 83.3%, PPV 81.2%, NPV 76.9% dan akurasi 79.2% (Tabel 4), di mana tidak terdapat perbedaan antara hasil penebalan pleura parietal dengan pemeriksaan sitologi cairan pleura pada penelitian ini ($p = 0.000$, nilai $R = 0.505$)

Tabel 2. Karakteristik data dasar sampel penelitian

Karakteristik	Maligna n (%)	Benigna n (%)	Jumlah n (%)	%	p*	r*
Densitas Efusi						
$\geq 8,5$ HU	22	2	24	50	0.000	0.640
$< 8,5$ HU	2	22	24	50		
	24	24	48	100		
Penebalan Pleura Parietal						
≥ 1 cm	18	4	22	45.8	0.000	0.505
< 1 cm	6	20	26	54.2		
	24	24	48	100		
Nodul Pleura						
Ada	10	2	12	25	0,008	0.359
Tidak ada	14	22	36	75		
	24	24	48	100		
Rind pada pleura						
Ada	7	6	13	27.1	0,039	0.286
Tidak ada	17	18	35	72.9		
	24	24	48	100		
Keterlibatan pleura mediastinal						
Ada	11	1	12	25	0.001	0.434
Tidak ada	13	23	36	75		
	24	24	48	100		

*Uji test dengan Contingency Coefficient

yang bermakna memiliki kesesuaian dengan kekuatan korelasi sedang.⁵

Nodul pleura didapatkan pada 12 (25%) sampel dan tidak didapatkan adanya nodul pleura pada 36 (75%) sampel. Dari 12 sampel dengan nodul pleura didapatkan 10 sampel efusi pleura maligna dan 2 sampel efusi pleura benigna dengan nilai sensitivitas 41.7%, spesifisitas 91.7%, PPV 83.3%, NPV 61.1% dan akurasi 66.7% (Tabel 5), di mana tidak terdapat perbedaan antara hasil adanya nodul pleura dengan pemeriksaan

sitologi cairan pleura pada penelitian ini ($p = 0.008$, nilai $R = 0.359$) yang bermakna memiliki kesesuaian dengan kekuatan korelasi rendah.⁵

Rind pada pleura didapatkan pada 19 (39.6%) sampel dan tidak didapatkan adanya *rind* pada pleura pada 29 (60.4%) sampel. Dari 19 sampel dengan *rind* pada pleura didapatkan 13 sampel efusi pleura maligna dan 6 sampel efusi pleura benigna dengan nilai sensitivitas 54.2%, spesifisitas 75%, PPV 68.4%, NPV 62.1% dan akurasi 64.6% (Tabel 6), di mana tidak

terdapat perbedaan antara hasil adanya *rind* pada pleura dengan pemeriksaan sitologi cairan pleura pada penelitian ini ($p = 0.039$, nilai $R = 0.286$) yang bermakna memiliki kesesuaian dengan kekuatan korelasi rendah.⁵

Tabel 3. Uji diagnosis dan kesesuaian densitas efusi pleura

Densitas Efusi	Sitologi Cairan Pleura		Total (n)	p*
	Maligna	Benigna		
≥8.5 HU	22	2	24	0.000
<8.5 HU	2	22	24	
Total	24	24	48	

Sensitivitas = 91.7%, Spesifisitas = 91.7%, PPV = 91.7%, NPV = 91.7%, Akurasi = 91.7%, Nilai $r^* = 0.640$

*Uji Korelasi dengan Contingency Coefficient

Tabel 4. Uji diagnosis dan kesesuaian penebalan pleura parietal

Penebalan Pleura Parietal	Sitologi Cairan Pleura		Total (n)	p*
	Maligna	Benigna		
≥1 cm	18	4	22	0.000
<1 cm	6	20	26	
Total	24	24	48	

Sensitivitas = 75%, Spesifisitas = 83.3%, PPV = 81.2%, NPV = 76.9%, Akurasi = 79.2%, Nilai $r^* = 0.505$

*Uji Korelasi dengan Contingency Coefficient

Tabel 5. Uji diagnosis dan kesesuaian nodul pleura

Nodul Pleura	Sitologi Cairan Pleura		Total (n)	p*
	Maligna	Benigna		
Ada	10	2	12	0.008
Tidak Ada	14	22	36	
Total	24	24	48	

Sensitivitas = 41.7%, Spesifisitas = 91.7%, PPV = 83.3%, NPV = 61.1%, Akurasi = 66.7%, Nilai $r^* = 0.359$

*Uji Korelasi dengan Contingency Coefficient

Keterlibatan pleura mediastinal didapatkan pada 12 (25%) sampel dan tidak didapatkan adanya

keterlibatan pleura mediastinal pada 36 (75%) sampel. Dari 12 sampel dengan keterlibatan pleura mediastinal didapatkan 11 sampel efusi pleura maligna dan 1 sampel efusi pleura benigna dengan nilai sensitivitas 45.8%, spesifisitas 95.8%, PPV 91.7%, NPV 63.9% dan akurasi 70.8% (Tabel 7), di mana tidak terdapat perbedaan antara hasil adanya keterlibatan pleura mediastinal dengan pemeriksaan sitologi cairan pleura pada penelitian ini ($p = 0.001$, nilai $R = 0.434$) yang bermakna memiliki kesesuaian dengan kekuatan korelasi sedang.⁵

Tabel 6. Uji diagnosis dan kesesuaian rind pada pleura

Rind pada Pleura	Sitologi Cairan Pleura		Total (n)	p*
	Maligna	Benigna		
Ada	13	6	19	0.039
Tidak Ada	11	18	29	
Total	24	24	48	

Sensitivitas = 54.2%, Spesifisitas = 75%, PPV = 68.4%, NPV = 62.1%, Akurasi = 64.6%, Nilai $r^* = 0.286$

*Uji Korelasi dengan Contingency Coefficient

Tabel 7. Uji diagnosis dan kesesuaian keterlibatan pleura mediastinal

Keterlibatan Pleura Mediastinal	Sitologi Cairan Pleura		Total (n)	p*
	Maligna	Benigna		
Ada	11	1	12	0.001
Tidak Ada	13	23	36	
Total	24	24	48	

Sensitivitas = 45.8%, Spesifisitas = 95.8%, PPV = 91.7%, NPV = 63.9%, Akurasi = 70.8%, Nilai $r^* = 0.434$

*Uji Korelasi dengan Contingency Coefficient

Beberapa penelitian menggabungkan beberapa kriteria untuk meningkatkan diagnosis efusi pleura maligna.⁶ Ferrer *et al.*, telah melakukan penelitian tahun 2004 menyatakan bahwa dengan menggunakan beberapa variabel, antara lain variabel klinis, hasil torakoskopi dan hasil CT-scan kemungkinan untuk mendiagnosis efusi pleura maligna dengan tepat, didapatkan sensitivitas 94% dan sensitifitas 100%.⁷ Valdes *et al.*, pada tahun 2013 melakukan penelitian dengan menggabungkan variabel klinis, radiologi dan serum penanda tumor, di mana didapatkan hasil

yang lebih baik jika penilaian malignitas efusi pleura digabungkan antara kliniko-radiologi dengan serum penanda tumor dibandingkan dilakukan pemeriksaan secara terpisah.⁸

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, manifestasi klinis pasien dan komplikasi masing-masing penyakit primer yang mendasarinya pada setiap pasien berbeda-beda, sehingga pada penelitian ini yang bersifat retrospektif tidak dapat menggali kemungkinan komplikasi yang mungkin saja terjadi pada pasien tumor ekstra-paru yang disertai dengan efusi pleura. Kedua, pelaksanaan CT-scan yang dilakukan mungkin dilaksanakan setelah pungsi cairan pleura sudah dilakukan sehingga pada beberapa sampel volume efusi pleura tidak maksimal walaupun masih memenuhi kriteria inklusi penelitian dengan volume efusi pleura lebih dari 60 ml.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil uji kesesuaian diagnosis didapatkan bahwa interpretasi Radiologi dengan CT-scan toraks dalam menilai malignitas efusi pleura pada tumor ekstra-paru memiliki kesesuaian yang baik dengan akurasi tinggi terhadap hasil pemeriksaan PA berupa sitologi cairan pleura dengan akurasi 83.3%, sensitivitas 75%, dan spesifisitas 91.7%. Pada uji kesesuaian diagnosis karakteristik malignitas efusi pleura pada tumor ekstra-paru dengan penggunaan CT-scan toraks, diperoleh dua temuan karakteristik yang memiliki kesesuaian dengan akurasi, sensitivitas, dan spesifisitas tinggi dalam menilai malignitas efusi pleura pada tumor ekstra-paru yaitu berupa karakteristik densitas efusi (akurasi 91.7%, sensitivitas 91.7%, spesifisitas 91.7%) dan karakteristik penebalan pleura parietal (akurasi 79.2%, sensitivitas 75%, spesifisitas 83.3%).

Karakteristik nodul pleura, *rind* pada pleura dan keterlibatan pleura mediastinal memiliki kesesuaian terhadap hasil sitologi cairan pleura namun memiliki sensitifitas rendah, akurasi cukup tinggi, tetapi memiliki spesifitas yang tinggi. Karakteristik nodul pleura (akurasi 66.7%, sensitivitas 41.7%, spesifisitas 91.7%), *rind* pada pleura (akurasi 64.6%, sensitivitas 54.2%, spesifisitas 75%), dan keterlibatan pleura mediastinal (akurasi 70.8%, sensitivitas 45.8%, spesifisitas 95.8%).

DAFTAR PUSTAKA

1. Halim H, Sudoyo AW. Penyakit-penyakit Pleura. In: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi 4. Pusat Penerbitan Departemen IPD FKUI. Jakarta; 2007.
2. Ngurah-Rai IB. Efusi Pleura Maligna: Diagnosis dan Penatalaksanaan Terkini. Jurnal Penyakit Dalam. 2009;10(3):208-17
3. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G. Management of A Malignant Pleural Effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline. Thorax Journal. 2010;65:32-40
4. Porcel JM, Light RW. Diagnostic Approach to Pleural Effusion in Adults. American Academy of Family Physicians. 2006;73:1211-20
5. Sugiyono. Metode Penelitian Pendidikan, Pendekatan Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D. Alfa Beta. 2006;66-7
6. Porcel JM, Pardina M, Biels S, Gonzalez A. Derivation and Validation of a CT-scan Scoring System for Discriminating Malignant From Benign Pleural Effusions. Chest Journal. 2015;147(2):513-19
7. Ferrer J, Roldan J, Teixidor J, Pallisa E. Predictors of Pleural Malignancy in Patients with Pleural Effusion Undergoing Thoracoscopy. Chest Journal. 2005;127(3):1017-22
8. Valdes L, Jose ES, Ferreiro L, Barcala G. Combining Clinical and Analytical Parameters Improves Prediction of Malignant Effusion. Lung Journal. 2013;191:633-431 Berdasarkan Gambaran Abnormalitas MRI

COMPUTER-AIDED DETECTION (CAD) BERBASIS INTENSITY CORRELATION ANALYSIS (ICA): DETEKSI MASSA PADA FILM DIGITALISASI MAMOGRAM

Lina Choridah¹, Nurhuda Hendra Setyawan¹, Faisal Najamuddin², Hanung Adi Nugroho²

¹Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

²Departemen Teknik Elektro dan Teknologi Informasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

Computer-Aided Detection (CAD) Based Intensity Correlation Analysis (ICA): Detection of Masses in Digitized Film Mammograms

ABSTRACT

Objectives: Mammography has an important role in the diagnosis of breast cancer. computer-aided detection (CADe) or computer-aided diagnosis (CADx) systems have been developed to improve the capability of radiologists to interpret medical images and to differentiate benign and malignant lesions. We studied the capability of ICA as a technique used in CAD systems.

Methods: An observational study involving 20 participants (5 radiologists and 15 last year radiology residents) has been initiated. First, they performed assessment of the 60 digitized film mammograms consisting of 27 normal and 33 abnormal mammograms. Subsequently, from the 33 mammograms with pathological massed, they were asked to differentiate benign and malignant lesions (15 and 18 mammograms, respectively).

Results: The sensitivity to detect the abnormal lesions in the mammograms was 70% and the specificity was 72.78%, increased to 74% and 88%, respectively when using ICA. The sensitivity and specificity to differentiate between benign and malignant lesions turned from 40.8 % and 80.3% to 62.5% and 68% after using ICA. The missed diagnostic rate in mammography increased especially in dense breast.

Conclusion: ICA improves the radiologists detection of abnormal lesions in mammograms so that it can properly be used as CADe. However, ICA might not be used as a CADx.

Keywords: CADe, CADx, ICA, mammogram, breast cancer

ABSTRAK

Tujuan: Mamografi memiliki peran penting dalam diagnosis kanker payudara. Sistem deteksi dibantu komputer (*Computer-Aided Detection - CADe*) atau diagnosis dibantu komputer (*Computer Aided Diagnosis - CADx*) telah dikembangkan untuk meningkatkan kemampuan dokter spesialis radiologi dalam menafsirkan gambar medis dan untuk membedakan lesi jinak dan ganas. Kami mempelajari kemampuan ICA sebagai teknik yang digunakan dalam sistem CAD.

Metode: Penelitian observasional ini melibatkan 20 peserta (5 dokter spesialis radiologi dan 15 residen radiologi tahun terakhir). Pertama, mereka melakukan penilaian terhadap 60 mamogram film digital yang terdiri dari 27 mamogram normal dan 33 abnormal. Selanjutnya, dari 33 mamogram abnormal, mereka diminta untuk membedakan lesi jinak dan ganas (masing-masing 15 dan 18mamogram).

Hasil: Sensitivitas untuk mendeteksi lesi abnormal dalam mamogram adalah 70% dan spesifisitasnya 72,78%, meningkat menjadi 74% dan 88% bila menggunakan ICA. Sensitivitas dan spesifisitas untuk membedakan antara lesi jinak dan ganas berubah dari 40,8% dan 80,3% menjadi 62,5% dan 68% setelah menggunakan ICA. Tingkat diagnostik yang tidak tepat dalam mamografi meningkat terutama pada densitas payudara padat.

Kesimpulan: ICA memperbaiki kemampuan dokter spesialis radiologi untuk mendeteksi lesi abnormal dalam mamogram sehingga bisa digunakan sebagai CADe. Namun, ICA mungkin tidak cocok digunakan sebagai CADx.

Kata kunci: CADe, CADx, ICA, mamogram, kanker payudara

INTRODUCTION

Breast cancer is the most frequent cancer among women with an estimated 1.67 million new cancer cases diagnosed in 2012 (25% of all cancers). It is the most common cancer in women both in more and less developed regions with slightly more cases in less developed (883,000 cases) than in more developed (794,000) regions.^{1,2,3} The incidence rate increases continuously each year therefore breast cancer becomes one of the major health problems in Indonesia.⁴

Mammography is a low-dose x-ray procedure that allows visualization of the internal structure of the breast. Conventional (film) mammography has been largely replaced by digital mammography, which appears to be even more accurate for women younger than age 50 and for those with dense breast tissue.³ Digital image can be transmitted over a data network and archived digitally and can be delivered through the facilities of Picture Archiving and Communication System (PACS). Another advantage is the presence of more complete information on the image. Digital image can be observed and improved by software such as its contrast, brightness, filtration and magnification.⁵

In screening mammographic examination, non-cancerous lesions can be misinterpreted as a cancer (false-positive value), while cancers may be missed (false-negative value). As a result, radiologists fail to detect 10% to 30% of breast cancers.^{6,7} Computer-aided detection (CADe) or Computer-aided diagnosis (CADx) systems have been developed to improve the capability of radiologist in interpretation of medical images and differentiation between benign and malignant lesions.

Digital Mammography is usually equipped with CADe and CADx system.⁶

Indonesia is the developing countries that have limited mammography and most of the mammography unit are analog systems. Yogyakarta, one province of Indonesia only has 5 mammography equipments. Our hospital has one analog mammography. Based on these limitations, in collaboration with the department of electrical engineering, we developed a CAD system based Intensity Correlation Analysis (ICA). In this study, we studied capability of ICA as one of the technique used in CAD systems.

METHOD

An observational study involving 20 participants (5 radiologists and 15 final-year of radiology residents) was initiated to conduct an assessment of the analog mammograms using the ICA system. Mammography digitized using a digitizer from the production house Faculty of Medicine Universitas Gadjah Mada. Digitized Mammograms are processed using the ICA system.

The approach in this work is described as follows. The first step of the research is to detect the abnormal area in images. The second step is to differentiate between benign and malignant mammograms. The third enhance the poor quality of the image. This step aims to make the mammogram image clearer and namely as pre-processing. The fourth step is applying the ICA algorithm, the final step is analyzing the result by statistical method of sensitivity and specificity. Flowchart of the approach in computational technique is illustrated in Figure 1.

Enhancement the contrast of image is an important issue in low-level of the image. The objectives of this step is to improve the poor quality of the image. Before the digitized mammogram image is enhanced, firstly image was converted from RGB to gray scale. The aims is to simplify the contrast enhancement process, thus to compute the probability of histogram values easier with two-dimensional scales. Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization (CLAHE) method is used to enhance the local contrast of an image. By applying this method, the uniform distribution of the image can be obtained. To remove the noise of the image, median filtering is proposed. This method is superior than another simple filtering like mean filter. It is better at preserving sharp high-frequency detail (i.e

edges) and also eliminating noise, especially isolated noise spikes (like "salt and pepper character"). The enhancement process of the mammogram images is illustrated in Figure 2.

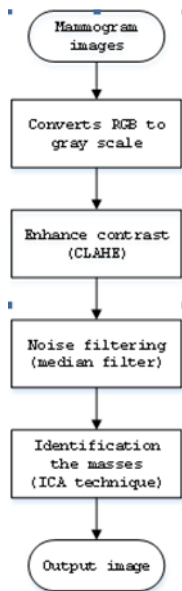


Figure 1. Flowchart of the proposed method

Intensity correlation analysis (ICA) is applied to the digitized mammogram image that have been enhanced before. The basic concept of ICA is for colocalization by comparing how the intensity of two signals vary with respect to each other, i.e. it tests their synchrony. The definition can be split into two different phenomena, co-occurrence, which refers to the presence of two (possibly unrelated) fluorophores in the same pixel, and correlation, a much more significant statistical relationship between the fluorophores indicative of a biological interaction.⁷

RESULT AND DISCUSSION

Sixty digitized mammograms consisting of 27 normal and 33 abnormal mammograms (15 benign and 18 malignant masses). The sensitivity to detect the abnormal area in images is 70% and specificity 72.78% increased to 74% and 88% respectively after using ICA. The sensitivity to differentiate between benign and malignant is 40.8% and specificity 80.3% turned into 62.5 % and 68% using ICA.

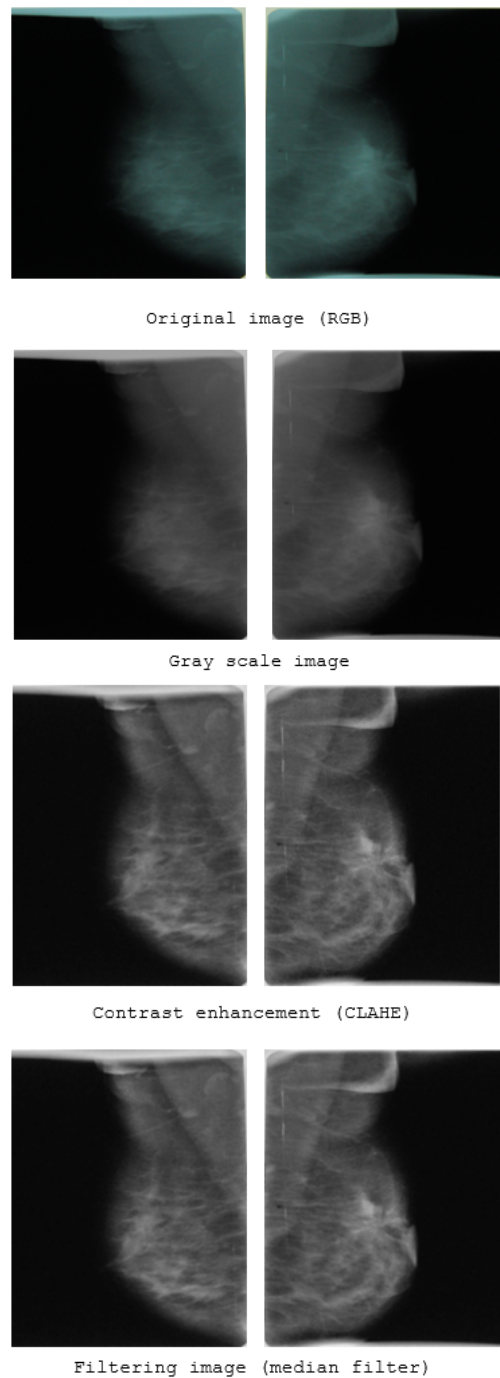


Figure 2. Enhancement process of digitized mammogram image

Generally, CAD systems are classified into two categories: computer-aided detection (CADe) and computer-aided diagnosis (CADx) systems. The CADe systems are developed to help the radiologist in detecting and locating the abnormal area in images,

while the CADx systems are designed to diagnose and classify benign or malignant tissues.^{6,8}

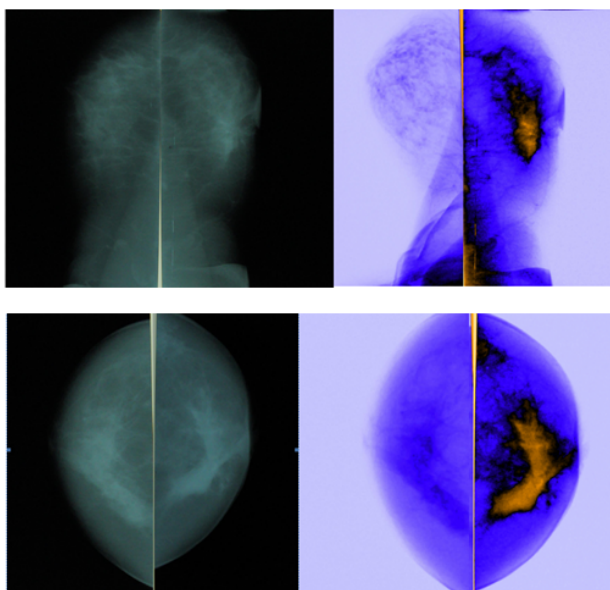


Figure 3. Abnormality detection using Cade (ICA system)

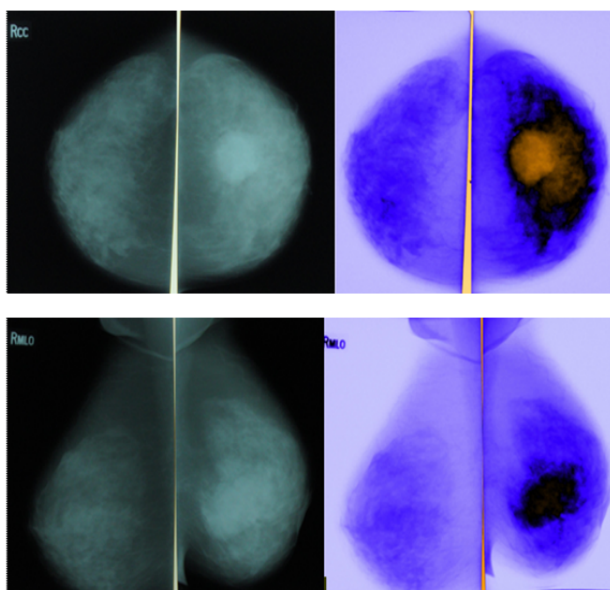


Figure 4. Malignant lesion using ICA system

At first phase, we investigated CAD capabilities using ICA as CAdE. Increasing sensitivity and specificity after using ICA demonstrates the effectiveness of ICA system in improving the radiologist's to detect the mammogram abnormalities. ICA is one of many different types of CAD systems to detect lesions in medical imaging.

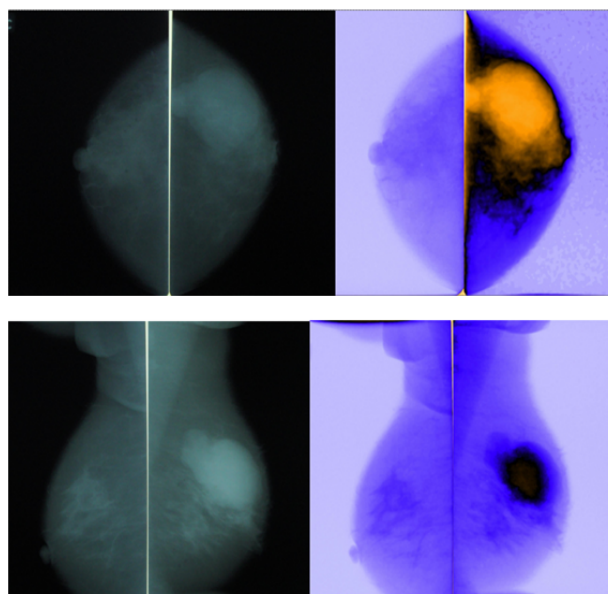


Figure 5. Benign lesion using ICA system.

The most common algorithms to identify the regions of interest (ROIs) are pixel-based or region-based methods.^{9,10} The main advantage of pixel-based methods is their simple implementation, while their significant drawback is their computationally intensive process. In region-based detection techniques, ROIs are extracted by segmentation techniques. Since region-based methods consider morphology and size of masses, they have lower computing complexity than pixel-based methods.^{9,10} The most important stages of mass detection algorithms include detection of suspicious regions and classification of suspicious area as normal tissues or masses.

The aim of second phase is to determine whether the CAD based ICA is able to help the radiologist to differentiate benign and malignant lesions, or used as a CADx. CADx systems characterize suspicious lesions to reduce the number of biopsy recommendations on benign lesions. Computer vision and artificial intelligent techniques are used to characterize an ROI as benign or malignant. To create a CADx system, the integration of various image processing operations, such as image segmentation, feature extraction, feature selection, and classification, is essential. This study did not result in increased sensitivity and specificity assessment to differentiate benign and malignant lesions.

The low ability of ICA as CADx likely can be due to some reasons. The first, we used digitized analog mammogram. The data are analog mammograms

that are digitized with possibility of decreased image quality. The second, high density mammogram can lead to a masking effect. The miss rate in mammography is increased in dense breasts where the probability of cancer is four to six times higher than in non-dense.¹⁰ Our previous studies have revealed that Javanese women with 25-34%, 35%-49%; 50%-64%; and >65% percentage mammographic density have a relative risk 1.667 (95% CI 0,47-5,89), 3,4 (95% CI 1,16-9,97), 3,43 (95% CI 1,19-9,88) and 3,45 (95%CI1,174-10,14) respectively compared to <25% percentage mammographic density.¹¹ Due to intrinsic limitations, in conventional mammography, the malignant tissues may be hidden particularly in dense breast. In order to enhance sensitivity of mammography, complimentary modalities such as ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI) are recommended to achieve additional and adequate information.^{10,12}

Another complicating factor in differentiating benign and malignant lesions is the increasing number of high-grade invasive ductal carcinoma which have a rounded shape with distinct borders that resemble benign lesions. High grade invasive ductal carcinoma has a different picture with the low grade. The most common mammographic primary signs of low grade invasive ductal carcinoma is a mass with irregular shape, ill-defined or spiculated margins.^{12,13}

CONCLUSION

ICA improves the detection of abnormalities in mammograms so that it can potentially be used as CADe. ICA could not be used as a CADx.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.2012. Available from <http://globocan.iarc.fr>
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2013.
4. Aryandono T, Ghozali A, and Haryono SJ. Indonesia cancer report 2010. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention, Ankara.
5. Computed Radiography Systems. An easy step from analog to digital. 2006. [http:// www. siemens. usa.com/medical.1-32](http://www.siemens.usa.com/medical.1-32).
6. Kerlikowske K, Carney PA, Geller B, Mandelson MB, Taplin SH, Malvin K, Ernster V, Urban N, Cutter G, Rosenberg R, Barbash RB. Performance of screening mammography among women with and without a first-degree relative with breast cancer. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133:855–863.
7. Adler J, Pagakis SN, and Parmryd I..Replicate based noise corrected correlations for accurate measurements of colocalization. *J.Microscopy.* 2008; 230(1): 121-133.
8. Bird RE,Wallace TW, Yankaskas BC.Analysis of cancers missed at screeningmammography. *Radiology.* 1992; 184:613–617.
9. Alexander MC, Yankaskas BC, Biesemier KW. Association of stellate mammographic pattern with survival in small invasive breast tumors. *AJR* 2006;187: 29-37.
10. Afsaneh Jalalian A, Mashohor S, Mahmud HR, Saripan MIB, Ramli ARB, Karasfi B. Computer-aided detection/diagnosis of breast cancer in mammography and ultrasound: a review. *Clinical Imaging* 2013; 37(3) 420–426.
11. Choridah L. Mammographic Density thresholding method, estradiol level, and estrogen receptor 1 polymorphism as breast cancer prediction. Doctoral Program Faculty of Medicine Universitas Gadjah Mada. 2013.
12. Houssami N, Irwig L, Simpson JM, Kassar MM, Blome S, Noakes J. Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative Sensitivity And Specificity Of Mammography And Sonography In Young Women With Symptoms. *AJR* 2003;180:935–940.
13. Stavros AT. Breast Ultrasound. Lippincott Williams &Wilkins Philadelphia USA.2004.

KISTA PARU *LOCULATED* MULTIPLE YANG MENYERUPAI PNEUMOTORAKS PADA SLE BERAT: *PITFALLS* POTENSIAL

Ina Sulistyani¹, Anita Ekowati²

¹Residen Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

²Staf Pengajar Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Loculated Multiple Lung Cysts Mimicking Pneumothorax in Severe SLE: Potential Pitfalls

ABSTRACT

Pulmonary involvement occurs in 30–50% of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients. Loculated multiple cysts associated with SLE is extremely rare. Pneumothorax and lung cyst are two different conditions, with different therapeutic consequences. Radiography image similarity was a potential pitfall. The objective of this article is to report a rare case about loculated multiple lung cyst mimicking pneumothorax in severe systemic lupus erythematosus.

We reported a case of a 15-years-old boy, diagnosed SLE one year before. He had been treated with severe SLE protocol using azathioprine. Several days before admission, he complained intermittent breath shortness, abdominal bloating and edema of ankle.

Initial plain thorax photo imaging suggested as pneumothorax in left hemithorax and accompanied by pleural effusion bilaterally. CECT showed the multiple thin-walled hypodense lesions were loculated multiple lung cysts in anterior segment of left upper lobe. Patchy increased attenuation both in right and left lung, showed an acute pneumonitis process with small bilateral pleural effusions. A chronic process characterized by fibrosis, especially in the superior segment of the left lower lobe. Patients are planned thoracotomy for cystectomy.

We reported a rare case of loculated multiple lung cysts mimicking pneumothorax on 15 years-old boy with severe SLE. CT can be a helpful diagnostic method to differentiate the lesion, that has different therapeutic consequences.

Keywords: lung cyst, pneumothorax, pulmonary SLE

ABSTRAK

Keterlibatan pulmo pada kasus Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah sekitar 30-50%. Kasus kista paru yang berkaitan dengan SLE sangatlah jarang. Pneumotoraks dan kista paru merupakan dua kondisi yang berbeda, dengan konsekuensi terapi yang berbeda pula. Pemeriksaan dengan modalitas radiografi polos potensial menjadi *pitfalls* untuk diagnosis nya.

Kami melaporkan kasus pasien anak laki-laki 15 tahun yang sudah terdiagnosis SLE setahun sebelumnya, mendapatkan terapi protokol SLE berat dengan azathioprine. Beberapa hari sebelum masuk rumah sakit mengeluhkan sesak napas, perut yang kembung, bengkak di pergelangan kaki. Pada pemeriksaan foto toraks polos dikesankan adanya suatu pneumotoraks pada hemitoraks kiri disertai efusi pleura bilateral. Pada pemeriksaan CT toraks dengan kontras didapatkan gambaran multiple lesi hipodens di segmen anterior pulmo sinistra, bentuk membulat, batas tegas, tepi licin, dinding tipis, ukuran bervariasi, terbesar 2,02 x 3,38 cm dan merupakan suatu *loculated multiple lung cyst*. Gambaran *ground glass opacity* di kedua lapang pulmo dextra

dan sinistra menunjukkan suatu pneumonitis akut disertai efusi pleura bilateral. Adanya suatu proses kronik ditandai dengan garis-garis fibrotik, jelas terlihat terutama di pulmo sinistra lobus inferior segmen superior. Selanjutnya pasien direncanakan dilakukan torakotomi untuk pengambilan kista.

CT sangat membantu dalam membedakan lesi yang mirip, namun mempunyai konsekuensi terapi berbeda.

Kata kunci : kista paru, pneumotoraks, SLE pulmo

PENDAHULUAN

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah merupakan suatu kelainan yang terjadi akibat penyakit autoimun yang ditandai dengan inflamasi, deposisi imun kompleks, vaskulitis dan vaskulopati.¹ Manifestasi SLE dapat meliputi multi-organ, rentang usia yang luas dan dengan derajat kesakitan ringan sampai berat.

Salah satu organ yang sering terkena adalah pulmo, 30-50 % SLE melibatkan pulmo. Manifestasi SLE pada pulmo dapat berupa kelainan pada pleura, parenkim, maupun vaskuler pulmonal. Seluruh bagian jaringan pulmo menjadi rentan terjadi kerusakan.^{1,2} Manifestasi tersering dari kelainan akibat SLE pada pulmo adalah efusi pleura unilateral maupun bilateral yang sering dihubungkan dengan efusi perikardial, pneumonia, kondisi lain yang frekuensinya lebih jarang yaitu *pulmonary hemorrhage*, fibrosis pulmo yang predominan di zona perifer dan lobus inferior, disfungsi diafragma dan edema pulmo. Pneumonitis akut, interstitial lung disease (ILD), hipertensi pulmonal mungkin terjadi pada pasien SLE. Sindrom yang juga berkaitan dengan SLE namun lebih jarang kejadiannya adalah *shrinking lung syndrome*, terutama pada pasien dengan dispneu yang progresif dan hipoksemia akut.²

Meskipun kelainan pada pulmo sering terjadi pada SLE namun adanya *loculated multiple lung cysts* yang terkait dengan SLE sangatlah jarang. Kami laporkan pasien dengan *loculated multiple lung cysts* pada pasien anak laki laki usia 15 tahun dengan SLE, yang menyerupai pneumotoraks. Pneumothoraks dan cyst pada pulmo adalah dua kelainan berbeda dengan konsekuensi terapi yang berbeda sehingga perlu bagi spesialis radiologi untuk mengenali masing masing kelainan tersebut.

LAPORAN KASUS

Dilaporkan pasien anak laki-laki umur 15 tahun, datang dengan keluhan utama muntah dan sesak. Berdasarkan aloanamnesis dengan keluarga di dapatkan kronologi penyakit sekarang dengan riwayat, anak terdiagnosis SLE sejak lebih kurang setahun sebelum masuk rumah sakit saat ini. Saat terdiagnosis pasien datang karena nyeri sendi lutut, lutut bengkak kemerahan dan sulit digerakkan. Wajah anak tampak kemerahan terutama di siang hari, anak sering demam tidak tinggi, berat badan menurun drastis (lebih kurang 10 kg dalam 2 bulan), rambut rontok dan menipis, batuk-batuk kadang disertai sesak, anak berobat ke Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) di Magelang Jawa Tengah, didiagnosis SLE, kemudian dirujuk dan dirawat ke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Kondisi anak kemudian membaik, anak diperbolehkan pulang kemudian dilakukan terapi rawat jalan. Sejak lebih kurang 10 bulan sebelum masuk rumah sakit saat ini, kondisi pasien tidak stabil sehingga beberapa kali dirawat di rumah sakit kembali. Anak didiagnosis dengan SLE berat dan diterapi dengan protokol SLE berat dengan azathioprine, pasien juga mendapatkan terapi TB anak. Beberapa hari sebelum masuk rumah sakit pasien mengeluh batuk dan sesak napas, yang makin memberat, perut kembung dan nyeri pada pinggang dan bengkak pada kaki.

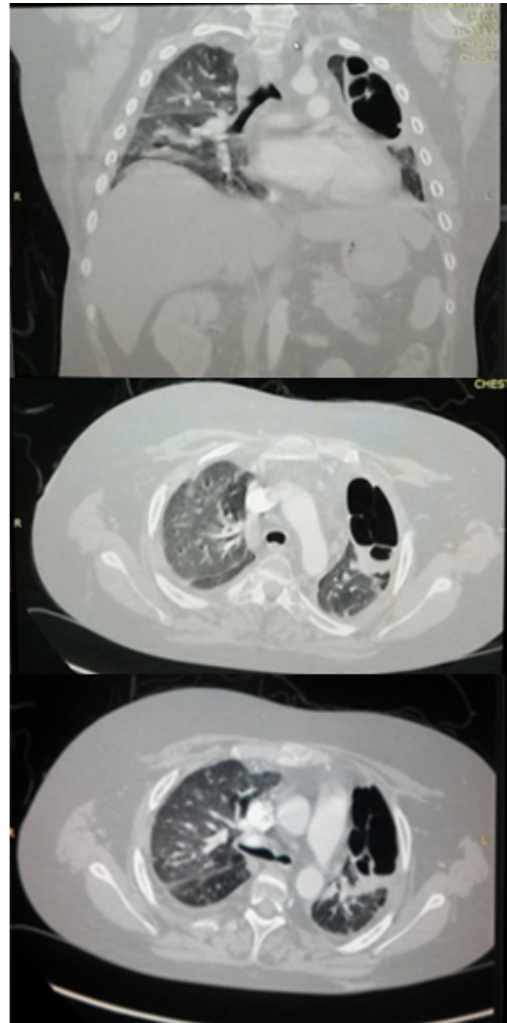
Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital, tekanan darah 100/70 mmHg, nadi 120 kali permenit, pernafasan 34 kali permenit, suhu 36.8°C. Skala nyeri VAS 3-4. Dari tanda vital secara klinis dikesankan takikardi, takipneu, nyeri skala sedang. Pada pemeriksaan status generalis pada kepala: lingkaran kepala 53 cm, normosefal, *malar rash* wajah (+), alopesia, rambut tipis kecoklatan, wajah tampak *moon face*, konjungtiva pucat, sklera tak ikterik, alopesia (+), tak ada edema palpebral, tak ada napas cuping hidung, telinga tak ada cairan. Leher tak ada pembesaran limfonodi, tidak ada peningkatan JVP. Dada tampak sedikit asimetris, ketinggalan gerak dada kiri, retraksi sub-kostal ringan, suara dasar vesikuler pulmo sinistra menurun tidak ada suara tambahan, tak ada *friction rub*. Kesan batas jantung normal, tidak ada kardiomegali. Abdomen supel, bising usus menurun, timpani, liver teraba sekitar 6 cm di bawah *arcus costarum*, permukaan rata tepi tumpul, tidak ada ascites, limpa tidak teraba membesar, sehingga kesan pemeriksaan abdomen hepatomegali. Pemeriksaan anogenital didapatkan, pasien jenis kelamin laki-laki, tak ada edema skrotum. Pada ekstremitas, didapatkan akral hangat, nadi kuat, CRT < 2 detik, regio genu bilateral tampak bengkak, *pitting edema* kedua kaki (+). Pemeriksaan laboratorium didapatkan hasil Hb 11.5 g/

dl. Hmt 36.6 %, angka lekosit $21.640 \times 10^3/\text{microliter}$, angka eritrosit $4.01 \times 10^6/\text{microliter}$, MCV 91.5fL, MCH 28.9 pg, MCHC 31.6 g/dl, neutrofil 83.3 %, limfosit 9.1 %, monosit 6.9 %, eosinofil 0.6 %, basofil 0.1 %, trombosit $611.000 \times 10^3/\text{microliter}$. Pemeriksaan morfologi darah tepi didapatkan kesan terdapat kelainan morfologi eritrosit, leukositosis dengan disertai reaktifitas neutrofil, monosit dan limfosit, trombositosis, dengan kesimpulan gambaran proses hemolitik disertai infeksi.

Pada pemeriksaan radiografi polos toraks (Gambar 1) didapatkan lesi lusien multipel pada aspek superior hemitoraks sinistra yang tampak menyerupai pneumotoraks, tanpa adanya deviasi trakea maupun mediastinal. Opasitas homogen pada hemitoraks bilateral terutama sinistra sugestif sebagai efusi pleura bilateral terutama sinistra. Dilakukan pemeriksaan CT toraks dengan kontras (Gambar 2) didapatkan gambaran multiple lesi hipodens di segmen anterior pulmo sinistra, bentuk membulat, batas tegas, tepi licin, dinding tipis, ukuran bervariasi, terbesar $2,02 \times 3,38$ cm yang merupakan suatu *loculated multiple lung cyst*. Gambaran *ground glass opacity* di kedua lapang pulmo dekstra dan sinistra menunjukkan suatu pneumonitis akut disertai efusi pleura bilateral. Adanya suatu proses kronik ditandai dengan garis-garis fibrotik, jelas terlihat terutama di pulmo sinistra lobus inferior segmen superior. Selanjutnya pasien direncanakan untuk torakotomi untuk pengambilan kista.



Gambar 1. Gambaran radiografi polos pada pasien. Tampak lesi lusien multipel pada aspek superior hemitoraks sinistra yang tampak menyerupai pneumotoraks, tanpa adanya deviasi trakea maupun mediastinal. Opasitas homogen pada hemitoraks bilateral terutama sinistra dikesankan sebagai efusi pleura bilateral terutama sinistra.



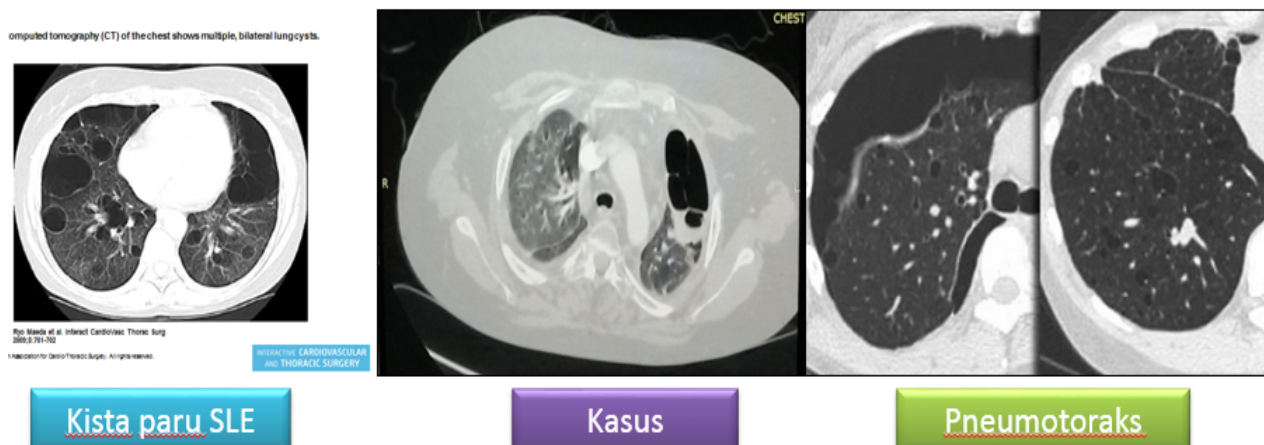
Gambar 2. Dilakukan pemeriksaan CT toraks dengan kontras didapatkan gambaran lesi hipodens multipel di segmen anterior pulmo sinistra, bentuk membulat, batas tegas, tepi licin, dinding tipis (1-4 mm), ukuran bervariasi, terbesar $2,02 \times 3,38$ cm merupakan suatu *loculated multiple lung cyst*. Gambaran *ground glass opacity* di kedua lapang pulmo dekstra dan sinistra menunjukkan suatu pneumonitis akut disertai efusi pleura bilateral minimal. Adanya suatu proses kronik ditandai dengan garis-garis fibrotik, jelas terlihat terutama di pulmo sinistra lobus inferior segmen superior.

PEMBAHASAN

Manifestasi SLE pada pulmo dapat berupa kerusakan pada pleura, parenkim dan vaskulatur pulmo. Seringnya berupa : pneumonitis, *lymphocytic interstitial pneumonia*, *pulmonary hemorrhage*, *pulmonary embolism*, hipertensi pulmonal, pleuritis

dan efusi pleura sebagai akibat dari perjalanan alamiah penyakitnya sendiri, sekunder akibat proses terapi, maupun penyakit penyerta (komorbid) yang muncul dari gangguan sistem imun.^{1,2,3}

sinistra tepatnya di lobus superior segmen anterior adalah merupakan suatu *loculated multiple lung cyst*. Kista pulmo merupakan suatu kondisi di mana terdapat ruang kistik pada parenkim pulmo, dapat hanya berisi



Gambar 3. Perbedaan gambaran pneumotoraks dan kista paru pada CT

Pada laporan kasus ini pasien adalah anak laki-laki usia 15 tahun dengan SLE berat dalam protokol terapi dengan azathioprine. Pada serial radiografi polos toraks didapatkan multiple lusensi di zona atas pulmo sinistra dan efusi pleura. Multiple lusensi dengan gambaran corakan pulmo yang tidak jelas, dikesankan sebagai pneumotoraks *non-tension* (tanpa deviasi trakea maupun mediastinum) di samping karena letak lesi di zona atas dimana seringkali merupakan predileksi pneumotoraks. Diantara beragam manifestasi SLE yang sering muncul pada pulmo, disebutkan bahwa pneumotoraks sangat jarang terkait SLE.³ Pneumotoraks didefinisikan sebagai terdapatnya udara di ruang pleura, antara pleura parietalis dan visceralis. Berdasarkan patologinya pneumotoraks dapat dibagi menjadi 3 kategori yaitu, pertama spontan primer (tanpa kelainan pulmo yang mendasari, misalnya pada kasus Sindroma Marfan, Sindroma Ehlers–Danlos, defisiensi alfa-1 antitripsin, dan pada *homocystinuria*). Kedua adalah spontan sekunder, di mana disertai adanya penyakit pulmo yang mendasari, misalnya pada *cystic lung disease* (bula, bleb, emfisema, *honeycombing*, pneumonia *pneumocystis jiroveci*, limfangiomatosis, *Langerhans Cell Histiocytosis* (LCH), *cystic fibrosis*), nekrosis parenkim (abses pulmo, neoplasma, radiasi), dan lain-lain (pneumotoraks katamenial, *pleuroparenchymal fibroelastosis*). Ketiga adalah karena proses iatrogenik/trauma.⁴

Pada pemeriksaan CT toraks dengan kontras baru dipastikan bahwa lesi hipodens di zona atas pulmo

udara maupun cairan. Pertama kali diperkenalkan oleh Morgagni pada tahun 1769. Gambar 3 menunjukkan perbedaan gambaran pneumotoraks dan kista pada CT.

Kista dibedakan dari suatu kavitas karena dindingnya lebih tipis (1-4 mm) sedangkan pada kavitas dindingnya biasanya lebih tebal (> 4 mm) dengan margin yang ireguler dan berada di suatu area konsolidasi atau dikelilingi oleh infiltrat di sekitarnya. Kista dan kavitas dapat berada bersama-sama. Mirip dengan kista pulmo adalah bula atau bleb, di mana dinding bula atau bleb lebih tipis lagi (<1 mm).^{5,7} Bronkiektasis kistik sering dikelirukan dengan kista, rekonstruksi multiplanar dapat membantu membedakannya, ditandai dengan adanya kontinuitas dari bronkus. *Honeycombing* dapat ditemukan pada pasien stadium akhir dari fibrosis pulmo, tampak sebagai deretan ruang berisi udara di regio sub-pleural, predominant pada lobus inferior, diameter <1 cm. Kista juga dapat dikelirukan dengan *pneumatocele*, yang juga ber dinding tipis (<1 mm), terletak di sela parenkim pulmo normal yang sebelumnya mengalami pneumonia, terutama yang disebabkan oleh *staphylococcus aureus* atau trauma.⁸ Manifestasi berupa kista paru pada SLE sangat jarang terjadi, hanya sedikit kasus yang pernah dilaporkan. Penyebab pasti patologi timbulnya kista paru yang terkait SLE belum diketahui secara pasti namun diduga proses inflamasi jaringan pulmo yang berat, menyebabkan perubahan pada jaringan yang potensial menjadi suatu proses kistik pada pulmo.³ Gambar 4 menunjukkan patofisiologi terbentuknya kista paru pada SLE. SLE merupakan suatu kondisi gangguan sistem autoimun yang muncul akibat produksi antibodi terhadap

komponen sel inti tubuh sendiri. Merupakan manifestasi dari gabungan kerentanan internal tubuh (dipengaruhi oleh tipe HLA (DR3/2, *immunoregulatory genes*, *complement level* dan *hormonal level*) dan stimulus dari lingkungan (paparan sinar UV, respon terhadap mikro-organisme, obat-obatan) sehingga menyebabkan terjadinya suatu proses proliferasi auto-imun (hiperaktivasi sel-B/aktivasi sel-T, rasio CD4:CD8 yang tinggi, *defective immune complex clearance*, intoleransi). Kondisi tersebut berlanjut dengan diproduksi auto-antibodi (apoptosis & *self exposure*, *self recognition* dan *foreign-Ab cross-reaction*). Akibat adanya produksi auto-antibodi terjadi proses cedera pada jaringan melalui proses inflamasi, deposisi kompleks imun, vaskulitis, dan vaskulopati. Pada pulmo, reaksi inflamasi menyebabkan juga penyempitan dinding bronkial, penyempitan tersebut memicu terbentuknya mekanisme *endobronchial ball valve*, di mana udara yang masuk saat inspirasi sulit untuk kembali keluar pada saat ekspirasi, mirip dengan patologi emfisema, namun pada emfisema lesinya tanpa ada dinding. Proses berlanjut menyebabkan obstruksi bronkus, sementara bronkiolus distal dan alveolus makin berdilatasi. Di sisi lain, kualitas parenkim menurun akibat adanya deposisi kompleks imun, vaskulitis dan vaskulopati sehingga alveoli potensial mengalami ruptur, menyisakan udara yang terperangkap dalam parenkim membentuk suatu kista paru.^{1,2,4,7} Pada pasien ini kondisi diperberat oleh adanya infeksi dari *micobacterium tuberculosis*.



Gambar 4. Etiopatogenesis kista paru pada SLE paru

Penting membedakan suatu kista paru atau pneumotoraks terkait dengan manajemen terapi bedahnya. Berdasarkan panduan dari *British Thoracic Society* disebutkan untuk pneumotoraks sederhana kecil (ukuran < 2cm) yang asimtomatik tidak memerlukan terapi bedah apapun, namun perlu dievaluasi dengan radiografi untuk mengkonfirmasi adanya resolusi. Pneumotoraks dengan gejala ringan (tidak ada penyakit pulmo yang mendasari) memerlukan terapi aspirasi dengan jarum

untuk pertolongan awal, sedangkan pneumotoraks pada pasien dengan riwayat penyakit pulmo kronik atau dengan gejala yang berat diperlukan terapi bedah dengan insersi drainase inter-kostal. Pada pasien dengan pneumotoraks berulang atau dengan kondisi gangguan respirasi berat, dapat dilakukan pleurodesis, baik dengan tindakan bedah (VATS pleurotomi, abrasi pleura maupun *sclerosing agent*), maupun non-bedah. Sedangkan pada kista paru terutama yang terlokulasi dapat dilakukan kistektomi. Diagnosis yang berbeda menentukan terapi yang berbeda.

KESIMPULAN

Dilaporkan kasus *loculated multiple lung cyst* pada pasien anak laki-laki usia 15 tahun dengan diagnosis SLE berat yang menyerupai pneumotoraks pada foto polos toraks. Pada CT dengan kontras didapatkan lesi hipodens bulat multipel dengan dinding tipis yang merupakan suatu *loculated multiple cyst*. CT sangat membantu dalam penegakan diagnosis untuk membedakan lesi yang berbeda dengan konsekuensi terapi berbeda.

REFERENSI

- Lalani TA, Kanne JP, Hatfield GA, Chen P. Imaging findings in systemic lupus erythematosus. *Radiographics*. 2004;24(4):1069–86.
- C.F.J. R, S. G. Pulmonary manifestations of systemic autoimmune disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(3):381–410.
- Maeda R, Isowa N, Miura H, Tokuyasu H. Systemic lupus erythematosus with multiple lung cysts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;8(6):701–2.
- Holmes J E, Misra R Ra. *A-Z of Emergency Radiology*. 1st ed. misra R R, editor. New York: Cambridge University Press; 2004. 54 p.
- Odev K, Guler I, Altinok T, Pekcan S, Batur A, Ozbiner H. Cystic and Cavitory Lung Lesions in Children: Radiologic Findings with Pathologic Correlation. *J Clin Imaging Sci*. 2013;3(4):60.
- Nosenzo F, Arioizzi I. Imaging and Differential Diagnosis of Cystic Lung Disease. *shortnesssofbreath*. 2014;2(4):167–75.
- Kim NR, Han J. Pathologic review of cystic and cavitory lung diseases. *Korean J Pathol*. 2012;46(5):407–14.
- Koo H-K, Yoo C-G. Multiple cystic lung disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;74(3):97–103.

DISEKSI AORTA ASCENDENS TIPE *STANFORD A* DENGAN HEMIPARESE KIRI

Haryo Chandra¹, Anita Ekowati², Evi Artsini²

¹Residen Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
²Staf Pengajar Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Stanford Type A Ascending Aortic Dissection with Left-Sided Hemiparesis

ABSTRACT

Aortic dissection typically presents with chest pain and sometimes can lead into various complication, such as neurological manifestation. The symptoms occur because of cerebrovascular occlusion or general hypotension. The purpose of this case report is to report Stanford type A ascending aortic dissection with left-sided hemiparesis case.

We report a case of 72 years-old female admitted to emergency department with left-sided weakness. Patient complained about a chest pain and headache since 3 days before entering into hospital. When resting at home, she felt sudden weakness in her left-sided limb. Chest x-ray showed widening mediastinum with calcification suspected as mediastinum mass. Head CT showed calcification in the bilateral of basal ganglia and infarction of right external capsule. Chest CT showed Stanford type A ascending aortic dissection with intraluminal thrombus in inferoposterior of ascending aorta. The final diagnosis was Stanford type A ascending aortic dissection accompanied with intracranial hemorrhage and cerebral infarction as neurological manifestations.

Keywords: cerebrovascular disease, aortic dissection, left hemiparesis

ABSTRAK

Diseksi aorta biasanya timbul dengan nyeri dada dan terkadang memicu berbagai komplikasi, seperti manifestasi neurologi. Gejala neurologi disebabkan oleh oklusi serebrovaskuler atau hipotensi umum. Tujuan laporan kasus ini adalah melaporkan diseksi aorta ascendens tipe *Stanford A* dengan hemiparese kiri.

Kami melaporkan sebuah kasus, wanita 72 tahun, datang ke Instalasi Gawat Darurat dengan kelemahan anggota gerak kiri. Tiga hari sebelum masuk rumah sakit, pasien mengeluh nyeri dada dan sakit kepala. Ketika istirahat di rumah, dia mengeluhkan anggota gerak kirinya tiba-tiba lemah. Pada pemeriksaan foto toraks tampak pelebaran mediastinum dengan kalsifikasi dicurigai sebagai massa mediastinum. Pada pemeriksaan CT kepala, tampak kalsifikasi di basal ganglia bilateral dengan infark di kapsula eksterna kanan. Dan CT toraks menunjukkan diseksi aorta ascendens tipe *Stanford A* dengan trombus intralumen di inferoposterior aorta ascendens. Diagnosis akhir pasien adalah diseksi aorta ascendens tipe *Stanford A* disertai perdarahan intrakranial dan infark cerebri sebagai manifestasi neurologi.

Kata kunci: penyakit serebrovaskuler, diseksi aorta, hemiparesis kiri

PENDAHULUAN

Diseksi aorta merupakan kondisi emergensi yang paling umum pada aorta dan sering menyebabkan kematian pada pasien. Penyebab kematian disebabkan oleh ruptur diseksi aorta pada sepertiga pasien yang dirawat di rumah sakit. Insidensi diseksi aorta sekitar 2000 kasus baru setiap tahun di Amerika Serikat dan 3000 kasus di Eropa.¹

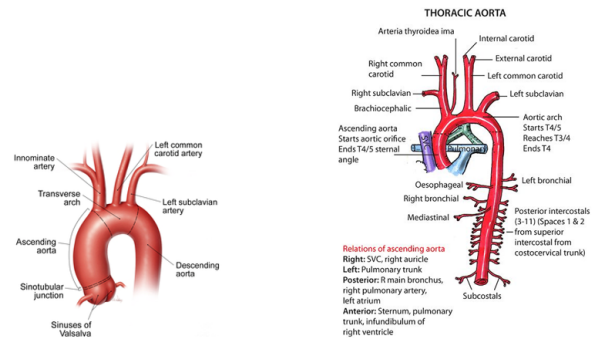
Diseksi aorta terjadi karena robekan secara longitudinal yang memisahkan antara lapisan intima dengan lapisan media aorta. Gejala akut diseksi aorta, pasien akan merasakan nyeri dada di bagian tengah yang menjalar ke punggung.¹ Gejala kegagalan perfusi berhubungan obstruksi cabang arteri yang terkena diseksi, sekitar 20% pasien diseksi aorta akut mengalami pingsan dengan riwayat nyeri khas di dada atau temuan neurologi. Penyebab pingsan dikarenakan hipotensi sekunder dan tamponade jantung. Manifestasi iskemik serebrovaskuler dan ekstremitas disebabkan oleh lumen cabang arteri tertutup *flap* diseksi atau obliterasi *true* lumen oleh desakan dari *false* lumen.¹ Salah satu komplikasi diseksi aorta adalah gejala neurologis berupa stroke iskemik atau infark, yaitu sekitar 10 - 30% pasien, manifestasi neurologis dapat timbul sesaat atau segera setelah *onset* diseksi. Hal ini disebabkan karena oklusi cabang arteri karotis sehingga timbul gejala neurologis dan dominan hemisfer serebri kanan.⁵

Klasifikasi diseksi aorta berdasarkan karakteristik anatomi, yaitu *Stanford classification* dan *DeBakey classification*. *Stanford classification* terbagi menjadi dua, yaitu Type A dan B sedangkan *DeBakey classification* terbagi menjadi tiga, yaitu Tipe I, II dan III.^{1,2} Terdapat modalitas radiologi yang dapat digunakan untuk mengevaluasi pasien dengan keluhan nyeri dada, yaitu foto toraks, elektrokardiografi, CT toraks dan MRI toraks.^{1,2,3}

Anatomi

Aorta dibagi menjadi dua, yaitu aorta torakalis dan abdominalis. Aorta torakalis dibagi menjadi segmen ascendens, arkus dan descendens (Gambar 1) sedangkan aorta abdominalis dibagi menjadi segmen suprarenal dan infrarenal. Aorta ascendens merupakan bagian tubular aspek anterior aorta torakalis dari proksimal pangkal aorta ke distal arteri innominata yang memanjang sekitar 5 cm. Pangkal aorta terdiri dari katup aorta, valsalva sinus dan arteri koronaria kanan-

kiri yang memanjang dari pangkal aorta ke sinotubular *junction* dan menyokong dasar katup aorta. Pangkal aorta dilewati oleh tiga sinus valsalva yang menonjol keluar dan memfasilitasi pembukaan katup pada sistolik serta arteri koronaria kanan-kiri muncul dari sinus ini.⁶



Gambar 1. Anatomi Aorta Torakalis. Terbagi menjadi ascendens, arkus aorta dan descendens. (sumber dari : http://sen.wikipedia.org/wiki/Aortic_arch)

Segmen atas tubuler aorta ascendens mulai dari sinotubular *junction* dan berakhir pada awal arkus aorta dengan sedikit melintasi garis tengah tubuh aspek kanan dan bagian proksimal di cavum perikardium. Arkus aorta melengkung ke atas antara aorta ascendens dan descendens, pada arkus aorta mempunyai percabangan arteri brakiosefalika, arteri karotis komunis kiri, innominata dan subklavia kiri.⁶

Aorta descendens mulai dari area distal arteri subklavia kiri hingga sela iga 12. Aorta descendens berjalan di mediastinum posterior ke arah kiri korpus vertebra, kemudian ke depan korpus vertebra dan berakhir dibelakang esofagus sebelum melewati diafragma setinggi vertebra torakalis 12. Aorta abdominalis mulai dari aorta descendens setinggi vertebra torakalis 12 hingga bifurkasio setinggi vertebra lumbal 4. Cabang-cabang aorta abdominalis antara lain arteri splenikus, arteri renalis kanan-kiri.⁶

Klasifikasi

Terdapat dua klasifikasi diseksi aorta, yaitu *DeBakey classification* dan *Stanford classification*.⁷ *Stanford classification* terbagi menjadi dua, pertama; *Stanford Tipe A*, lesi mengenai aorta ascendens dan arkus aorta dengan atau tidak mengenai aorta descendens. Kedua; *Stanford Tipe B*, lesi mengenai distal

aorta torakalis hingga arteri subklavia kiri. DeBakey *classification* terbagi menjadi tiga; Tipe I, lesi mengenai aorta ascendens, arkus aorta dan aorta descendens. Tipe II, lesi mengenai hanya aorta ascendens. Tipe III, lesi hanya mengenai aorta descendens.

Insidensi

Insidensi diseksi aorta akut pada populasi umum diperkirakan antara 2,6 hingga 3,5 per 100.000 orang per tahun. Pasien dengan diseksi aorta antara usia 60-80 tahun. Faktor resiko yang paling penting pada diseksi aorta adalah hipertensi sistemik, 72% pasien dengan riwayat hipertensi dan 31 % riwayat aterosklerosis.³

Manifestasi Klinis

Pasien dengan diseksi aorta biasanya datang dengan *onset* nyeri dada, punggung atau perut yang parah serta kadang disertai sesak dan disfagia.^{6,8} Pada pemeriksaan fisik didapatkan antara lain hipertensi, hipotensi, tanda regurgitasi aorta dan tamponade kordis serta defisit neurologi (pingsan dan gangguan status mental).⁶ Defisit neurologi berhubungan dengan 10-30% kasus diseksi aorta dan angka kejadian tertinggi adalah stroke iskemik atau stroke infark sekitar 16%.^{5,8,9} Asouhidou *et al.*, menemukan 3 dari 49 pasien diseksi aorta, datang dengan diagnosis awal sebagai infark serebral.⁸

Gambaran Radiologis

Modalitas pencitraan yang digunakan untuk mendiagnosis diseksi aorta meliputi foto polos toraks, *computed tomography scanning* (CT-Scan) dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Pada foto polos toraks, diseksi tampak sebagai pelebaran mediastinum. Pelebaran mediastinum jika lebar mediastinum lebih dari 8 cm pada proyeksi anteroposterior (AP) (Gambar 2a) tetapi jika terdapat elongasio aorta maka direkomendasikan proyeksi posteroanterior (PA) (Gambar 2b-c).¹⁰ Jika terjadi ruptur diseksi aorta, maka darah dapat terekstrasvasasi ke dalam ruang pleura ipsilateral yang menyebabkan hemotoraks (Gambar 3).¹⁰

Menurut acuan *American College of Radiology* (ACR) merekomendasikan CT-Angiografi (CTA) sebagai tes definitif pada sebagian besar pasien dengan diseksi aorta. CTA menunjukkan anatomi yang detil dari diseksi

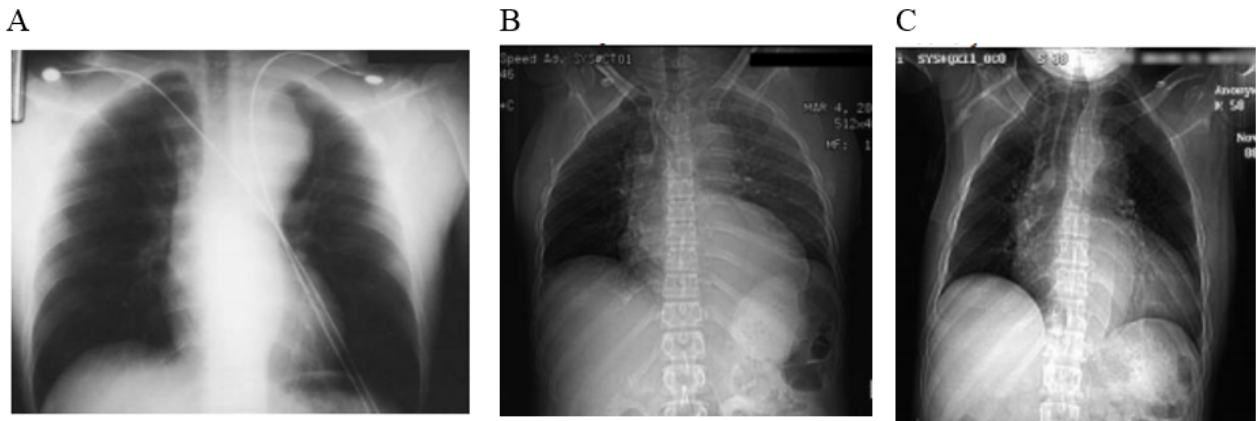
dan baik memperlihatkan formasi plak. Penelitian prospektif memperlihatkan sensitifitas sebesar 83-94% dan spesifitas 87-100%.¹⁰

Intimal flap ditemukan pada diseksi aorta kurang lebih 70% kasus. *Intimal flap* terjadi ketika darah masuk ke lapisan medial melalui robekan lapisan intima sehingga akan terbentuk gambaran *true lumen* dan *false lumen* serta dipisahkan oleh *flap* di antara dua lumen tersebut (Gambar 4).¹ *Circumferential intimal flap* disebabkan oleh diseksi yang masuk ke dalam lapisan intima, dan menyempitkan *true lumen* dengan gambaran bentuk filiformis dan intususepsi intimo-intimal memberikan gambaran *windshock* (Gambar 5).¹ Jika terdapat dua diseksi pada satu saluran maka akan tampak gambaran Mercedes-Benz (Gambar 6).¹

Pada diseksi aorta terbentuk gambaran *true lumen* dan *false lumen*. Sebagai ahli radiologi, perlu mengetahui cara membedakan antara *true lumen* dan *false lumen*, tanda yang mengindikasikan *false lumen* adalah *cobweb sign* dan *beak sign*. *Cobweb sign* dideskripsikan sebagai area hipodens tipis bentuk linier di *false lumen* yang disebabkan oleh sisa lapisan media yang tidak robek selama proses diseksi (Gambar 7a) sedangkan *beak sign* dideskripsikan sebagai hematoma bentuk baji yang membentuk suatu ruangan dari *false lumen* (Gambar 7b).¹ *True lumen* akan tampak sebagai lumen yang berhubungan tanpa bagian diseksi aorta sedangkan *false lumen* dengan trombus didalamnya (Gambar 8).¹ Temuan sekunder diseksi aorta adalah pergeseran ke arah dalam suatu kalsifikasi pada lapisan intima, penyngatan pada *false lumen* lambat, pelebaran aorta dan mediastinum serta hematoma perikardial atau pleura.¹

Penatalaksanaan

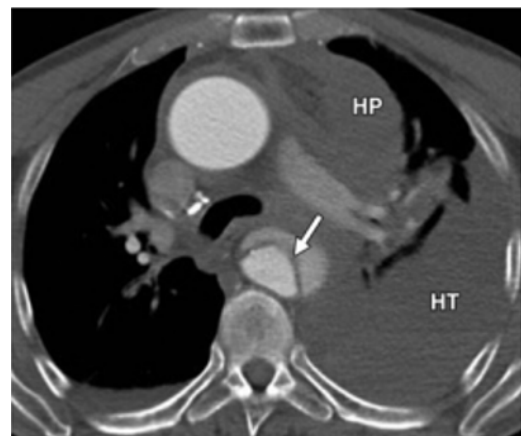
Prinsip penatalaksanaan diseksi aorta meliputi penanganan gejala akut dan terapi definitif. Pada pasien dengan kecurigaan diseksi aorta harus segera dirawat di ruangan perawatan intensif dan untuk mengontrol rasa nyeri diberikan morfin serta menurunkan tekanan darah sistolik antara 100-200 mmHg, pasien dengan hemodinamik yang tidak stabil harus di intubasi. Untuk mengontrol tekanan darah diberikan *beta-blocker intravenous* (propranolol, labetalol, verapamil dan diltiazem) sehingga menurunkan denyut jantung dibawah 60 kali/menit, jika setelah pemberian *beta-blocker* tekanan sistolik masih di atas 100 mmHg dengan keadaan mental dan fungsi ginjal yang baik, maka dapat



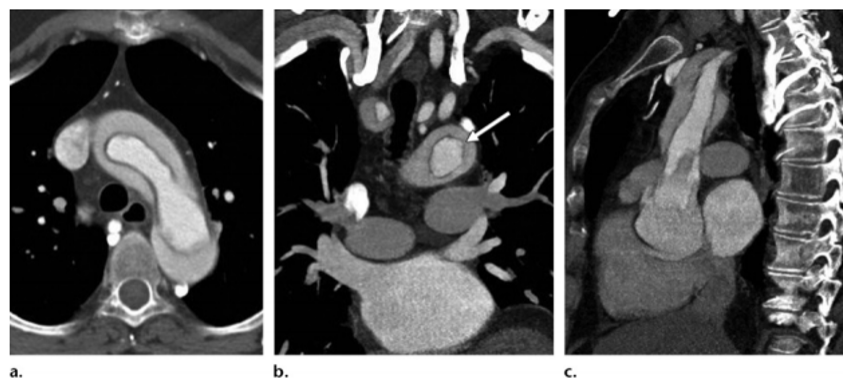
Gambar 2. (a) Foto toraks yang menunjukkan pelebaran mediastinum pada pasien dengan diseksi aorta; (b) posisi AP; (c) posisi PA.¹⁰



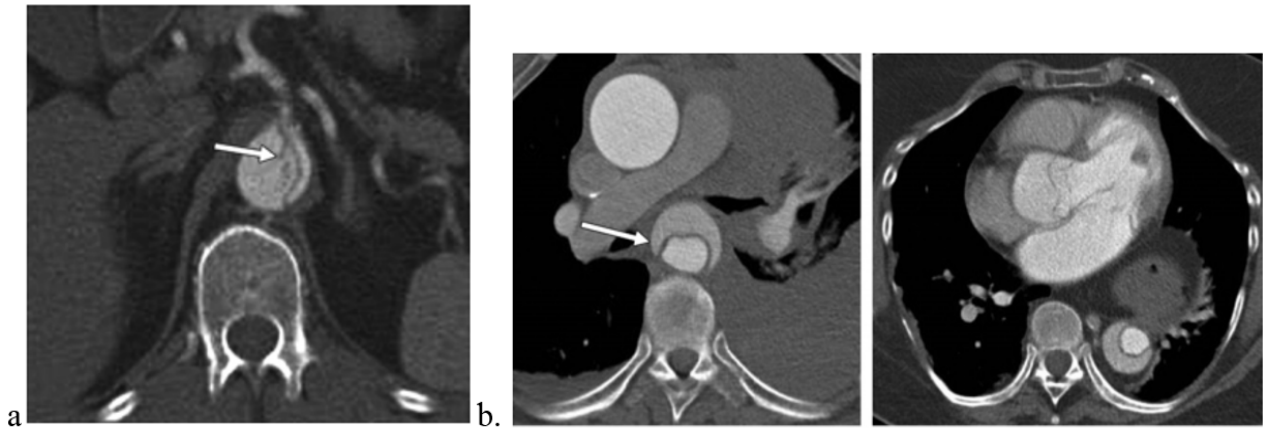
Gambar 3. Foto toraks pada pasien dengan diseksi aorta memperlihatkan hemotoraks.¹⁰



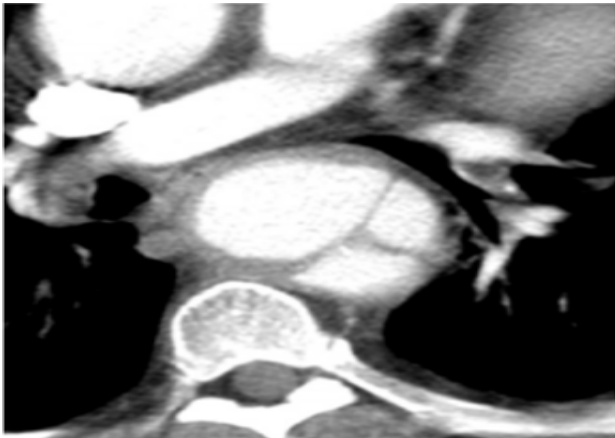
Gambar 4. *Intimal flap*. CT toraks potongan aksial memperlihatkan *intimal flap* pada diseksi aorta descendens (panah), temuan sekunder berupa hematom mediastinum, hemotoraks (HT) dan hemoperikardium (HP).¹



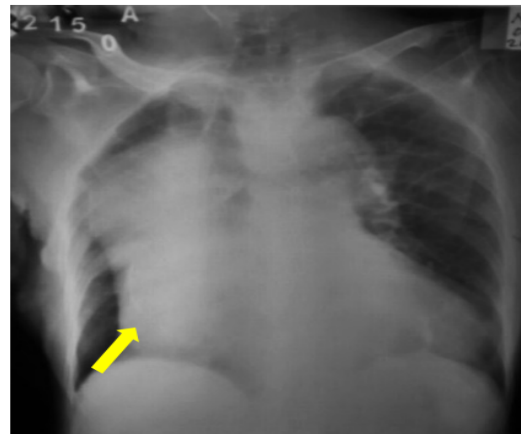
Gambar 5. *Windshock appearance*. Ct potongan aksial, koronal, dan sagital memperlihatkan diseksi aorta dengan diseksi lapisan intima berbentuk melingkar kemudian terbentuk intusussepsi intimo-intimal yang memberikan *windshock appearance*. *Inner lumen* adalah *true lumen*.¹



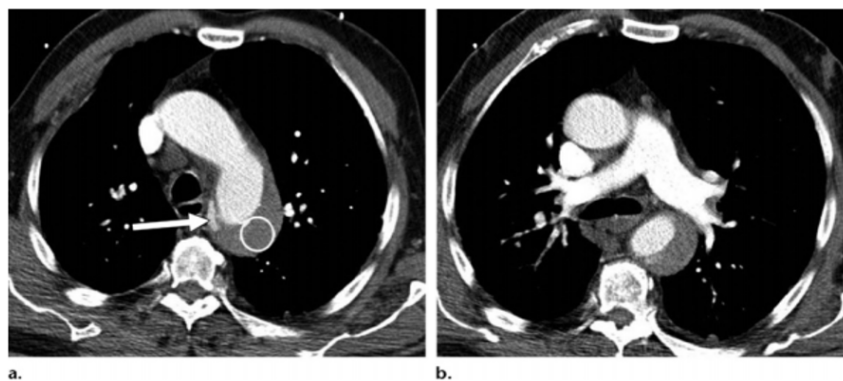
Gambar 7. (a) *Cobweb sign* pada pasien dengan diseksi aorta. (b) *Beak sign*. Tampak hematoma bentuk baji yang menghasilkan bagian yang berkembang dari *false lumen*.¹



Gambar 6. *Mercedes benz sign*. CT toraks potongan aksial memperlihatkan tiga saluran diseksi pada aorta descendens yang menyebabkan diseksi sekunder di dalam satu saluran.¹



Gambar 9. Wanita 72 tahun, tampak pelebaran mediastinum dengan kalsifikasi bentuk seperti bulan sabit. (sumber dari: PACS RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta)¹



Gambar 8. Diseksi aorta *Stanford type B*. CT dengan kontras memperlihatkan trombus *false lumen* (lingkaran) dan sisa aliran kecil pada *false lumen* (panah).¹

diberikan sodium nitroprusside *intravenous* dengan dosis awal 0,25-0,5 mcg/kg/menit.¹¹

Terapi definitif pada diseksi aorta tipe B tergantung ada tidaknya komplikasi yang terjadi pada diseksi aorta tipe B. Jika tidak terdapat komplikasi maka terapi definitif yang terbaik adalah terapi obat. Indikasi tindakan intervensi berupa pembedahan atau endovaskuler pada diseksi aorta tipe B adalah adanya oklusi cabang utama aorta yang memicu iskemia *end-organ*, hipertensi yang persisten, diseksi yang bertambah, terdapat ekspansi aneurisma dan ruptur. *Endovascular stent grafting* telah diterima sebagai tindakan invasif ringan pengganti pembedahan, terutama pada pasien stabil dengan diseksi aorta tipe B.¹¹

Sedangkan terapi definitif pada diseksi aorta tipe A harus segera dilakukan tindakan pembedahan jika pasien memiliki resiko tinggi berupa komplikasi yang mengancam jiwa seperti regurgitasi aorta, tamponade kordis dan infark miokard. Tindakan alternatif pada pasien dengan diseksi aorta tipe A yang mempunyai komplikasi iskemik adalah pemasangan *endovascular stent grafting*.¹¹

LAPORAN KASUS

Wanita 72 tahun masuk instalasi gawat darurat dengan kelemahan anggota gerak kiri dan mengeluhkan nyeri dada dan kepala sejak tiga hari sebelum masuk ke rumah sakit. Pasien mengeluhkan kelemahan anggota gerak ketika beristirahat di rumah. Hasil pemeriksaan tekanan darah 127/78 mmHg, nadi 80 x/menit, frekuensi pernafasan 16 x/menit, dan suhu 36 derajat celsius. Pupil isokor 3 mm, paresis saraf kranial VII dan XII kiri (*upper motor neuron*), tak tampak kelainan pada leher, toraks dan abdomen. Ekstremitas kiri tampak edema, reflek babinski (+) kiri dan kekuatan ekstremitas kiri nilai.¹

Hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb 12,4 g/dL; Ht 38%; trombosit 170.000 uL; leukosit 9790 uL; eritrosit 5,01 uL; gula darah sewaktu 142 mg/dL; albumin 3,10 g/dL; kalium 3,34 mmol/L; SGOT 17 U/L; SGPT 16 U/L; BUN 10,7 mg/dL dan kreatinin 0,62 mg/dL.

Hasil foto toraks yang memperlihatkan pelebaran mediastinum dengan kalsifikasi kemungkinan massa mediastinum (Gambar 9). Pada CT kepala didapatkan kalsifikasi di ganglia basalis dan infark kapsula eksterna serebri dekstra (Gambar 11). CT toraks didapatkan

diseksi aorta ascendens sesuai klasifikasi *Stanford type A* dengan trombus intralumen di aorta ascendens aspek inferoposterior (Gambar 10). Kemudian pasien di tatalaksana sebagai diseksi aorta ascendens sesuai klasifikasi *Stanford type A* dengan komplikasi infark kapsula eksterna serebri dekstra.

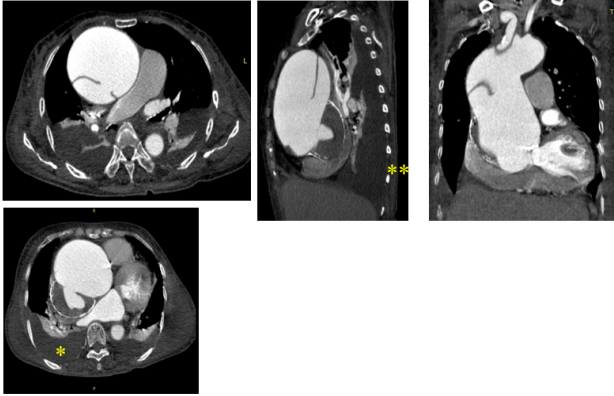
PEMBAHASAN

Pada kasus ini, pasien mempunyai riwayat nyeri dada yang disertai nyeri kepala sejak 3 hari sebelum masuk rumah sakit. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa pasien dengan diseksi aorta akut mempunyai keluhan berupa riwayat nyeri dada akut di bagian tengah dada yang menjalar ke punggung.¹

Pada kasus diseksi aorta terdapat pelebaran mediastinum sekitar 61,1% dan pergeseran kalsifikasi aorta sekitar 14,1% serta perubahan kontur jantung tercatat sekitar 25,8%.¹ Penulis juga menemukan pelebaran mediastinum dengan kalsifikasi pada foto toraks dan telah dikonfirmasi dengan CT toraks sebagai diseksi aorta ascendens sesuai klasifikasi *Stanford type A* dengan trombus intralumen di aspek inferoposterior dan disertai efusi pleura bilateral. Beberapa literatur, merekomendasikan bahwa foto toraks harus dilakukan pada kasus-kasus stroke iskemik sebagai protokol rutin skrining kejadian diseksi aorta.³ Modalitas CT toraks mempunyai keuntungan berupa waktu pelaksanaan yang pendek, ketersediaan secara luas, dan memiliki akurasi yang tinggi dalam mendiagnosis dan mengevaluasi diseksi aorta.¹ Akurasi diagnosis diseksi aorta menggunakan CT antara 88-100%.⁴ Literatur lain menyebutkan sensitivitas CT pada diseksi aorta adalah 87-94% dan spesifitas 92-100%, dan pada hasil meta-analisis komprehensif antara MRI, TEE dan CT menunjukkan CT mempunyai sensitivitas 100% dan spesifitas 98% dibandingkan kedua modalitas lain dalam mendiagnosa diseksi aorta pada pasien resiko rendah.^{1,2}

Pasien mengeluhkan sakit kepala dan kelemahan ekstremitas atas dan bawah kiri sehingga diperlukan CT kepala. Hasil CT menunjukkan infark kapsula eksterna serebri dekstra dan kalsifikasi di kedua ganglia basalis (Gambar 11). Hal ini menunjukkan salah satu komplikasi dari diseksi aorta tipe A berupa gejala malperfusi seperti pingsan (*syncope*) yang disebabkan oleh hipotensi sekunder atau obstruksi pembuluh darah otak.¹ Defisit neurologi berhubungan dengan 10-30% kasus dengan diseksi aorta dan sebagian besar

terjadi stroke iskemik (16%).^{5,8} Pada penelitian lain disebutkan bahwa 49 pasien dengan diseksi aorta, terdapat 3 pasien diseksi aorta dengan diagnosis awal sebagai infark serebri (Gambar 12).⁹

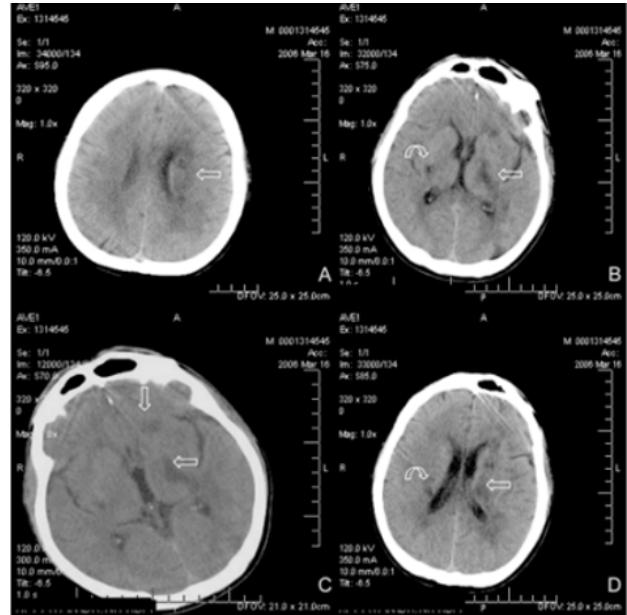


Gambar 10. CT toraks potongan aksial, koronal dan sagital. Tampak *intimal flap* di aorta ascendens sesuai gambaran diseksi aorta *Stanford type A* dengan trombus intralumen di aspek inferoposterior (***) dan efusi pleura bilateral (*). (sumber: PACS RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta).



Gambar 11. CT kepala potongan axial. Tampak lesi hipodens kapsula eksterna cerebri dekstra yang sesuai gambaran infark cerebri (tanda panah) dengan kalsifikasi di kedua ganglia basalis. (sumber: PACS RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta).

Mekanisme terjadinya iskemik atau infark serebri pada pasien dengan diseksi aorta tipe A adalah melalui dua cara, yaitu obstruksi statik dan dinamik.¹ Oklusi paling sering terjadi pada cabang arteri karotis komunis kanan, yaitu sekitar 80% pada kasus stroke.⁸ Obstruksi statik disebabkan oleh *intimal flap* masuk kedalam cabang pembuluh darah sehingga meningkatkan tekanan atau pembentukan trombus di *false lumen* di dalam cabang pembuluh darah, oleh karena itu terjadi stenosis fokal dan mengakibatkan iskemik *end-organ*. Sedangkan obstruksi dinamik disebabkan oleh *intimal flap* yang prolaps dan menutupi cabang pembuluh



Gambar 12. CT kepala dengan infark serebri akut pada korona radiata kiri, kapsula interna (panah horizontal) dan lobus frontalis (panah vertikal) serta *old-infarct* serebri pada kornu posterior kapsula interna kanan (panah melengkung).⁹

darah seperti tirai dan mengakibatkan penurunan tekanan pada *true lumen* sehingga mengakibatkan iskemik organ.¹

KESIMPULAN

Diseksi aorta harus dipertimbangkan jika datang pasien dengan gejala defisit neurologis yang disertai nyeri dada dan pemeriksaan foto toraks dapat digunakan sebagai protokol rutin sebagai skrining diseksi aorta pada pasien dengan gejala defisit neurologi, temuan berupa pelebaran mediastinum dapat mengarahkan adanya diseksi aorta kemudian harus dikonfirmasi menggunakan modalitas CT toraks untuk menemukan *intimal flap* pada aorta sebagai tanda adanya diseksi aorta. Pada kasus ini, pasien datang dengan gejala hemiparesis ekstremitas kiri disertai nyeri dada kemudian dikonfirmasi sebagai diseksi aorta dengan komplikasi iskemik serebri.

REFERENSI

1. McMahon M, Squirrell C. Multidetector CT of Aortic Dissection: A Pictorial Review. *RadioGraphics*. 2010;30(2):445-460.
2. Khan A, Macdonald S, Gomez-Jorge J. Aortic Dissection Imaging: Overview, Radiography, Computed Tomography [Internet]. *Emedicine*. medscape.com. 2016 [cited 6 September 2016]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/416776-overview>
3. Manning W, Black J. Clinical features and diagnosis of acute aortic dissection [Internet]. *Uptodate.com*. 2016 [cited 9 August 2016]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-acute-aortic-dissection>
4. LePage M, Quint L, Sonnad S, Deeb G, Williams D. Aortic Dissection. *American Journal of Roentgenology*. 2001;177(1):207-211.
5. Gaul C, Dietrich W, Friedrich I, Sirch J, Erbguth F. Neurological Symptoms in Type A Aortic Dissections. *Stroke*. 2006;38(2):292-297.
6. Mancini M. Aortic Dissection [Internet]. *Emedicine*. medscape.com. 2016 [cited 7 July 2016]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/2062452-overview>
7. Berger F, Smithuis R, Delden O. The Radiology Assistant : Thoracic Aorta - the Acute Aortic Syndrome : Aortic Dissection, Intramural Hematoma and Penetrating Ulcer [Internet]. *Radiologyassistant.nl*. 2006 [cited 9 July 2016]. Available from: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p441baa8530e86/thoracic-aorta-the-acute-aortic-syndrome.html>
8. Hayashi K, Horie N, Suyama K, Nagata I. Aortic Dissection Complicated with Fatal Cerebral Infarction: Case Report and Review of Literatures. *Open Journal of Modern Neurosurgery*. 2012;02(02):21-24.
9. Ngernsritrakul T, Sathirapanya P. Type A aortic dissection presenting as acute ischemic stroke caution for thrombolytic therapy: A case report and literatures review. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2008;91(8):1302-1307.
10. Mancini M. Aortic Dissection Workup [Internet]. *Emedicine.medscape.com*. 2016 [cited 12 July 2016]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/2062452-workup>
11. Black J, Manning W. Management of acute aortic dissection [Internet]. *Uptodate.com*. 2017 [cited 17 June 2016]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-aortic-dissectio>

PENCITRAAN DAN TERAPI *TRANSCATHETER ARTERIAL CHEMOINFUSION* PADA *UNRESECTABLE ADENOCARCINOMA COLORECTAL*

Pramiadi¹, Bagaswoto Poedjomartono², Sudarmanta²

¹ *Residen Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada*

² *Staf Pengajar Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada*

Imaging and Transcatheter Arterial Chemoinfusion Treatment in Unresectable Adenocarcinoma Colorectal

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the fourth most common cancer in worldwide. In the last 10 years, the mortality rate of CRC has decreased by more than 20% and 5-year survival remains approximately 60% due to the rising developments in diagnostic techniques and optimization of surgical, neoadjuvant and palliative therapies.

We reported a case of 80-years-old woman with diarrhea, blood in the stool and weight loss for a year. The patient was diagnosed colonic polyp eight years ago. In double-contrast barium enema (DCBE) showed filling defects in sigmoid with pedunculated form. Optical colonoscopy demonstrated tumor in sigmoid. Computed Tomography (CT) abdomen showed circumferential thickening and luminal narrowing of sigmoid colon with stranding of the serosa and mesenteric fat as well as enlarge pericolic nodes without distant metastasis, American Joint Committee on Cancer staging T3N1M0. Histopathological diagnosis was well differentiation adenocarcinoma. We concluded as unresectable adenocarcinoma colorectal. Patient received Transcatheter Arterial Chemoinfusion (TACI) with Oxaliplatin and Bevacizumab in three courses every 2 months. After first TACI, symptoms and patient's performance status improved without systemic side effects. Arteriography imaging showed decrease in tumor staining after third TACI. CT evaluation showed a significant decrease of tumor size, no nodal and distant metastases.

In this case, TACI treatment with Oxaliplatin and Bevacizumab in unresectable adenocarcinoma colorectal demonstrated improved patient's performance status, partial response, decrease stage and symptoms, without systemic side effects. This prove that TACI treatment may be an effective palliative therapy for unresectable colorectal cancer. Further studies should be performed to verify these findings.

We reported a case of a woman with unresectable adenocarcinoma colorectal showed good results after received TACI treatment.

Keywords: Imaging adenocarcinoma colorectal, Transcatheter Arterial Chemoinfusion, unresectable adenocarcinoma colorectal

ABSTRAK

Kanker kolorektal (KKR) adalah kanker paling banyak keempat di seluruh dunia. Dalam 10 tahun terakhir, angka kematian KKR telah menurun lebih dari 20% dan harapan hidup 5 tahun tetap sekitar 60% karena meningkatnya perkembangan teknik diagnostik dan optimalisasi teknik bedah, terapi neo-adjuvant dan paliatif.

Kami melaporkan kasus wanita berusia 80 tahun dengan keluhan diare, darah dalam tinja dan penurunan berat badan selama

setahun. Pasien didiagnosis polip kolon delapan tahun lalu. Pada *Double-Contrast Barium Enema* (DCBE) tampak *filling defect* pada sigmoid dengan bentuk *pedunculated*. Kolonoskopi menunjukkan tumor di sigmoid. *Computed Tomography* (CT) abdomen tampak penebalan sirkumferensial dan penyempitan lumen pada sigmoid, dengan *fat stranding* pada lapisan serosa dan mesenterika serta pembesaran limfonodi perikolon tanpa metastasis jauh, Stadium *American Joint Committee on Cancer* T3N1M0. Diagnosis histopatologi merupakan adenokarsinoma diferensiasi baik. Kami simpulkan sebagai *unresectable adenocarcinoma colorectal*. Pasien menjalani terapi *Transcatheter Arteri Chemoinfusion* (TACI) dengan Oxaliplatin dan Bevacizumab dalam tiga prosedur setiap 2 bulan. Setelah TACI pertama, gejala dan status kinerja pasien membaik tanpa efek samping sistemik. Pencitraan arteriografi menunjukkan penurunan *tumor staining* setelah TACI ketiga. CT evaluasi menunjukkan penurunan yang signifikan pada ukuran tumor, tidak ada nodal metastasis maupun dan metastasis jauh.

Pada kasus ini, terapi TACI dengan Oxaliplatin dan Bevacizumab pada *unresectable adenocarcinoma colorectal* menunjukkan peningkatan status kinerja pasien, *partial response*, penurunan gejala dan stadium kanker, tanpa efek samping sistemik. Ini membuktikan bahwa terapi TACI mungkin dapat menjadi terapi paliatif yang efektif untuk *unresectable adenocarcinoma colorectal*. Studi lebih lanjut harus dilakukan untuk memverifikasi temuan ini.

Kami melaporkan kasus seorang wanita dengan *unresectable adenocarcinoma colorectal* yang menunjukkan hasil yang baik setelah menerima terapi TACI.

Kata Kunci: pencitraan adenokarsinoma kolorektal, *Transcatheter Arteri Chemoinfusion*, *unresectable adenocarcinoma colorectal*

PENDAHULUAN

Kanker Kolorektal (KKR) merupakan keganasan ketiga terbanyak didiagnosis dan penyebab kematian karena kanker keempat terbanyak di dunia, terhitung sekitar 1,4 juta kasus baru dan hampir 693.900 kematian pada tahun 2012.¹ Di Indonesia, KKR menjadi masalah kesehatan masyarakat pada saat ini karena menjadi peringkat ketiga terbanyak dari semua jenis kanker yang terdiagnosis dengan *incidence rate* 19,1 pada pria dan 15,6 pada wanita per 100.000 penduduk.² Angka mortalitas KKR di Indonesia 18.958 pasien pada tahun 2012, insiden dan mortalitas yang tinggi ini dikarenakan kurangnya deteksi dini dan kesadaran masyarakat

terhadap KKR.³

Dalam 10 tahun terakhir *mortality rate* KKR telah menurun lebih dari 20% karena meningkatnya perkembangan teknik diagnostik dan optimasi teknik bedah, terapi *neoadjuvant* dan paliatif.⁴ Modalitas pencitraan yang digunakan dalam tatalaksana KKR saat ini sangat bervariasi dan heterogen di berbagai negara maupun institusi kesehatan.⁴ Pilihan dan rekomendasi terapi KKR tergantung dari beberapa faktor seperti stadium kanker, histopatologi, kemungkinan efek samping, kondisi pasien dan preferensi pasien.⁵ Kemoterapi dapat dilakukan dengan prosedur minimal invasif *Transcatheter Arteri Chemoinfusion* (TACI), dengan melakukan infus kemoterapi pada *feeding artery* yang mensuplai darah ke tumor, yang bertujuan memaksimalkan konsentrasi dan serapan obat di organ target serta meminimalkan toksisitas sistemik.⁶

Dalam satu dekade terakhir ini, usia harapan hidup pasien KKR telah meningkat di seluruh dunia.⁷ Di Asia usia harapan hidup hidup 5 tahun sekitar 60%.⁷ Hal ini berhubungan dengan meningkatnya deteksi dini dan kemajuan pada penanganan KKR.⁷

Faktor Risiko

Faktor risiko KKR dibagi menjadi dua yaitu faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah riwayat kanker atau polip adenoma kolorektal pada individu dan atau keluarga, riwayat menderita penyakit kronis inflamatori pada usus, faktor genetik yang diwariskan termasuk *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) dan *Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer* (HNPCC) yang juga disebut *Lynch syndrome*.⁸ Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah keterbatasan aktivitas, obesitas, konsumsi tinggi daging merah, merokok dan kebiasaan konsumsi alkohol.⁸

Gejala Klinis

Karakteristik dari gejala klinis KKR dapat berupa timbulnya obstruksi usus, perdarahan (*hematochezia*, *enterorrhagia*), perubahan kebiasaan buang air besar, dan efek sistemik seperti penurunan berat badan yang signifikan.⁹ Gejala klasik KKR meliputi konstipasi, darah dalam tinja, penurunan kaliber tinja, kehilangan nafsu makan, penurunan berat badan, mual dan atau

muntah.^{10,11}

Patogenesis

KKR terjadi sebagai akibat dari defek genetik dan abnormalitas molekular yang berhubungan dengan pembentukan dan progresifitas pertumbuhan sel. Perubahan dari kolonosit normal menjadi jaringan adenomatosa dan akhirnya karsinoma kolorektal menimbulkan sejumlah mutasi yang mempercepat pertumbuhan sel.¹² Terdapat dua mekanisme yang menimbulkan instabilitas genom dan berujung pada KKR yaitu: instabilitas kromosom (*Chromosomal Instability* atau CIN) dan instabilitas mikrosatelit (*Microsatellite Instability* atau MIN).¹³⁻¹⁵ Awal dari proses terjadinya kanker kolon yang melibatkan mutasi somatik terjadi pada gen *Adenomatous Polyposis Coli* (APC) yang selanjutnya berkembang menjadi adenoma. Transisi dari adenoma menjadi karsinoma merupakan akibat dari mutasi gen supresor tumor p53 yang merupakan transformasi akhir menuju keganasan.¹³⁻¹⁵

Pencitraan Radiologi pada Kanker Kolorektal

Pencitraan pada KKR dibagi menjadi pencitraan untuk penegakan diagnosis, stadium tumor dan evaluasi terapi. *American College of Radiology* merekomendasikan modalitas yang digunakan untuk penegakan diagnosis dengan modalitas DCBE, *Flexible Sigmoidoscopy*, *Colonoscopy* dan *CT Colonography*.⁵ Penetapan stadium direkomendasikan dengan modalitas CT dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI).^{4,6,18} Sedangkan evaluasi terapi dan deteksi metastasis menggunakan modalitas CT, MRI dan *Positron Emission Tomography-Computed Tomography* (PET-CT).^{4,6,18}

Morfologi gambaran KKR dalam pemeriksaan DCBE dapat terlihat sebagai gambaran *filling defect* berbentuk *sessile* atau *pedunculated*, *exophytic*, sirkumferensial (*apple-core*), ulserasi maupun desmoplastik.¹⁹ *Flexible Sigmoidoscopy* lebih aman, lebih cepat, lebih mudah ditoleransi dan tidak memerlukan sedasi, namun memerlukan pemeriksaan lanjutan dengan kolonoskopi dikarenakan tidak dapat mendeteksi lesi di proksimal kolon.²⁰ Kolonoskopi telah dianggap sebagai baku emas untuk deteksi dini KKR, karena sensitivitasnya 96,7% dan spesifisitasnya 98% untuk mendeteksi polip kolon sekaligus dimungkinkan untuk tindakan polipektomi yang selanjutnya

dikirim untuk pemeriksaan histopatologi.^{19,20} *CT Colonography* atau *virtual colonoscopy* bersifat non-invasif yang menghasilkan gambar dua dimensi untuk mengidentifikasi lesi di kolon dan gambar rekonstruksi tiga dimensi yang menghasilkan gambaran prospektif endoluminal kolon dan rectum.^{4,16,20-25} Dibandingkan dengan kolonoskopi, *CT colonography* lebih aman, lebih cepat dan lebih murah dengan efektifitas hasil yang hampir sama, adapun kekurangannya tidak memungkinkan melakukan biopsi maupun pengangkatan polip.^{4,23-25}

CT digunakan secara luas untuk menilai stadium tumor pre-operatif, ekstensi tumor ke jaringan sekitar, metastasis, abnormalitas vaskular dan kemungkinan penyulit operasi maupun komplikasi tumor.^{19,26} Pada CT, KKR biasanya terlihat sebagai massa jaringan lunak yang menyempitkan lumen kolon dan dapat juga bermanifestasi sebagai penebalan fokal dinding kolon dan penyempitan lumen.²⁶ Sebuah studi meta-analisis menunjukkan bahwa sensitivitas dan spesifisitas membedakan antara T1/T2 dibandingkan T3/T4 masing-masing adalah 86% dan 78%.²⁷ MRI merupakan modalitas yang paling akurat untuk penentuan stadium KKR, akurasi berkisar antara 84-90%.^{4,19} MRI direkomendasikan sebagai modalitas standar untuk penentuan stadium pre-operatif.^{28,29}

Penilaian evaluasi respon pengobatan KKR berdasarkan pada kriteria *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) yang didasarkan pada pengurangan ukuran tumor yang diukur dengan modalitas pencitraan anatomi seperti CT atau MRI (Tabel 1).^{30,31} *Dynamic Contrast Enhanced CT* (DCE-CT) menjadi teknik yang valid untuk menilai angiogenesis tumor dan memonitor pengendalian penyakit setelah terapi lokal-regional.³⁰ *Dynamic contrast-enhanced MRI* (DCE-MRI) dan DWI berguna untuk evaluasi respon setelah kemoterapi dimana menunjukkan efek biologis dan fungsional pengobatan, sebagai tanda awal respon terapi karena apoptosis sel, anti-angiogenesis dapat terdeteksi sebelum perubahan ukuran tumor mulai 2 minggu paska terapi.^{4,28-30} PET-CT menjadi modalitas yang berharga untuk menilai respon terapi paska kemoradioterapi neo-adjuvant, dengan respon metabolik yang dini pada FDG PET memungkinkan terjadi perubahan pada manajemen terapi.³² FDG PET-CT telah terbukti lebih unggul akurasi dalam penilaian nodal metastasis, deteksi metastasis hepar dan metastasis ekstrahepatik.³²

Tabel 1. Kriteria Respon RECIST, Versi 1.1³¹

Tingkat	Kriteria Respon
<i>Complete response</i>	Hilangnya semua lesi target. Semua kelenjar getah bening patologis (target atau non-target) harus memiliki pengurangan sumbu pendek < 10 mm
<i>Partial response</i>	Penurunan $\geq 30\%$ dari panjang diameter lesi target, menggunakan diameter terpanjang sebagai dasar acuan.
<i>Progressive disease</i>	Peningkatan $\geq 20\%$ dari panjang diameter lesi target, adanya satu atau lebih lesi baru juga dianggap <i>progressive disease</i>
<i>Stable disease</i>	Penyusutan yang tidak memenuhi syarat untuk <i>partial response</i> atau peningkatan yang tidak memenuhi syarat untuk <i>progressive disease</i>

Stadium Kanker Kolorektal

Stadium KKR dapat dilakukan dengan menggunakan dua sistem. Sistem tradisional menurut Dukes yang sebagian besar telah digantikan oleh sistem TNM yang diterbitkan oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Tabel 2), tetapi tetap saja sering digunakan secara klinis. Sistem stadium ini berhubungan dengan prognosis dan usia harapan hidup 5 tahun dari pasien. Direkomendasikan menggunakan sistem stadium TNM dengan sistem Dukes yang telah dimodifikasi oleh Astler-Coller (Tabel 3).^{16,17}

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan KKR bersifat multi-disiplin yang melibatkan beberapa spesialisasi/sub-spesialisasi antara lain gastroenterologi, bedah digestif, onkologi medik, dan radioterapi. Terapi bedah merupakan modalitas utama untuk stadium dini dengan tujuan kuratif. Kemoterapi adalah pilihan pertama pada kanker stadium lanjut dengan tujuan paliatif.^{9,10} Regimen standar kemoterapi baik adjuvan maupun paliatif yang dianjurkan adalah FOLFOX yang terdiri dari 5-fluorouracil, leucovorin dan oxaliplatin. *Targeted-therapy* telah berkembang pesat dan dapat diberikan dalam berbagai situasi klinis, baik sebagai obat tunggal maupun kombinasi dengan modalitas terapi lainnya. *Targeted-therapy* yang biasa digunakan untuk KKR adalah bevacizumab, yang menjadi regimen alternatif untuk terapi adjuvant pasien KKR stadium III dan terapi paliatif pada stadium IV, yang dikombinasikan dengan FOLFOX.^{5,18}

Tabel 2. Sistem Klasifikasi TNM untuk Stadium Kanker Kolorektal menurut AJCC edisi 7¹⁷

Klasifikasi	Definisi Klasifikasi TNM
T – Tumor primer	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada tumor primer
Tis	Karsinoma insitu, invasi lamina propia atau intraepitelial
T1	Invasi tumor di lapisan sub-mukosa
T2	Invasi tumor di lapisan otot propria
T3	Invasi tumor melewati otot propria ke subserosa atau masuk ke jaringan perikolik atau perirektal yang tidak dilapisi peritoneum
T4a	Penetrasi tumor ke permukaan peritoneum visceral
T4b	Invasi tumor secara langsung atau mengikuti terhadap organ atau struktur sekitarnya
N – Kelenjar limfe regional	
Nx	Kelenjar limfe regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak didapatkan kelenjar limfe regional
N1	Metastasis pada 1 - 3 kelenjar limfe regional
N1a	Metastasis pada satu kelenjar limfe regional
N1b	Metastasis pada 2 - 3 kelenjar limfe regional
N1c	Deposit tumor pada subserosa, mesenterium, atau jaringan perikolik atau perirektal yang tidak dilapisi peritoneum tanpa metastasis kelenjar limfe regional
N2	Metastasis pada 4 atau lebih kelenjar limfe regional
N2a	Metastasis pada 4 – 6 kelenjar limfe regional
N2b	Metastasis pada 4 atau lebih kelenjar limfe regional
M – Metastase jauh	
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh
M1a	Metastasis terbatas pada satu organ atau tempat (misalnya, hepar, pulmo, ovarium, kelenjar limfe non regional)
M1b	Metastasis pada lebih dari satu organ atau tempat atau peritoneum

Transcatheter Arterial Chemoinfusion

TACI adalah teknik minimal invasif pada bidang radiologi intervensional dalam melakukan terapi lokal-regional yang dipandu fluoroskopi untuk pengobatan pada pasien dengan tumor primer dan metastasis.⁶ Tujuan dari terapi ini untuk mematikan sel tumor dengan cara melakukan infus kemoterapi melalui kateter arteri

secara selektif pada *feeding artery* yang mensuplai darah ke tumor, sehingga didapatkan konsentrasi dan serapan obat yang maksimal pada organ target dan peningkatan respon terapi dengan efek samping sistemik yang minimal.^{6,33,34}

Tabel 3. Kriteria Respon RECIST, Versi 1.1³¹

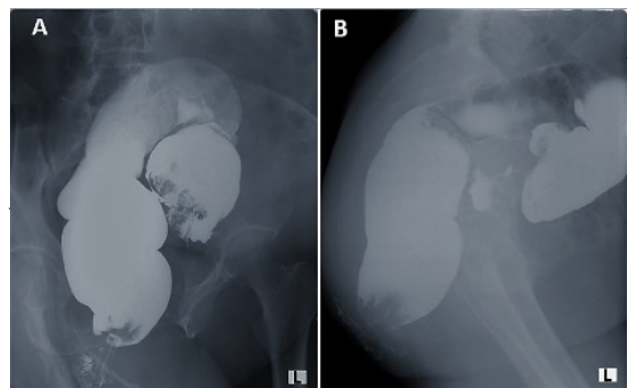
Stadium	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
IIIB	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
IVB	T4b	N1-N2	M0	C	C3
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

Teknik TACI telah terbukti mampu mematikan sel tumor lebih kuat dari teknik kemoterapi konvensional, dan menunjukkan peningkatan usia harapan hidup pada beberapa penelitian.⁶ Dengan teknik *Digital Subtraction Angiographic* (DSA) pada TACI sangat dimungkinkan untuk mengevaluasi respon terapi dengan mengukur *tumor staining* dan vaskularisasi pada *feeding artery*.⁶ Evaluasi pencitraan biasanya dilakukan 4-6 minggu setelah terapi, dan respon terapi maksimum biasanya terlihat 3-4 bulan setelah terapi.⁶ Karakteristik terapi TACI yang unik ini memberikan pilihan terapi yang menarik pada pasien yang sebelumnya memiliki beberapa alternatif pilihan terapi.⁶

LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 80 tahun dengan keluhan

buang air besar berdarah, merah segar, berlendir dan berbau disertai gangguan kebiasaan buang air besar sejak lebih kurang 1 tahun. Pasien mengalami penurunan berat badan dalam satu tahun terakhir. Pasien memiliki kebiasaan makan makanan berlemak namun kurang makan makanan berserat. Pasien tidak memiliki kebiasaan merokok maupun minum alkohol. Pasien memiliki riwayat menderita proktitis kronis non spesifik dengan disertai polip kolon 8 tahun yang lalu. Dalam keluarga tidak ada yang menderita KKR.



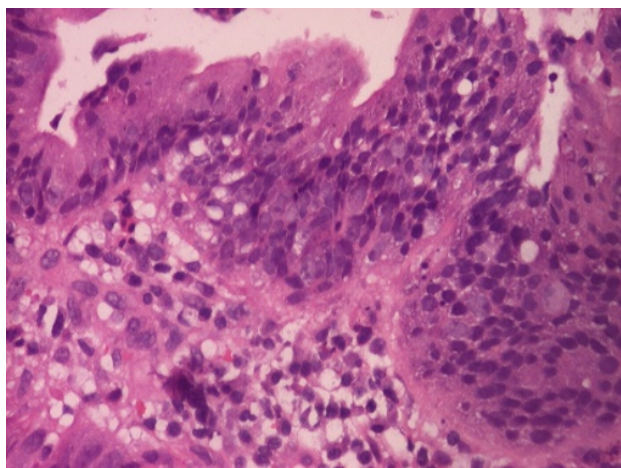
Gambar 1. DBCE menunjukkan adanya *filling defect* pada sigmoid dengan bentuk *pedunculated* (*valve phenomenon*) (A) Proyeksi oblik kiri. (B) Proyeksi lateral.



Gambar 2. Kolonoskopi: tumor di sigmoid pars proksimal dengan divertikulitis.

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan CT abdomen untuk penegakan stadium tumor yang hasilnya menunjukkan penebalan sirkumferensial dan penyempitan lumen pada kolon sigmoid ukuran 9,1 cm x 8,3 cm x 7,4 cm, dengan *fat stranding* pada lapisan serosa dan mesenterika serta pembesaran limfonodi

perikolon tanpa metastasis jauh (Gambar 4). Dari hasil tersebut disimpulkan bahwa pasien ini masuk dalam T3N1M0 stadium IIIB berdasarkan AJCC. Dikarenakan pasien menolak untuk dilakukan pengobatan dengan operasi dan dianggap sebagai kasus *unresectable adenocarcinoma colorectal*, sehingga diputuskan untuk dilakukan pengobatan dengan prosedur TACI.



Gambar 3. Patologi Anatomi: adenokarsinoma diferensiasi baik.

Pasien menjalani pengobatan TACI dalam tiga prosedur setiap 2 bulan. Prosedur TACI dilakukan dengan cara memasukkan catheter Simons-2,5Fr melalui arteria mesenterika inferior sinistra, pada arteriografi selektif tampak arteri mesenterika inferior sebagai *feeding artery* dari tumor yang ditandai dengan tumor staining yang hipervaskuler di daerah rektosigmoid. Kemudian dilakukan infus oxaliplatin 50 mg dan bevacizumab 100 mg.

Setelah prosedur TACI pertama, gejala dan status kinerja pasien membaik tanpa efek samping sistemik. Pada arteriografi serial menunjukkan penurunan *tumor staining* setelah prosedur TACI ketiga (Gambar 5). Sedangkan pada CT evaluasi menunjukkan penurunan yang signifikan pada ukuran tumor menjadi 2,13 cm x 4,92 cm x 4,35 cm, tidak ada nodal metastasis maupun metastasis jauh, pada penilaian stadium ulang terjadi penurunan stadium menjadi T3N0M0 stadium IIA (Gambar 6). Dari hasil ini disimpulkan respon pengobatan TACI pada kasus ini berupa penurunan stadium dan *partial response* menurut kriteria RECIST.

PEMBAHASAN

Perkembangan teknik diagnostik dan terapi dalam tatalaksana KKR saat ini sangat bervariasi dan heterogen. Pilihan dan rekomendasi terapi KKR tergantung pada stadium, histopatologi, kemungkinan efek samping, kondisi pasien dan preferensi pasien, yang memungkinkan beberapa alternatif pilihan terapi pada pasien.

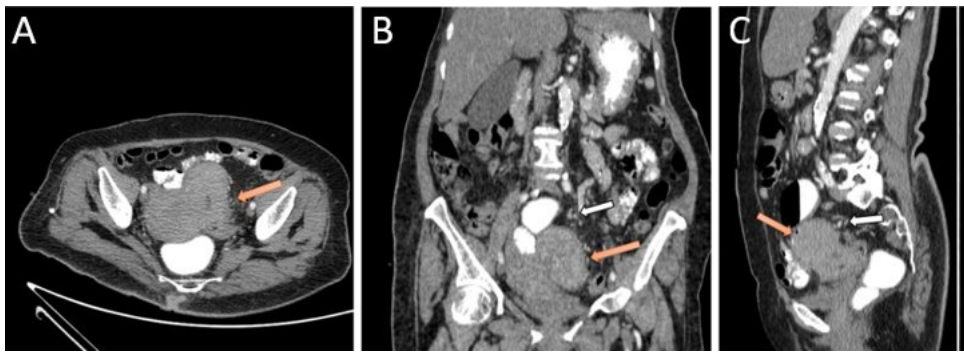
Pada kasus ini pasien seorang wanita usia 80 tahun dengan riwayat polip kolon dengan gejala klinis buang air besar berdarah, merah segar, berlendir dan berbau disertai gangguan kebiasaan buang air besar, mengalami penurunan berat badan serta memiliki kebiasaan makan makanan berlemak namun kurang makan makanan berserat. Dari usia, faktor risiko, dan gejala klinis yang sangat mengarah diagnosis KKR.

Penegakan diagnosis kasus ini menggunakan modalitas DBCE dan *colonoscopy*, dimana pada DCBE ditemukan *filling defect* bentuk *pedunculated* dan pada *colonoscopy* tumor terdeteksi di colon sigmoid pars proksimal. DCBE dipilih karena bersifat non-invasif sedangkan *colonoscopy* dipilih karena sebagai pemeriksaan baku emas dan dapat dilakukan biopsi untuk pemeriksaan patologi anatomi.^{19,20} Lokasi tumor berada di sigmoid yang merupakan lokasi terbanyak kedua setelah rektum.³⁵

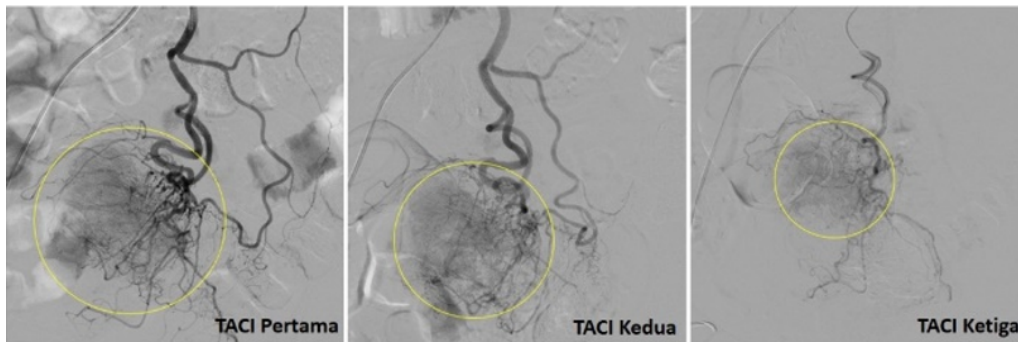
Pada kasus ini, hasil pemeriksaan histopatologis disimpulkan sebagai suatu adenokarsinoma diferensiasi baik. 95% KKR merupakan adenokarsinoma yang berasal dari polip kolon yang berkembang menjadi kanker, dimana secara umum prognosinya cukup baik.³⁶

Penetapan stadium pada kasus ini dengan pemeriksaan CT untuk menilai ekstensi tumor ke jaringan sekitar, metastasis, abnormalitas vaskular maupun komplikasi tumor.²⁶ Hasil pemeriksaan CT menunjukkan tumor di sigmoid proksimal 9,1 cm x 8,3 cm x 7,4 cm yang disertai penyempitan lumen kolon yang cukup berat, dengan invasi ke subserosa dan lemak mesenterium dengan gambaran *fat stranding* tetapi tidak didapatkan adanya infiltrasi ke jaringan disekitarnya, namun terdapat nodul metastasis pada peri-kolon, tak tampak metastasis pada hepar. Disimpulkan bahwa pasien ini masuk dalam T3N1M0 stadium IIIB berdasarkan AJCC.

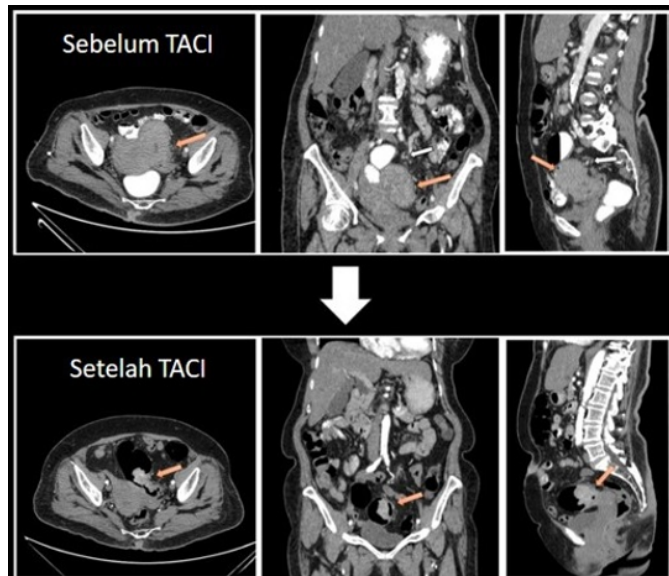
Pilihan terapi KKR pada stadium IIIB menurut ESMO *Consensus Guidelines* adalah *wide surgical resection* dengan anastomosis yang dilanjutkan



Gambar 4. CT abdomen menunjukkan penebalan sirkumferensial dan penyempitan lumen pada kolon sigmoid ukuran 9,1 cm x 8,3 cm x 7,4 cm, dengan *fat stranding* pada lapisan serosa dan mesenterika (panah merah) serta pembesaran limfonodi perikolon (panah putih) tanpa metastasis jauh. (A) Potongan axial; (B) potongan coronal; (C) potongan sagital.



Gambar 5. Arteriografi menunjukkan penurunan *tumor staining* dan vaskularisasi pada *feeding artery* tumor (lingkaran kuning) dari TACI pertama ke TACI ketiga



Gambar 6. CT abdomen evaluasi, sebelum TACI ukuran 9,1 cm x 8,3 cm x 7,4 cm (panah merah) disertai pembesaran limfonodi perikolon (panah putih), Setelah 3 kali prosedur TACI menunjukkan penurunan yang signifikan pada ukuran tumor menjadi 2,13 cm x 4,92 cm x 4,35 cm, tidak ada nodal metastasis maupun dan metastasis jauh.

kemoterapi ajuvan setelah pembedahan.⁵ Pada kasus ini dikarenakan pasien menolak untuk dilakukan operasi maka dianggap sebagai *unresectable adenocarcinoma colorectal*, sehingga diputuskan untuk dilakukan pengobatan kemoterapi dengan prosedur TACI untuk terapi paliatif dengan kombinasi oxaliplatin dan bevacizumab dalam tiga kali prosedur setiap 2 bulan. Pemilihan terapi TACI dikarenakan keunikan karakteristik terapi yang terbukti mampu mematikan sel tumor lebih kuat dari teknik kemoterapi konvensional, dan menunjukkan peningkatan usia harapan hidup.⁶ Selain itu, pada TACI memungkinkan untuk dilakukan evaluasi pengobatan secara bersamaan.³³

Pada evaluasi terapi dengan pemeriksaan serial arteriografi didapatkan penurunan dari *tumor staining* dan vaskularisasi pada *feeding artery* dari TACI pertama sampai TACI ketiga. Sedangkan CT evaluasi menunjukkan ukuran tumor mengecil menjadi 2,13 cm x 4,92 cm x 4,35 cm dan tidak didapatkan adanya infiltrasi ke jaringan di sekitarnya maupun nodul metastasis serta metastasis jauh pada hepar setelah tindakan TACI ketiga, berdasarkan RECIST dikategorikan *partial response* dan pada penilaian stadium ulang terjadi penurunan stadium menjadi T3N0M0 stadium IIA.

Ini membuktikan bahwa penatalaksanaan KKR pada kasus ini, terapi TACI dengan menggunakan infus oxaliplatin dan bevacizumab dalam tiga kali prosedur cukup efektif sebagai terapi paliatif. Namun studi lebih lanjut harus dilakukan untuk memverifikasi temuan ini.

KESIMPULAN

Pemilihan modalitas pencitraan radiologi yang tepat dalam diagnosis, penetapan stadium dan evaluasi pengobatan sangat penting dalam manajemen KKR yang dapat membantu dalam pilihan terapi, keberhasilan pengobatan dan angka harapan hidup penderita KKR.

Kami melaporkan kasus seorang wanita dengan *unresectable adenocarcinoma colorectal* yang menunjukkan hasil yang baik setelah menerima terapi TACI berupa *partial response*, penurunan stadium, hilangnya gejala klinis dan peningkatan kualitas hidup tanpa efek samping sistemik.

REFERENSI

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Abdullah M, Sudoyo AW, Utomo AR, et al. Molecular profile of colorectal cancer in Indonesia: is there another pathway? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2012;5(2):71-8.
3. Sudoyo AW, Lesmana CRA, Krisnuhoni E, et al. Detection Rate of Colorectal Adenoma or Cancer in Unselected Colonoscopy Patients: Indonesian Experience in a Private Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:9801-4.
4. Kekelidze M, Errico LD, Pansini M, et al. Colorectal cancer: Current imaging methods and future perspectives for the diagnosis, staging and therapeutic response evaluation. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8502-14.
5. Schmoll HJ, Van cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2479-516.
6. Lewandowski RJ, Liapi E, Salem R. Transcatheter Intraarterial Therapies: Rationale and Overview. *Radiology.* 2011;259(3):641-57.
7. Moghimi-Dehkordi B, Safaee A. An overview of colorectal cancer survival rates and prognosis in Asia. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(4):71-5.
8. Haggar FA, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;6(212):191-7.
9. Fernandes GMDM, Leme CVD, Ruiz-Cintra MT, et al. Clinical and epidemiological evaluation of patients with sporadic colorectal cancer. *J Coloproctology.* 2014;34(4):216-23.
10. Adelstein B-A, Macaskill P, Chan SF, et al. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2011;11(1):65.
11. Astin M, Griffin T, Neal RD, et al. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pr.* 2011;61:231-43.
12. Bullard DKM, Rothenberger DA: Colon, Rectum, and Anus. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al, editors. *Schwartz's Principles of Surgery.* 9th ed. Chicago: McGraw-Hill; 2010, p1057-70.
13. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990;61:759-67.
14. Coura R dos S, Ashton-Prolla P, Prolla JC. Hereditary non-papillomatous colorectal cancer: hereditary

- predisposition diagnosis and prevention. *Arq Gastroenterol.* 2005;42(2):99-106.
15. Bardhan K, Liu K. Epigenetics and Colorectal Cancer Pathogenesis. *Cancers.* 2013;5:676-713.
 16. Iyer RB, Silverman PM, Dubrow RA, et al. Imaging in the Diagnosis, Staging, and Follow-Up of Colorectal Cancer. *AJR.* 2002;179:3-13.
 17. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al editors, Springer, New York 2010.
 18. Poston GJ, Tait D, Connell SO. Diagnosis and management of colorectal cancer: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2011;343:d6751:1-5.
 19. Gollub MJ, Schwartz LH, Akhurst T. Update on Colorectal Cancer Imaging. *Radiol Clin N Am.* 2007;45:85-11.
 20. Zoghbi M El, Cummings LC, Zoghbi M El, et al. New era of colorectal cancer screening. *World J Gastrointest Endosc.* 2016;8(5):252-8.
 21. Chen SC, Lu DSK, Hecht JR, et al. CT Colonography: Value of Scanning in Both the Supine and Prone Positions. *AJR.* 1999;172:595-9.
 22. Pj P. Screening CT Colonography : How I Do It. *AJR.* 2007;189:290-8.
 23. Pickhardt PF. Differential Diagnosis of Polypoid Lesions Seen at CT Colonography (Virtual Colonoscopy). *RadioGraphics.* 2004;24:1535-56.
 24. Heiken JP, Peterson CM, Menias CO. Virtual colonoscopy for colorectal cancer screening: current status. *Cancer Imaging.* 2005;5:S133-9.
 25. Scalise P, Mantarro A, Pancrazi F, et al. Computed tomography colonography for the practicing radiologist: A review of current recommendations on methodology and clinical indications. *World J Radiol.* 2016;8(5):472-84.
 26. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of Colon Cancer : Imaging Features and Role in Management. *RadioGraphics.* 2000;20:419-30.
 27. Dighe S, Purkayastha S, Swift I, et al. Diagnostic precision of CT in local staging of colon cancers : a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2010;65(9):708-19.
 28. Kaur H, Choi H, You YN. MR Imaging for Preoperative Evaluation of Primary Rectal Cancer: Practical Considerations. *RadioGraphics.* 2012;32:389-409.
 29. Tatlı S, Tapan Ü, Özbayrak M. MRI in local staging of rectal cancer: an update. *Diagn Interv Radiol.* 2014;20:390-8.
 30. Cutsem E Van, Verheul HMW, Flamen P, et al. Imaging in Colorectal Cancer : Progress and Challenges for the Clinicians. *Cancers.* 2016;8(81):1-14.
 31. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1 . 1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
 32. Marcus C, Xiao J, Subramaniam RM. FDG PET/CT in the Management of Colorectal and Anal Cancers. *AJR.* 2014;203:1109-19.
 33. Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol.* 1984;2(5):498-504.
 34. Arteaga CL, Baselga J. Clinical trial design and end points for epidermal growth factor receptor-targeted therapies: implications for drug development and practice. *Clin Cancer Res.* 2003;9(5):1579-89.
 35. Austoker J. Cancer Prevention in Primary Care Screening for colorectal cancer. *BMJ.* 1994;309:382-6.
 36. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, et al. Colorectal carcinoma : Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol.* 2012;3(3):153-73.

RETINOBLASTOMA HERITABLE: LAPORAN KASUS

Eristan Napitupulu¹, Lina Choridah²

¹Residen Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

²Staf Pengajar Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Heritable Retinoblastoma: A Case Report

ABSTRACT

Retinoblastoma is the most common primary intraocular malignancy in childhood, occurring in 1 in 14,000-20,000 live births. The most common presenting signs are leukocoria (60%), followed by strabismus (20%). There are two types of retinoblastoma i.e. hereditary due to germline mutation (40%) and sporadic (60%). Heritable retinoblastoma is associated with a germline mutation in the tumour suppressor gene, RB1, (gene located the long arm of chromosome 13 (13q14).

A 34-month-old boy was referred to hospital with chief complaint of the left orbital mass. One year prior to admission, his left eye appeared like cat's eye. The ophthalmologist has suggested for surgery but his parents refused. From the family history, his father had retinoblastoma and underwent enucleation. His youngest sibling has been diagnosed with retinoblastoma in August 2016. Ultrasonography (US) showed echoes coming from the internal part of tumor. Pre-contrast Computed Tomography (CT) demonstrated intraocular soft tissue mass showing calcifications on both eyes and post-contrast showed mild to moderate noncalcified portion enhancement. Histo-pathology showed intercellular necrosis and calcification within the tumor.

Retinoblastoma is generally classified in three different entities : familial/sporadic, bilateral/unilateral and heritable/nonheritable. To determine heritable and nonheritable retinoblastoma, it can be by recognized from bilateral affected eyes and family history of retinoblastoma. US is the most common test for confirming retinoblastoma and CT will help to determine the size and involvement of adjacent tissues. Histopathology remains the gold standard to determine retinoblastoma.

We reported a case of heritable retinoblastoma, with three family members are affected by retinoblastoma. CT and US are important to help clinicians in diagnosis retinoblastoma while histology remains the gold standard for diagnosis.

Keywords: retinoblastoma, heritable, ultrasonography, computed tomography

ABSTRAK

Retinoblastoma adalah keganasan intraokuler primer yang paling sering terjadi pada anak-anak, terjadi pada 1:14.000-20.000 kelahiran hidup. Manifestasi klinis yang paling sering adalah leukokoria (60%), diikuti strabismus (20%). Ada dua tipe retinoblastoma yaitu herediter disebabkan oleh mutasi *germline* pada gen *tumor suppressor*, RB1, (gen terletak pada kromosom 13 (13q14).

Seorang anak laki-laki usia 34 bulan berobat ke rumah sakit dengan keluhan utama tumor pada mata kiri. Satu tahun yang lalu, mata kiri tersebut tampak seperti mata kucing. Dokter ahli mata telah menyarankan untuk operasi namun orang tua menolak. Dari anamnesis riwayat keluarga, ayah menderita retinoblastoma pada mata kiri dan telah dienukleasi. Adik kandung perempuan juga telah didiagnosis retinoblastoma pada bulan Agustus 2016. Ultrasonografi (USG) menunjukkan *internal echo* dari tumor. *Computed Tomography* (CT) pre-kontras menunjukkan *soft tissue tumor intra-okuler* disertai kalsifikasi pada kedua mata dan paska-kontras menunjukkan penyangatan pada lesi. Histopatologi menunjukkan nekrosis intraseluler dan kalsifikasi pada tumor.

Retinoblastoma secara umum diklasifikasikan dalam tiga kategori : familial/sporadik, bilateral/unilateral dan *heritable/non-heritable*. Untuk membedakan retinoblastoma *heritable* dan *non-heritable*, dapat ditandai dari kedua mata yang terkena dan adanya riwayat retinoblastoma di keluarga. USG adalah alat yang paling sering digunakan untuk konfirmasi retinoblastoma dan CT membantu untuk membedakan ukuran lesi dan keterlibatan jaringan sekitarnya. Histopatologi merupakan baku emas untuk mendiagnosis retinoblastoma.

Dilaporkan kasus retinoblastoma *heritable*, dengan tiga anggota keluarga yang menderita retinoblastoma. CT dan USG sangat penting untuk membantu klinisi dalam mendiagnosis retinoblastoma, sedangkan baku emas untuk diagnosis adalah histopatologi.

Kata kunci: retinoblastoma, *heritable*, ultrasonografi-computed tomography

PENDAHULUAN

Retinoblastoma (RB) adalah tumor ganas primer pada bola mata yang paling sering terjadi pada anak-anak. Frekuensi terjadinya RB 1:14.000-20.000 kelahiran hidup, berbeda di setiap negara. Dilaporkan angka kejadian tumor RB di negara maju lebih rendah dibandingkan di negara berkembang. Tidak ditemukan predileksi pada jenis kelamin maupun ras, dan diagnosis RB 90% pada usia < 3 tahun. Umur rata-rata terkena RB tergantung pada riwayat RB di keluarga dan sisi yang terkena.¹⁻³

RB adalah mutasi gen yang terjadi pada kromosom 13q14. Penyakit ini dapat dikategorikan sebagai penyakit yang tidak diwariskan atau sporadik sekitar 60% dan penyakit yang diwariskan sekitar 40%. Pada tipe sporadik biasanya ditemukan pada usia kurang lebih 24 bulan, sisi mata yang terkena unilateral tanpa disertai mutasi somatik gen protein RB (RB1). Sebaliknya pada tipe yang diwariskan dengan mutasi *germline* lebih sering bilateral dan di temukan pada usia kurang dari 12 bulan.^{3,4}

Pawius adalah orang yang pertama yang menjelaskan tentang RB pada tahun 1597. Pemahaman tentang etiologi, patogenesis dan genetik penyakit ini telah terbukti sejak saat itu. Diagnosis dini dan pengobatan RB saat ini mampu membuktikan prognosis untuk bertahan hidup lebih dari 90%.³

Terdapat beberapa modalitas radiologi yang

dapat digunakan untuk menilai dan evaluasi RB. Ultrasonografi (USG) dapat digunakan sebagai modalitas awal dalam diagnosis RB, namun bila ukuran tumor sangat besar diperlukan modalitas lain seperti *computed tomography* (CT) atau *magnetic resonance imaging* (MRI).^{1,2,4,5}

Definisi

Retinoblastoma (RB) adalah neoplasma yang berasal dari neuroretina (sel batang dan kerucut) atau sel glia yang bersifat ganas. Kelainan ini bersifat kongenital yang timbul pada anak-anak berumur 3 tahun yang berbahaya, meskipun dapat di jumpai pada usia lebih lanjut (40 tahun). Dapat mengenai kedua mata, yang merupakan kelainan yang diturunkan secara autosomal dominant, dapat pula mengenai satu mata yang bersifat mutasi somatik.²

Terminologi RB herediter adalah kelainan genetik yang bersifat mutasi *germline* yakni abnormalitas genetik yang bisa ditemukan pada seluruh tubuh, sedangkan RB sporadik (dapatan) bersifat mutasi *non-germline* (somatik) yakni kelainan genetik terjadi hanya pada jaringan tersebut. RB bilateral dan herediter merupakan mutasi *germline* dan dapat diwariskan, berbeda dengan RB sporadik yang biasanya tidak diwariskan.^{3,6,7}

Epidemiologi

RB merupakan tumor intra-okuler pada anak-anak, menduduki peringkat ketiga sebagai tumor yang paling sering terjadi setelah melanoma dan metastasis. Insidensi terjadinya sekitar 1:14.000-20.000 kelahiran hidup, berbeda di setiap negara. Dilaporkan angka kejadian tumor RB di negara maju lebih rendah dibandingkan di negara berkembang. Tidak ditemukan predileksi pada jenis kelamin maupun ras, dan diagnosis RB 90% pada usia < 3 tahun, 60-70% unilateral dan 30-40% bilateral. Umur rata-rata terkena tergantung pada riwayat RB di keluarga dan sisi yang terkena: pasien dengan riwayat keluarga RB sekitar usia 4 bulan, pasien dengan RB bilateral sekitar usia 12 bulan, dan pasien dengan RB unilateral sekitar usia 24 bulan.^{1,3,4}

Patofisiologi

RB adalah penyakit genetik; merupakan inaktivasi kedua alel gen RB (RB1). Penyakit ini di kategorikan dalam *hereditary* dan *non-hereditary* (sporadik). RB *hereditary* adalah penyakit *autosomal dominant* dengan mutasi *germline*, terhitung sekitar 6% pada penderita baru yang terdiagnosis RB. Pada tipe *hereditary*, 85% tumor terdeteksi pada *onset* awal, bilateral, dan multifokal. Pada RB *inhereditary* atau sporadik kedua alel gen RB1 tidak aktif secara somatik pada sel-sel retina. RB sporadik terdeteksi pada *onset* yang lambat, unilateral, dan unifokal. Knudson membuat dua pernyataan tentang penjelasan perkembangan tumor RB. Knudson menyatakan bahwa untuk menjadi RB, diperlukan dua kromosom yang mengalami mutasi.³

Pada beberapa dekade lalu, para ilmuwan telah mempelajari perubahan-perubahan DNA seseorang yang dapat menyebabkan sel-sel di retina berubah menjadi tumor. Setiap DNA pada tiap-tiap sel membentuk gen, yang menentukan fungsi dari sel-sel tubuh. Setiap kita mirip seperti orangtua kita karena mereka adalah sumber dari DNA tubuh kita. Pengaruh DNA yang banyak mempengaruhi bagaimana tampilan seseorang.

Beberapa gen terkontrol saat masa pertumbuhan, membelah menjadi sel baru, dan mati pada saatnya. Gen-gen tertentu yang membantu pertumbuhan sel, membelah, atau tetap hidup disebut *oncogen*. Gen-gen yang menghambat sel membelah atau menyebabkan sel mati pada saatnya disebut gen *tumor suppressor*. Tumor dapat disebabkan oleh perubahan DNA yang mengaktifkan *oncogen* atau menekan gen *tumor suppressor*.

Gen yang paling penting pada RB adalah gen *tumor suppressor* RB1. Gen ini membentuk protein (pRB) yang dapat membantu menghentikan pertumbuhan sel-sel yang terlalu cepat. Setiap sel normalnya memiliki 2 gen RB1. Selama sel-sel retina masih memiliki salah satu gen RB1 maka sel-sel dapat tumbuh sebagaimana mestinya, tidak menyebabkan RB. Tapi pada saat kedua gen RB1 mengalami mutasi atau kehilangan, pertumbuhan sel dapat tidak terkontrol. Hal ini dapat menyebabkan perubahan-perubahan gen, yang akhirnya dapat berubah menjadi tumor.^{3,6,8}

Gambaran Klinis

Presentas klinis yang paling sering pada RB adalah leukokoria sekitar 60% dan diikuti strabismus sekitar 20%. Presentasi klinis RB tergantung pada tahap penyakit. Berikut data presentasi klinis dan gejala RB tergantung pada stadium penyakit.

Tabel 1. Manifestasi klinis yang tersering^{1,5}

Manifestasi	Prevalensi
Leukokoria	56%
Strabismus	20%
Mata merah disertai nyeri	7%
Penurunan visus	5%
Tanpa gejala	3%
Selulitis orbita	3%
Midriasis unilateral	2%
Heterochromia iridis	1%
Hifema	1%

Gambaran Radiologis

Meskipun RB dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan funduskopi, modalitas radiologi sangat membantu untuk konfirmasi diagnosis dan perluasan penyakit tersebut, termasuk keterlibatan ke retrobulbar atau intrakranial. Modalitas radiologi dapat digunakan untuk konfirmasi dan menentukan *staging*. Secara umum tipe RB *non-diffuse* terlihat sebagai nodul dengan kalsifikasi, dan adanya kalsifikasi ini dapat membedakannya dengan lesi intra-okuler lain pada retina.⁶

USG dapat membantu menegakkan diagnosis RB dengan kalsifikasi di dalam tumor. Kalsifikasi ini juga dapat dilihat pada pemeriksaan CT, MRI saat ini menjadi modalitas diagnostik yang lebih disukai untuk evaluasi keterlibatan saraf optik, bola mata dan otak. MRI tidak hanya menawarkan resolusi jaringan lunak yang lebih baik, tapi juga menghindari paparan radiasi yang berpotensi membahayakan.^{2,5,6}

CT adalah modalitas pilihan, dengan menggunakan bahan kontras, dapat menilai keterlibatan intrakranial untuk tujuan *staging*. Pada CT pre-kontras, RB tampak sebagai tumor jaringan lunak intra-okuler dengan kalsifikasi lebih dari 95% kasus. Kalsifikasi bisa soliter atau multipel, dengan berbagai ukuran. Bola mata bisa memiliki ukuran normal atau membesar. Keterlibatan ekstra-okuler dapat di deteksi

pada CT. Tumor dapat tumbuh *exophytic*, *endophytic*, atau *diffuse*. Setelah pemberian kontras, lesi kalsifikasi pada tumor mengalami penyengatan. Infiltrasi yang meluas pada RB dapat ditandai dengan densitas yang lebih tinggi daripada *vitreous*.^{1,5,6}

Pada MRI, RB tampak isointens hingga relatif sedikit hiperintens daripada *vitreous* pada T1 dan menengah hingga sangat hipointens pada T2. Kalsifikasi padat dapat dilihat sebagai bintik sinyal rendah pada gambar T2 dan tampak nyata sebagai daerah hipointense pada gambar *gradient-echo*, meskipun MRI kurang sensitif dalam mendeteksi kalsifikasi dibandingkan CT. Setelah pemberian bahan kontras gadolinium, lesi tumor mengalami penyengatan yang nyata. MRI juga dapat menunjukkan ablasi retina, tampak hiperintens pada T1 dan T2.^{1,6}

Diagnosis Banding

Beberapa lesi yang mirip dengan RB, dapat dibedakan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan tambahan yang sesuai.

Penyakit Coats

Penyakit Coats secara klinis terjadi pada dekade pertama kehidupan dan lebih sering terjadi pada anak laki-laki. Lesi biasanya ditandai dengan permeabilitas pembuluh darah retina yang abnormal dan telangiectasis, unilateral dengan eksudasi intra-retinal, bisa terjadi ablasi retina dan glaukoma neovaskuler. Pada stadium awal tampak normal. Pada pemeriksaan USG dapat menunjukkan tumor retina dan konveksi kolesterol dalam cairan sub-retinal. Angiografi fluoresensi menunjukkan telangiectasis klasik pembuluh darah. Pada CT menunjukkan lesi hiperdens *wing-shaped* atau hiperdensitas yang *diffuse* pada *vitreous*. Pada MRI, cairan sub-retinal tampak hiperintens pada T1 dan T2. Tampak heterogen disebabkan kolesterol, perdarahan dan jaringan parut. Setelah pemberian gadolinium, tampak *linear enhancement* pada bagian sub-retinal.^{1,2}

Persistent Hyperplastic Primary Vitreous (PHPV)

Persistent hyperplastic primary vitreous saat ini dikenal dengan *persistent fetal vasculature* (PFA), dapat

diidentifikasi dalam beberapa hari atau beberapa minggu setelah kelahiran. Biasanya unilateral pada dua per tiga kasus dan berkaitan dengan mikroftalmus, hipoplastik pada iris dan pembuluh darah yang prominen. Bola mata tampak kecil. Sisa pembuluh darah *hyaloid* tampak sebagai struktur linier hipointens yang meluas ke arah saraf optik, yang mengalami *enhance* setelah pemberian kontras. Pada pemeriksaan USG menunjukkan *hyaloid* yang persisten, tidak adanya kalsifikasi diyakini sebagai panduan untuk mendiagnosis PHPV.^{1,2}

Retinopathy of Prematurity (ROP)

Retinopathy of prematurity lebih sering dikenal dengan *retrolental fibroplasia*, adalah gangguan vaskuloproliferatif yang terjadi pada bayi preterm dengan berat lahir rendah. Komplikasi dari penyakit ini bervariasi mulai dari ringan sampai kehilangan penglihatan yang berat. Penyebabnya masih belum jelas. Kemungkinan disebabkan mekanisme insufisiensi vaskularisasi pada perkembangan retina yang menyebabkan hipoksia, hal ini mencetuskan faktor-faktor stimulasi baru dan pertumbuhan pembuluh darah yang abnormal. Bayi prematur yang menderita ROP diketahui memiliki nilai serum *insulin-like growth factor-I* (IGF-I). Di samping berat badan lahir yang rendah, apnea, penggunaan ventilator yang lama, terapi surfaktan, penurunan level vitamin E merupakan faktor-faktor resiko terjadinya ROP.^{1,2}

Biasanya bilateral, asimetris, dan bola mata kecil. Pada pemeriksaan CT tidak ditemukan kalsifikasi. Pada MRI tampak cairan sub-retinal hiperintens pada T2 dan hipointens setelah pemberian kontras pada T1.^{1,2}

Prognosis

Prognosis RB berhubungan dengan perluasan tumor ke arah luar dan atau keterlibatan sub-arakhnoid. Klasifikasi Reese-Ellsworth adalah metode untuk memprediksi prognosis. Perluasan tumor hingga ekstra-okuler memiliki prognosis yang buruk, keterlibatan saraf optik yang luas juga dikaitkan dengan peningkatan angka kematian.

Tabel 2. Klasifikasi Reese-Ellsworth^{1,5}

Grup	A	B
I (sangat favorable)	Tumor soliter, ukuran kurang 4 diameter disc, pada atau dibelakang equator	Tumor multipel, ukuran tidak melebihi 4 diameter disc, semua pada atau di belakang equator
II (favorable)	Tumor soliter, ukuran 4-10 diameter disc, pada atau di belakang equator	Tumor multipel, ukuran 4-10 diameter disc, pada atau di belakang equator
III (doubtful)	Lesi yang meluas ke anterior equator	Tumor soliter, ukuran > 10 diameter disc, di belakang equator
IV (unfavorable)	Tumor multipel, beberapa besarnya lebih dari 10 diameter disc	Ada lesi yang meluas ke anterior ora serrata
V (sangat unfavorable)	Massive seeding melibatkan lebih dari setengah retina	Vitreous seeding

LAPORAN KASUS

Seorang anak laki-laki usia 34 bulan berobat ke poli mata dengan keluhan utama massa pada mata kiri (Gambar 1). Satu tahun sebelum berobat ke rumah sakit, mata kiri terlihat seperti mata kucing. Berdasarkan riwayat keluarga, ayah pasien juga menderita RB dan telah di-enukleasi. Adik kandung perempuannya juga telah didiagnosis RB pada bulan Agustus 2016 (Gambar 2). Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum baik dan kompos mentis, respirasi 20x/menit, nadi 96x/menit, dan suhu 36,5°C.

Status generalis, leher tidak teraba limfonodi. Pada pemeriksaan toraks, inspeksi tampak simetris, tak tampak ketinggalan gerak; palpasi fremitus kanan sama dengan kiri; perkusi sonor kanan sama dengan kiri; auskultasi suara dasar vesikuler pulmo kanan dan kiri, tak terdengar suara ronki maupun *wheezing*. Pemeriksaan abdomen, inspeksi tampak perut datar; auskultasi terdengar gerak peristaltik normal; perkusi timpani; palpasi supel, tak terdapat nyeri tekan. Status lokalis pada mata kiri tampak tumor intra-okuler dengan ukuran lebih kurang 8x5x4,5 cm. Mata kanan dalam batas normal, lensa dan *vitreous* jernih, namun pada bagian posterior bola mata tampak tumor intra-okuler.

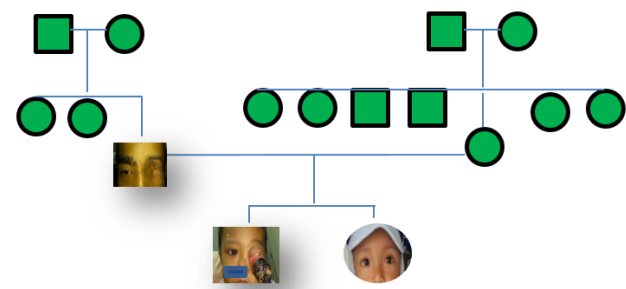
Dilakukan pemeriksaan laboratorium dengan hasil dalam batas normal dan tetap menjalani kemoterapi.

Tanggal 30 Juni 2015 dilakukan pemeriksaan CT yang menunjukkan tumor intra-okuler pada kedua

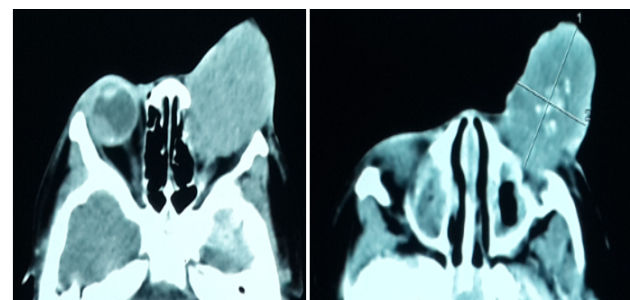
mata disertai kalsifikasi (Gambar 3). Oleh dokter ahli mata menyarankan untuk enukleasi pada mata kiri, namun orangtua penderita menolak.



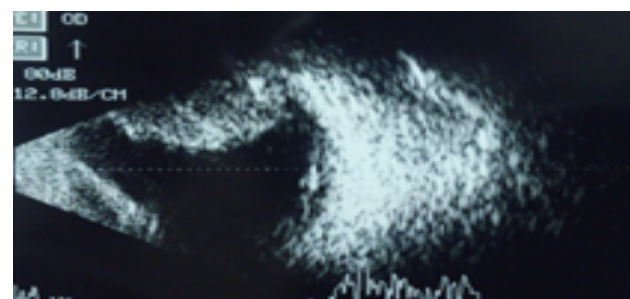
Gambar 1. (A) Saat berusia 10 bulan tampak mata kiri seperti mata kucing. (B) Saat pasien berobat pertama ke poli mata RS. Sardjito. (C) Tiga bulan setelah enukleasi.



Gambar 2. Skema riwayat keluarga yang menderita RB. Pasien menderita RB bilateral, ayah dan adik kandung didiagnosis RB.



Gambar 3. CT menunjukkan massa intra-okuler pada kedua mata disertai kalsifikasi dan setelah pemberian kontras menunjukkan penyangatan ringan hingga sedang pada lesi.

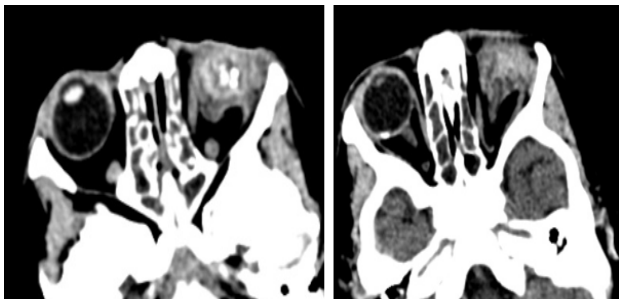


Gambar 4. Pemeriksaan USG mata kanan menunjukkan *internal echo* dari tumor

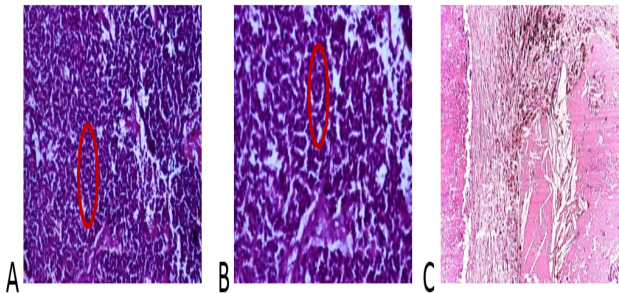
Tanggal 15 Juli 2015 dilakukan pemeriksaan USG mata kanan, menunjukkan internal echo dari massa intra-okuler (Gambar 4). Karena keluhannya semakin memberat akhirnya keluarga setuju untuk dilakukan enukleasi, namun sebelumnya pasien harus menjalani kemoterapi terlebih dahulu (Gambar 5).

Januari 2016 penderita menjalani enukleasi, pada saat penderita menjalani enukleasi, dilakukan pemeriksaan histopatologi dengan hasil yang menunjukkan sel-sel hiperkromatosis dan formasi rossete (Gambar 6).^{1,9}

Tanggal 20 April 2016 penderita datang untuk kontrol paska-enukleasi dan kemoterapi (Gambar 7). Pada CT menunjukkan massa pada mata kanan dengan kalsifikasi tanpa disertai perluasan ekstra-okuler.



Gambar 5. CT setelah menjalani kemoterapi menunjukkan ukuran tumor yang berkurang.

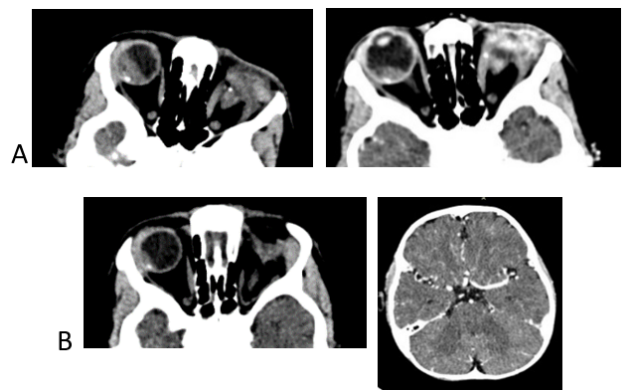


Gambar 6. Histopatologi mata kiri, terdiri dari sel-sel yang berbentuk bulat, oval, *spindle*, nukleus dengan hiperkromatin, *rossettes* (red around).

DISKUSI

RB adalah tumor intra-okuler yang bersifat *heritable* (dapat diwariskan) dan *non-heritable*, yang merupakan kelainan kongenital bersifat *autosomal dominant*, biasanya terjadi bilateral dan ditemukan saat penderita berusia <12 bulan. Untuk membedakan

heritable dan *non-heritable* RB, dapat ditandai dengan keterlibatan pada kedua mata dan riwayat keluarga.^{2,3,6,7} Pasien pada kasus ini adalah seorang anak laki-laki usia 34 bulan datang dengan keluhan utama tumor pada mata kiri. Satu tahun yang lalu pasien masih mengeluhkan leukokoria pada mata kirinya. Dari hasil anamnesis didapatkan ada riwayat keluarga yang menderita RB yakni ayah pasien dan telah dilakukan enukleasi. Adik kandung perempuan pasien juga di diagnosis RB pada bulan Agustus 2016. Jika seorang penderita RB terkena pada kedua mata, sekitar 98% kemungkinan merupakan mutasi *germline*. Hanya sekitar 5% penderita RB memiliki riwayat keluarga RB.¹ Semua anak dengan penyakit RB bilateral dan sekitar 15% dari pasien dengan penyakit unilateral diduga memiliki bentuk diwariskan, meskipun hanya 25% memiliki orangtua yang terkena.



Gambar 7. (A) CT satu bulan paska-enukleasi. (B) CT paska-kemoterapi kedua.

Gambaran CT pada lesi menunjukkan massa intra-okuler bilateral disertai kalsifikasi yang merupakan karakteristik RB. Massa intraokuler pada mata kiri berukuran lk 8x5x4,5 cm. Perlu dibedakan dengan lesi intra-okuler lain yang mirip dengan RB diantaranya penyakit Coats, *retinopathy of prematurity*, dan *persistent hyperplastic primary vitreous*. Pada penyakit Coats ditandai dengan ablasi retina, ukuran bola mata yang masih normal, dan unilateral. Penyakit lain yang perlu dipikirkan adalah *persistent hyperplastic primary vitreous* yang biasanya unilateral, ukuran bola mata yang kecil dan hyaloid yang menetap. Diagnosis banding yang lain adalah *retinopathy of prematurity* biasanya bilateral, asimetris, dan bola mata kecil.^{1,2,5,6}

Karakteristik pemeriksaan USG dan CT pada RB menunjukkan tumor intra-okuler dengan kalsifikasi intralesi. CT dapat membantu untuk menentukan

ukuran dan keterlibatan jaringan sekitarnya. Pemeriksaan histopatologis merupakan baku emas untuk menentukan diagnosis.^{1,2,5,6}

rosette in retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(5):638–41.

KESIMPULAN

Kasus RB herediter bilateral bisa terjadi bila di dapatkan riwayat keluarga RB. Ultrasonografi dan CT menunjukkan massa intra-okuler dengan kalsifikasi yang membedakan lesi tersebut dengan lesi lain. Pemeriksaan radiologi sangat berperan penting untuk konfirmasi dan evaluasi perluasan lesi. Kasus RB jarang, karena itu seorang ahli radiologi seharusnya mampu mengidentifikasi untuk membantu klinisi dalam diagnosis dan *staging*.

REFERENSI

1. Ophthalmology AA of O. Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. 178 p.
2. Rossi A, Tortori-Donati P. Pediatric Neuroradiology Brain Head and Neck Spine. 2005. 1329 p.
3. Jagadeesan M, Khetan V, Mallipatna A. Genetic perspective of retinoblastoma: From present to future. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2016;64(5):332–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27380971>
4. Traine PG, Schedler KJ, Rodrigues EB. Clinical Presentation and Genetic Paradigm of Diffuse Infiltrating Retinoblastoma: A Review. *Ocul Oncol Pathol* [Internet]. 2016;2(3):128–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27239450> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4881270>
5. Danziger A, Pric I. CT Findings in Retinoblastoma:695–7.
6. Rao AA, Naheedy JH, Chen JYY, Robbins SL, Ramkumar HL. A clinical update and radiologic review of pediatric orbital and ocular tumors. *J Oncol.* 2013;2013.
7. Pandey AN. Retinoblastoma: An overview. *Saudi J Ophthalmol* [Internet]. 2014;28(4):310–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjopt.2013.11.001>
8. Ghassemi F, Chams H, Sabour S, Karkhaneh R, Farzbod F, Khodaparast M, et al. Characteristics of germline and non-germline retinoblastomas. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014;9(2):188–94.
9. Das D, Bhattacharjee K, Barthakur SS, Tahiliani PS, Deka P, Bhattacharjee H, et al. A new

GAMBARAN RADIOLOGI SINOVIAL KONDROMATOSIS PADA SENDI SIKU WANITA MUDA

Merliana Debyanti¹, Yana Supriatna², Bambang Supriadi²

¹Residen Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

²Staf Pengajar Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

Synovial Chondromatosis Radiologic Findings in the Elbow of A Young Girl

ABSTRACT

Synovial chondromatosis, focus of cartilage which develops in synovial, bursa or tendon, is a sub-synovial connective tissue metaplasia. Frequently seen in the knee (70%), male predominance (4 times higher), and old age. CT identifies intra-articular calcification fragments and extrinsic bone erosion. MRI exhibits hyaline cartilage non-calcified neoplasia with T2 hyperintense and T1 iso-hypointense.

We report a girl 29 years-old who complained of lumps, pains, and limited movement of the right elbow. CT found multiple calcification in synovial, MRI revealed 12x12x8 cm T2 hyperintense and T1 iso-hypointense nodule, without expansion. FNAB and cytology of joint fluid show no sign of malignancy. Thus synovial chondromatosis can occur in the elbow joint of young women, which is a rare case.

Keywords: synovial chondromatosis, CT, MRI, intraarticular

ABSTRAK

Sinovial kondromatosis, fokus kartilago yang berkembang dalam sinovial, bursa atau tendon, merupakan metaplasia jaringan ikat sub-sinovial. Tersering terjadi di lutut (70%), pria (4 kali lebih tinggi), dan usia tua. CT menunjukkan fragmen kalsifikasi intra-artikuler dan erosi ekstrinsik tulang. MRI menunjukkan neoplasia non-kalsifikasi kartilago hialin dengan T2 hiperintens dan T1 iso-hipointens.

Dilaporkan wanita, 29 tahun dengan keluhan benjolan, nyeri, dan keterbatasan gerak siku kanan. CT menunjukkan kalsifikasi multipel di sinovial, MRI menemukan nodul 12x12x8 cm hiperintens pada T2 dan iso-hipointens pada T1, tanpa perluasan. AJH dan sitologi cairan sendi tak menemukan tanda keganasan. Sinovial kondromatosis dapat terjadi pada sendi siku wanita muda, suatu kasus yang jarang dilaporkan.

Kata kunci: sinovial kondromatosis, CT, MRI, intra-artikuler

PENDAHULUAN

Sinovial kondromatosis adalah kondisi yang jarang ditemukan, di mana fokus kartilago berkembang dalam sinovial, bursa atau tendon yang merupakan hasil dari metaplasia jaringan ikat sub-sinovial. Fokus kartilago ektopik ini menyebabkan nyeri karena efusi sendi dan adanya *loose bodies*.⁴ Sinovial kondromatosis primer menunjukkan

proses neoplasma jinak yang tak biasa dengan nodul kartilago hialin pada jaringan sub-sinovial dari sendi, bursa dan tendon. Nodul dapat sangat besar dan terlepas dari sinovium. Lutut adalah lokasi paling sering (70%), laki-laki memiliki angka kejadian 4 kali lebih tinggi dibanding wanita dan paling sering terjadi pada dekade ke 3-5 kehidupan. Gambaran patologi mungkin dapat dikelirukan dengan kondrosarkoma, peran radiologi sangatlah penting untuk memastikan proses terjadi di sinovial yang penting untuk membuat diagnosis sehingga dapat ditangani dengan tepat.⁶ Gambaran radiologis seringnya patognomonik. Gambaran radiologis menunjukkan kalsifikasi multipel intra-artikuler (70-95% kasus). Dengan ukuran dan bentuk yang hampir sama, menyebar merata pada sendi, dengan mineralisasi kondroid dengan jenis 'ring and arc'. Erosi intrinsik tulang ditemukan pada 20-50% kasus. CT adalah modalitas pencitraan yang optimal dalam mengidentifikasi fragmen kalsifikasi intra-artikuler dan erosi ekstrinsik dari tulang. Pencitraan MRI menunjukkan neoplasia regio non-kalsifikasi dari kartilago hialin dan digambarkan dengan sinyal yang kuat pada T2 dan sinyal rendah pada T1.^{4,6} Tujuan laporan kasus ini adalah untuk melaporkan kasus yang terjadi pada predileksi yang jarang (lokasi lesi, gender dan usia). Hal ini juga dirasa penting, untuk mengenali kasus ini karena secara radiologis gambaran sinovial kondromatosis sangat patognomonik sehingga peran radiologi sangat penting untuk menentukan lokasi asal dari kelainan dan untuk tidak dikelirukan dengan tumor intra-artikuler lain atau suatu proses keganasan yang akan mempengaruhi terhadap tata laksana selanjutnya.

LAPORAN KASUS

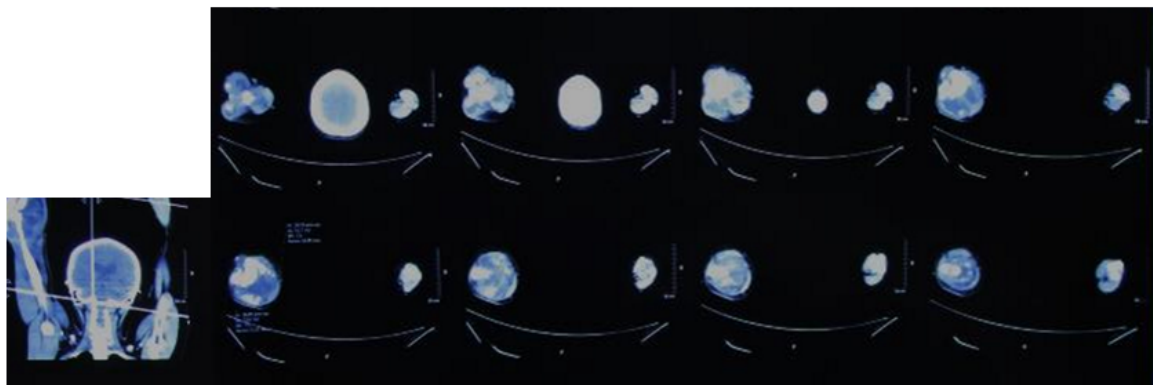
Dilaporkan seorang wanita usia 29 tahun datang ke RSUP Dr. Sardjito dengan keluhan nyeri, bengkak dan keterbatasan gerak pada siku kanan. Gejala dirasakan perlahan dan bertambah secara bertahap sampai sebelum masuk RS. Awal gejala dirasakan sejak 7 tahun lalu yang diawali dengan benturan kayu pada siku kanan pasien. Pasien tidak mengeluhkan demam atau penurunan berat badan. Pasien menceritakan 5 tahun sebelum masuk RS, pasien menjalani operasi eksisi benjolan di lokasi yang sama oleh dokter spesialis bedah, namun kemudian pasien merasakan muncul benjolan muncul lagi di lokasi yang sama. Pasien tidak mengeluhkan adanya benjolan serupa di lokasi lain. Pada pemeriksaan klinis pada siku kanan: massa di lateral proksimal *forearm* dekstra warna sama dengan warna kulit di sekitarnya, tampak luka paska-operasi,

tak tampak venektasia, bagian distal massa tampak sedikit membesar. Massa teraba keras, hangat, batas tidak tegas, terfiksir, nyeri tekan, sebesar genggam tangan ($\pm 11 \times 9 \times 5$ cm), terdapat pulsasi arteri radialis, level saturasi distal 99% dengan ROM (*Range of Movement*) siku kanan terbatas. Kemudian dilakukan pemeriksaan radiologis dengan berbagai modalitas. Foto polos sendi siku dekstra (Gambar 1) dikesankan sebagai peribursitis calcarea cubiti dextra, post-arthritis cubiti dextra. Kemudian dilakukan CT regio sendi siku dekstra (Gambar 2-4) dengan kesan *soft tissue mass* yang menyebabkan dislokasi proksimal radioulna joint dextra, humeroradial joints dextra, dan humeroulnar joints dextra dan mikrokalsifikasi, curiga synovial chondromatosis. Dilakukan MRI regio sendi siku dekstra (Gambar 5-7) dengan kesan

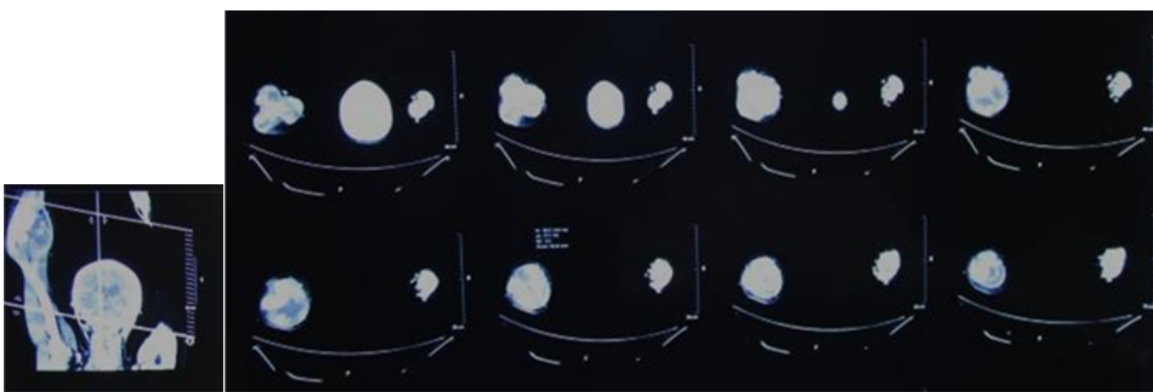


Gambar 1. Foto Polos sendi siku Dekstra

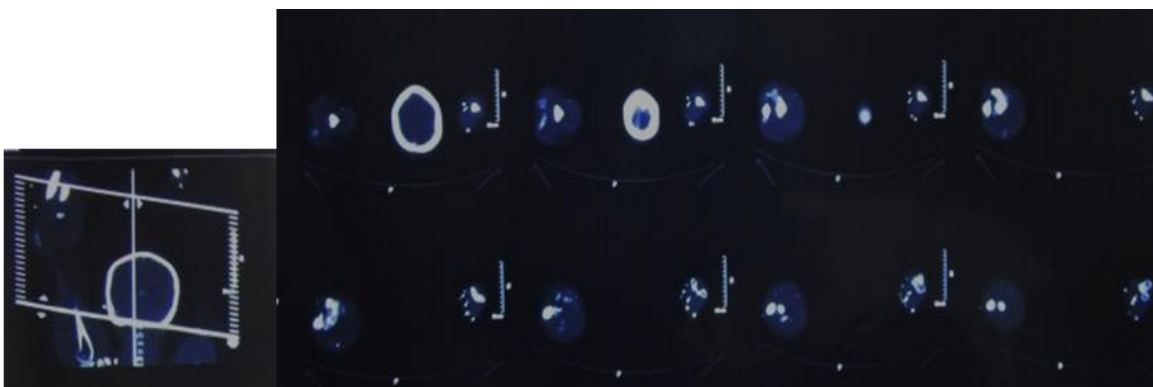
Untuk kepastian diagnosis, dilakukan AJH dan sitologi cairan pada regio siku dekstra. Sediaan sitologi menunjukkan: sel-sel berkelompok sebagian tersebar, umumnya berbentuk spindel, sebagian bulat dan oval, dengan sitoplasma sedang sampai banyak, dan inti berbentuk spindel, bulat dan oval dengan sitoplasma sedang sampai banyak, dan inti berbentuk spindel, bulat dan oval, hiperkromatik. Didapat pula sedikit sel raksasa, latar belakang berupa masa mikroid, leukosit PMN, limfosit, makrofag, sel lemak dan eritrosit merata, tidak didapatkan sel ganas. Disimpulkan sebagai tidak didapatkan sel ganas, mengarah ke sinovitis.



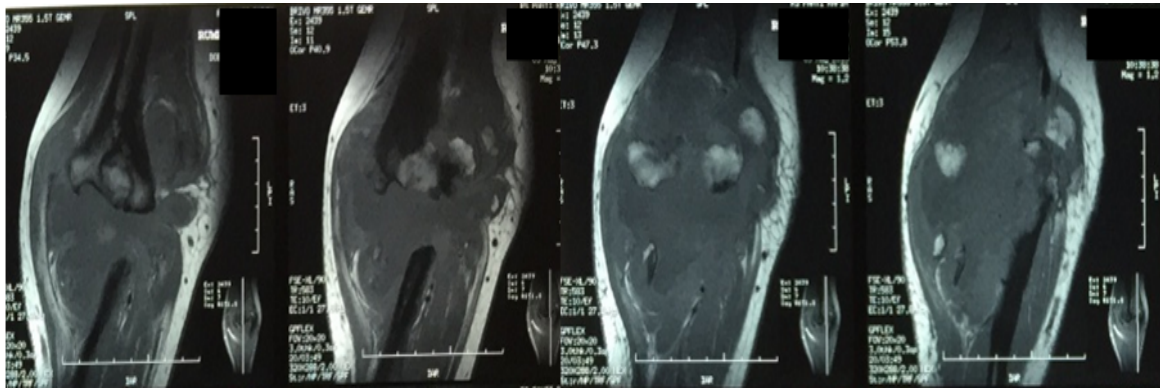
Gambar 2. CT potongan aksial (tanpa kontras) regio sendi siku



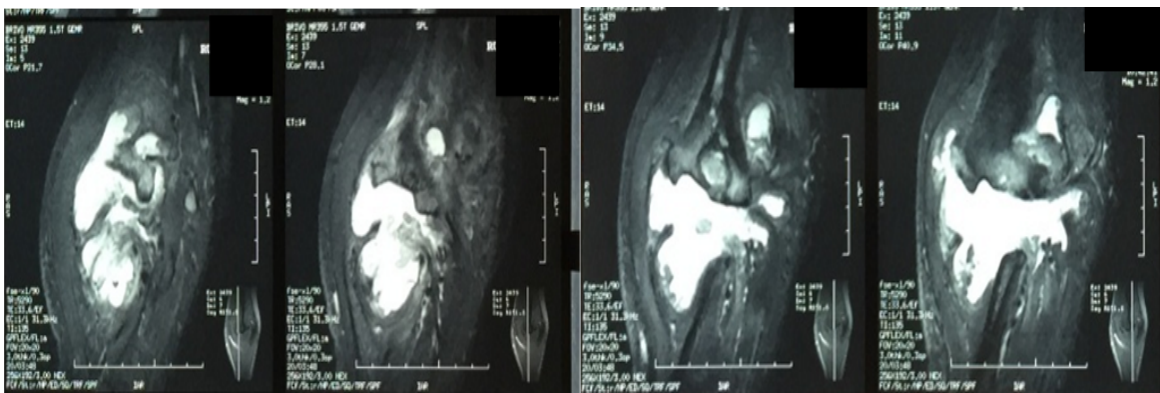
Gambar 3. CT potongan aksial (paska-kontras) regio sendi siku



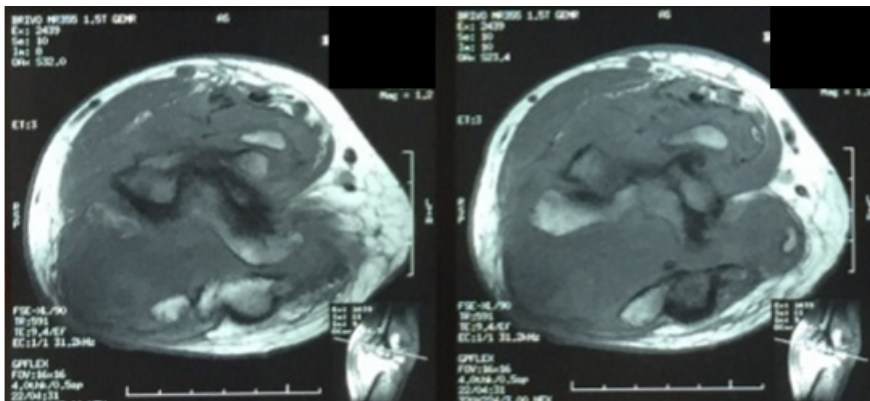
Gambar 4. CT angiografi potongan aksial regio sendi siku



Gambar 5. Tampilan MRI koronal T1WI regio siku kanan



Gambar 6. Tampilan MRI koronal T2WI regio siku kanan



Gambar 7. Tampilan MRI aksial T2WI regio siku kanan

PEMBAHASAN

Sinovial kondromatosis sekunder merupakan hasil dari cedera mekanik ke kartilago hialin intra-artikuler. Hal ini biasanya dikaitkan dengan trauma, osteokondritis disekans, neuropatik osteoartropati, osteoarthritis atau keterlibatan sendi oleh peradangan arthritis dan infeksi.¹ Karena terkait dengan artropati degeneratif, pasien biasanya berusia lebih tua dibandingkan dengan sinovial kondromatosis primer tapi dengan gejala klinis yang sama, yaitu: nyeri (85-100%), bengkak (42-58%) dan penurunan ROM (38-55%) dari sendi yang terkena. Pemeriksaan fisik dari pasien dengan sinovial kondromatosis menunjukkan pembengkakan sendi yang luas (42-58%), nyeri tekan artikuler (20-41%), krepitasi artikuler (20-33%) dan masa dan nodul yang teraba (3-20%). Gejala biasanya tersembunyi pada awalnya dan meningkat secara bertahap, regresi spontan yang sangat jarang pernah dilaporkan. Durasi dari awal muncul gejala sampai terdiagnosis sangat panjang, sekitar 5 tahun. Lutut menjadi lokasi yang paling sering (70%), lokasi lain bisa pada sendi panggul, siku, bahu dan pergelangan kaki.² Dari kasus ini, berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik, menunjukkan bahwa awal benjolan muncul didahului trauma keras pada area sendi siku kanan sekitar 7 tahun lalu, hal ini menunjukkan bahwa terjadi cedera mekanik ke kartilago hialin intra-artikuler yang menyebabkan pasien menderita sinovial kondromatosis sekunder, yang gejalanya muncul perlahan melalui periode yang cukup lama sekitar 7 tahun, hal ini diperkuat dengan keluhan yang hanya muncul pada satu sisi sendi, disertai gejala nyeri, bengkak, keterbatasan gerak. Pemeriksaan fisik dari pasien ditemukan pembengkakan sendi yang luas, nyeri tekan artikuler dan masa yang jelas teraba. Jadi untuk predileksi lokasi, jenis kelamin dan usia yang jarang dapat terjadi. Untuk hal lain-lain terkait *onset*, riwayat trauma, gejala dan pemeriksaan fisik sangat sesuai dengan sinovial kondromatosis.

Dari pemeriksaan berbagai modalitas radiologi, pada foto polos regio sendi siku dekstra dikesankan sebagai *peribursitis calcarea*, mungkin saja dapat terjadi hal demikian, karena foto polos tidak spesifik dalam mendeteksi sinovial kondromatosis, karena gambaran opasitas sekitar sendi siku dekstra mirip dengan kalsifikasi kondroid, dan foto polos tak dapat dengan pasti menunjukkan lokasi yang sebenarnya, dapat dikelirukan lesi yang berada di sinovial, tendon atau bursa. Untuk modalitas CT, adalah modalitas yang paling baik dalam visualisasi fragmen kalsifikasi intra-artikuler dan erosi ekstrinsik dari tulang, sehingga ahli

radiologi dapat dengan lebih mudah mendiagnosis sebagai kondromatosis intra-artikuler. Sedangkan MRI merupakan modalitas yang dapat memvisualisasikan *soft-tissue* dengan lebih jelas, sehingga dapat menunjukkan lokasi lesi secara lebih jelas, proliferasi sinovial, formasi *loose bodies* dan memperlihatkan perluasan lesi. Di mana pada kasus ditemukan nodul non-kalsifikasi dengan gambaran hiperintens pada T2 dan iso-hipointens pada T1. Dari modalitas tersebut lebih menguatkan lagi terhadap diagnosis sinovial kondromatosis.

Secara patologi, sinovial kondromatosis memiliki tiga fase, fase yang pertama terdapat neoplasia aktif kondroid pada sinovial tapi tidak terdapat fragmen kondral intra-artikuler. Pada fase kedua, kedua nodul kondroid intra-sinovial dan intra-artikuler. Pada fase ketiga, terdapat fragmen kondral tanpa penyakit sendi yang menyertai.³ Pada kasus ini, didapatkan bacaan AJH dan cairan sendi yang mengarahkan pada tidak ditemukannya sel ganas, atau mengarahkan pada peradangan sendi saja.

KESIMPULAN

Telah dilaporkan pasien dengan klinis benjolan di siku kanan yang terus membesar, hasil pemeriksaan CT menunjukkan adanya kalsifikasi kondroid multipel disertai efusi sendi siku kanan, dicurigai sebagai *synovial chondromatosis* dan hasil MRI yang mendukung dengan ditemukan nodul yang iso-hipointens pada T1 dan hiperintens pada T2. Semua modalitas penunjang mendukung diagnosis sinovial kondromatosis, berdasarkan gambaran patognomoniknya dan tak tampak destruksi tulang sekitarnya, hal ini dapat menyingkirkan proses keganasan. Dilanjutkan pemeriksaan AJH pada cairan sendi yang disimpulkan sebagai proses peradangan tanpa mengarah ke proses keganasan.

REFERENSI

1. Synovial Chondromatosis. [Internet] 2011. [cited 2016 Nov]. Available from: <http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=A00602>
2. Synovial Chondromatosis. [Internet] 2016 May. [cited 2016 Nov]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1254671-overview>
3. Imaging of Synovial Chondromatosis with

Radiologic-Pathologic Correlation. [Internet] 2007. [cited 2016 Nov]. Available from:<http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.275075116>

4. WR. Clifford. Wheeless' Textbook of Orthopaedics: 2012. Synovial Chondromatosis
5. Synovial Chondromatosis. [Internet] 2016. [cited 2016 Nov]. Available from:<http://www.orthobullets.com/pathology/8051/synovial-chondromatosis>
6. Kiritsi O, Tsitas K, Grollios G. A case of idiopathic bursal synovial chondromatosis resembling rheumatoid arthritis. Hippokratia. 2009;13 (1): 61-3.

IDENTIFIKASI RISIKO DAN PENCEGAHAN TERHADAP NEFROPATI AKIBAT KONTRAS

Andre Tjie Wijaya, Budiawan Atmadja

Departemen Radiologi, RS PGI Cikini, Jakarta, Indonesia

Risk Identification and Prevention of Contrast-Induced Nephropathy

ABSTRACT

The increase of application of iodinated contrast medium in diagnostic practice, combined with the increase of renal insufficiency patients and elderly resulted in increasing incidence of contrast-induced nephropathy (CIN). The use of iodinated contrast medium need a careful assessment between risk and benefit, especially in patients with history of renal disease and elderly. Assessment of renal function is based on glomerular filtration rate, not serum creatinine. Avoidance of iodinated contrast medium is the first step to prevent the development of CIN. Consideration of alternative imaging is important. But, if iodinated contrast medium is needed, volume expansion intravenous before and after administration is the next acknowledged prevention step.

Keywords: risk factor, iodinated contrast medium, contrast-induced nephropathy, prevention

ABSTRAK

Semakin meningkatnya penggunaan media kontras iodin dalam praktik diagnostik sehari-hari, dipadukan dengan meningkatnya penderita gangguan fungsi ginjal dan populasi berusia lanjut, maka meningkat pula insidensi terjadinya nefropati akibat kontras. Penggunaan media kontras iodin perlu dipertimbangkan antara manfaat dan risiko dengan hati-hati, terutama pada pasien yang memiliki faktor risiko seperti riwayat gangguan fungsi ginjal, dan usia lanjut. Penilaian fungsi ginjal diukur dengan nilai laju filtrasi glomerulus, bukan dengan serum kreatinin. Menghindari penggunaan media kontras iodin adalah langkah pertama dalam pencegahan nefropati akibat kontras. Modalitas pemeriksaan lain dapat dipertimbangkan sebagai alternatif pemeriksaan. Namun bila memang perlu dilakukan, ekspansi volum intravena sebelum dan setelah pemeriksaan merupakan langkah pencegahan yang dapat dilakukan dan sudah diakui sampai saat ini.

Kata kunci: faktor risiko, kontras iodin, nefropati akibat kontras, pencegahan

PENDAHULUAN

Media kontras, dengan berbagai macam jenisnya, memiliki peran yang penting dengan meningkatkan teknik pencitraan dalam dunia kedokteran. Sekarang ini, penggunaan media kontras sudah umum dilakukan di instalasi pencitraan di seluruh dunia. Di Amerika Utara, jutaan pemeriksaan radiologi dengan menggunakan media kontras intra-vaskuler dilakukan setiap tahunnya.¹ Sementara di Indonesia, penulis tidak menemukan data yang menunjukkan frekuensi pemeriksaan dengan kontras intra-vaskuler.

Sebagaimana zat lain, media kontras tidak sepenuhnya bebas dari risiko atau efek samping. Efek samping yang dapat ditimbulkan dalam penggunaan media kontras bervariasi, mulai dari gangguan fisik minor hingga kondisi yang

mengancam jiwa. Salah satu risiko yang dapat terjadi dalam penggunaan media kontras adalah nefropati akibat kontras (*Contrast-Induced Nephropathy/CIN*). Peningkatan dalam penggunaan media kontras dalam praktik sehari-hari, angka populasi yang berusia lanjut, serta angka penderita gagal ginjal akan meningkatkan insidensi dari CIN.²

Tujuan utama dari tulisan ini adalah untuk membantu radiologis dalam mengingat, mengenali, dan menangani kejadian CIN. Diharapkan dengan pengetahuan dan persiapan yang memadai akan membantu memberikan pelayanan yang optimal bagi pasien. Di dalam tinjauan pustaka ini, kata media kontras mengacu pada media kontras iodin.

Definisi

Nefropati akibat kontras atau *contrast-induced nephropathy* (CIN) diartikan sebagai suatu istilah khusus untuk menggambarkan penurunan fungsi ginjal yang tiba-tiba dan disebabkan oleh penggunaan media kontras iodin secara intra-vaskuler. Selain istilah CIN, dikenal juga *post-contrast acute kidney injury* (PC-AKI) yang merupakan istilah umum dalam menggambarkan penurunan fungsi ginjal setelah penggunaan media kontras. CIN merupakan sub-grup dari PC-AKI. Penurunan fungsi ginjal yang terjadi setelah penggunaan media kontras harus diteliti terlebih dahulu etiologinya. Apabila tidak ditemukan etiologi lain, maka dapat dikategorikan dalam CIN.^{1,2}

Secara luas, CIN telah diterima sebagai salah satu penyebab utama gagal ginjal akut (GGA) pada pasien dalam perawatan di rumah sakit. CIN diperkirakan bertanggung jawab sebanyak 11-14,5% dari seluruh kasus GGA.^{2,3}

Patofisiologi

Patofisiologi pasti bagaimana media kontras iodin menyebabkan CIN belum dimengerti. Beberapa teori yang diajukan meliputi terjadinya vasokonstriksi yang mengganggu hemodinamik ginjal, dan efek toksik langsung ke bagian tubular dari ginjal.^{4,5}

Faktor Risiko

Faktor risiko terjadinya CIN dapat dibagi menjadi 2 kelompok besar, yaitu faktor pasien dan faktor prosedur (Tabel 1). Faktor-faktor risiko dari pasien dapat dijelaskan seperti berikut.

Riwayat penyakit ginjal atau gangguan fungsi renal. Merupakan faktor risiko paling signifikan dan penting. Penilaian fungsi ginjal menggunakan nilai estimasi laju filtrasi glomerulus (*estimated glomerular filtration rate/ eGFR*), bukan menggunakan serum kreatinin. Nilai eGFR lebih akurat dibandingkan dengan serum kreatinin yang dipengaruhi oleh jenis kelamin, massa otot, status nutrisi, dan juga usia.^{6,7,8,9,10,11,12} Penilaian eGFR pada dewasa dapat menggunakan persamaan CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), sementara pada pasien anak menggunakan *Bedside Schwartz*.

Usia lanjut. Usia lanjut (>60 tahun) dihubungkan dengan penurunan fungsi ginjal yang meningkatkan risiko terjadinya CIN.

Diabetes mellitus. Penyakit diabetes mellitus diperhitungkan sebagai salah satu faktor risiko CIN. Pasien dengan gagal ginjal kronis dan diabetes mellitus memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gagal ginjal kronis tanpa diabetes mellitus.

Dehidrasi. Dehidrasi sebagai faktor risiko sudah dipercaya secara luas berdasarkan pengalaman klinis, namun hanya sedikit penelitian yang membuktikannya. Pada keadaan dehidrasi, aliran darah renal dan GFR menurun. Efek media kontras pada keadaan ini akan lebih menonjol. Secara teori, dengan aliran tubuler yang lambat maka semakin lama paparan tubuler terhadap media kontras.

Gangguan fungsi jantung. Gangguan fungsi jantung yang termasuk dalam faktor risiko yaitu gagal jantung kongestif (NYHA grade 3-4), infark miokard baru (<24 jam) dan ejeksi fraksi ventrikel kiri yang rendah.

Penggunaan obat-obatan yang bersifat nefrotoksik. Penggunaan obat nefrotoksik sebagai faktor risiko CIN ditemukan dalam percobaan dengan hewan, namun literatur klinis masih sedikit yang menelitinya. Salah satu obat nefrotoksik yaitu metformin. Metformin tidak meningkatkan risiko terjadinya CIN, namun pasien yang mengkonsumsi metformin dan mengalami CIN akan timbul komplikasi asidosis laktat (*lactic acidosis*).

Lainnya. Faktor pasien lain yang diperkirakan dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya CIN antara lain hipertensi, anemia, serta multipel mieloma.^{13,14}

Faktor risiko yang terkait prosedur terjadinya CIN adalah sebagai berikut.

Pemilihan rute media kontras. Pemberian media kontras melalui intra-arteri lebih berisiko 2 kali lipat dibandingkan pemberian secara intravena,

Pemilihan media kontras. Media kontras dengan osmolalitas tinggi (*high-osmolality*) lebih berisiko dibandingkan media kontras dengan osmolalitas setara atau rendah (*iso-osmolality* atau *low-osmolality*). Pemberian media kontras dengan osmolalitas tinggi akan menimbulkan edema paru serta edema anasarka, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal. Media kontras dengan osmolalitas rendah tidak terikat protein, memiliki berat molekul yang rendah, dan mudah untuk dieliminasi.

Penggunaan media kontras berulang (< 24 jam). Sebagian besar kontras dengan osmolalitas rendah memiliki waktu paruh 2 jam, namun diperlukan 20 jam bagi ginjal normal untuk membuang seluruh media kontras,

Dosis media kontras. Insidensi CIN berhubungan dengan dosis media kontras yang diberikan. Dosis besar harus dihindari terutama pada pasien yang berisiko. *Canadian Association of Radiologists* menyatakan tingkat kejadian CIN paling rendah terjadi pada pasien yang menerima volum media kontras antara kurang dari 100–140 ml. Volum media kontras pada pasien anak lebih kecil dan dapat menggunakan perhitungan 1,5–2 ml/kgBB. Hal penting yang perlu diingat adalah menggunakan jumlah media kontras seminimal mungkin yang diperlukan untuk menjawab pertanyaan diagnostik klinis pada semua pasien.¹²

Tabel 1. Faktor-faktor risiko untuk nefropati akibat kontras^{1,2,12}

Faktor Pasien	Faktor Prosedur
Gangguan fungsi renal	Pemberian secara intra-arteri
Usia lanjut > 60 tahun	Media kontras dengan osmolalitas tinggi
Diabetes mellitus	Pemberian media kontras berulang < 24 jam
Dehidrasi	Dosis media kontras yang besar
Gangguan fungsi jantung	
Hipertensi	
Anemia	
Multipel myeloma	
Penggunaan obat-obatan nefrotoksik	

Diagnosis

Kriteria diagnosis yang umum digunakan saat ini merupakan kriteria yang dulu digunakan yaitu melihat perubahan serum kreatinin baik perubahan relatif ataupun absolut. Perubahan relatif yaitu adanya peningkatan serum kreatinin $\geq 25\%$, sementara perubahan absolut ditandai dengan adanya peningkatan serum kreatinin $\geq 0,5$ mg/dL.^{1,2,12,15}

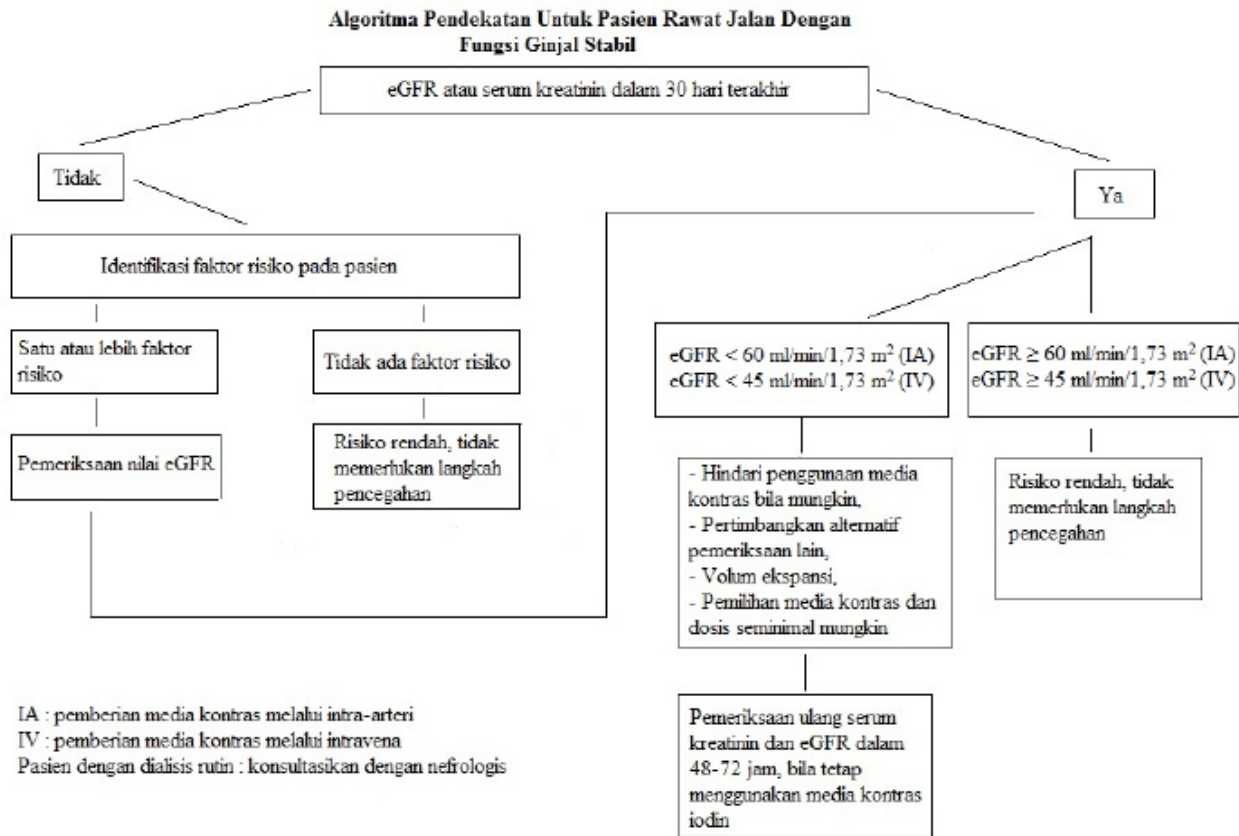
Waktu untuk melakukan pengukuran serum kreatinin setelah penggunaan media kontras disarankan dilakukan dalam 48 jam. Serum kreatinin akan memuncak dalam 3-5 hari setelah pemberian media kontras dan kembali ke nilai awal setelah 1-3 minggu.^{2,12}

Pencegahan

Mengidentifikasi faktor risiko pada setiap pasien yang akan diberikan media kontras merupakan tahap pertama dalam melakukan pencegahan. Proses identifikasi dapat dilakukan dengan menanyakan riwayat penyakit penyerta, menggunakan kuesioner, dan mengukur nilai serum kreatinin serta eGFR. Bila tidak ditemukan adanya faktor risiko maka kemungkinan pasien akan mengalami CIN menjadi sangat kecil. Sebuah studi terhadap 2034 pasien tanpa faktor risiko yang diberikan media kontras hanya 2 pasien (0,1%) yang mengalami kenaikan serum kreatinin.²

Pemeriksaan rutin serum kreatinin pada semua pasien sebelum diberikan media kontras dapat memperlambat pemeriksaan, tidak praktis, dan menambah biaya. Pemeriksaan serum kreatinin ditujukan pada pasien yang memiliki faktor risiko. Namun beberapa institusi melakukan pemeriksaan serum kreatinin pada setiap pasien untuk keamanan dan untuk mengetahui nilai awal. Untuk pasien rawat jalan dengan fungsi renal stabil nilai serum kreatinin dapat digunakan sampai 30 hari setelahnya. Sementara pasien rawat inap dengan fungsi renal tidak stabil, atau adanya faktor risiko baru maka interval waktunya lebih pendek (sampai 1 minggu).^{1,2}

American College of Radiology (ACR) membuat saran mengenai indikasi pemeriksaan fungsi ginjal sebelum diberikannya media kontras, yaitu: usia > 60 tahun; riwayat penyakit ginjal (termasuk dialisis, transplantasi ginjal, *single kidney*, kanker ginjal, operasi ginjal); riwayat hipertensi yang diterapi; riwayat diabetes mellitus; penggunaan metformin atau kombinasi obat



Gambar 1. Algoritma pendekatan untuk pasien rawat jalan dengan fungsi ginjal stabil^{1v}

Tabel 2. Daftar media kontras iodin yang beredar di Indonesia^{1,16}

Nama Generik	Ionisitas	Kategori Osmolalitas
IOPAMIDOL	Non ionik	Osmolalitas rendah
IOHEXOL	Non ionik	Osmolalitas rendah
IOPROMIDE	Non ionik	Osmolalitas rendah
IOVERSOL	Non ionik	Osmolalitas rendah
IOXAGLATE MEGLUMINE / SODIUM	Ionik	Osmolalitas rendah
IOMEPROL	Non ionik	Osmolalitas rendah
IODIXANOL	Non ionik	Iso osmolalitas
IOXITHALAMATE MEGLUMINE / SODIUM	Ionik	Osmolalitas tinggi

Tabel 3. Rekomendasi yang disepakati dalam penggunaan kontras pada pasien yang menggunakan metformin

Rekomendasi
Metformin dapat dilanjutkan seperti biasa, Bila nilai eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² , untuk pemberian kontras secara intra-arteri, Bila nilai eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² , untuk pemberian kontras secara intra-arteri,
Metformin dapat dihentikan 48 jam sebelum tindakan dan dilanjutkan kembali 48 jam setelah tindakan (bila fungsi ginjal tidak menurun), Pasien dengan eGFR 30-44 ml/min/1,73m ² yang direncanakan diberikan kontras iodin secara intravena, Pasien dengan eGFR 30-59 ml/min/1,73m ² dan direncanakan pemberian kontras secara intra-arteri.
Metformin menjadi kontraindikasi dan kontras iodin harus dihindari, bila pasien dengan eGFR < 30 ml/min/1,73m ² (GGK stadium 4 dan 5) atau dengan penyakit lain yang mengurangi fungsi hepar atau menyebabkan hipoksia, Pada pasien kasus gawat darurat, metformin dapat dihentikan pada saat pemberian kontras iodin. Setelah pemeriksaan, pasien dipantau untuk tanda-tanda asidosis laktat. Metformin dapat dilanjutkan kembali 48 jam setelah pemeriksaan apabila tidak ada penurunan fungsi ginjal.

masih dipertanyakan efektifitasnya dan membutuhkan penelitian lebih lanjut. Pada kasus emergensi, di mana pemeriksaan harus dilakukan dengan cepat, maka dapat dilakukan hidrasi dengan bolus 300-500 ml cairan isotonik IV sebelum pemberian media kontras.²

Penggunaan obat-obatan seperti sodium bikarbonat, N-acetylsysteine, atau diuretik masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk direkomendasikan sebagai pencegahan CIN.¹

Pada pasien yang mengkonsumsi obat metformin, tindakan pencegahan ditentukan dari nilai eGFR pasien dan akses pemberian media kontras iodine. Rekomendasi yang disepakati dalam penggunaan kontras pada pasien yang menggunakan metformin ditunjukkan pada Tabel 3.¹²

Ada 3 kelompok spesifik pasien dengan gangguan ginjal, yaitu pasien gagal ginjal kronik (GGK) stadium 5 yang anuria dengan rutin dialisis, pasien GGK stadium 5 yang masih memiliki sisa fungsi ginjal dengan rutin dialisis, dan pasien dengan GGA, yang harus dipertimbangkan terpisah. Pasien GGK stadium 5 yang anuria dapat menerima media kontras tanpa risiko terjadinya CIN, karena sudah tidak ada fungsi ginjal yang tersisa. Sementara pada pasien GGK stadium 5 yang masih memiliki fungsi ginjal (ditandai dengan oliguri) memiliki risiko kehilangan sisa fungsi ginjal karena CIN. Pada pasien ini, konsultasi dengan dokter pengirim sangat penting dan mungkin diperlukan langkah-langkah pencegahan. Terakhir pada pasien dengan GGA, yang tingkat kerusakan ginjal serta potensi untuk sembuh tidak dapat diprediksi, diperlukan pertimbangan yang hati-hati.

Media kontras iodine dapat dibuang dari dalam tubuh dengan hemodialisis atau dialisis peritoneal. Namun belum ada data yang cukup yang menunjukkan dialisis dapat melindungi pasien dari CIN. Kepercayaan umum bahwa pasien memerlukan dialisis segera setelah pemberian kontras tidak didukung dengan studi klinis dan pedoman yang ada. Dialisis perlu dilakukan apabila menggunakan volum media kontras yang banyak, atau disertai dengan gangguan fungsi jantung.^{1,12,17}

KESIMPULAN

Seiring dengan kemajuan teknologi, teknik pencitraan medis semakin berkembang, salah satunya adalah pemeriksaan dengan memakai media kontras

iodine. Penggunaan media kontras sangat membantu dalam pencitraan diagnostik. Namun demikian, media kontras tidak sepenuhnya aman bagi pasien. Salah satu risiko dari pemakaian media kontras adalah nefropati akibat kontras atau *contrast-induced nephropathy*.

Efek samping dari media kontras, termasuk CIN, jarang terjadi pada pasien dengan fungsi ginjal yang baik dan stabil. Namun insidensi akan meningkat pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau memiliki faktor risiko. Melalui identifikasi faktor risiko serta pencegahan dari CIN, diharapkan penanganan terhadap pasien menjadi lebih optimal. Pada beberapa kelompok khusus, yaitu pasien GGK stadium V yang anuria, oliguria, dan juga pasien GGA, memerlukan pertimbangan terpisah.

Hal utama yang harus diterapkan dalam praktik sehari-hari bagi radiologis dan dokter pengirim adalah memperhitungkan antara manfaat dan risiko dalam pemakaian media kontras bagi pasien, mempertimbangkan alternatif teknik pencitraan lain, serta memastikan indikasi klinis yang sesuai dengan pemeriksaan.

REFERENSI

1. Ellis JH, Davenport MS, Dillman JR, Hartman RP, Herts BR, Jafri SZ, et al. ACR Manual on Contrast Media. American College of Radiology [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug]. Available from: www.acr.org/~media/37D84428BF1D4E1B9A3A2918DA9E27A3.pdf.
2. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett B. Consensus Guidelines for the Prevention of Contrast Induced Nephropathy. Canadian Association of Radiologists [Internet]. 2011 Jun [cited 2016 Aug]. Available from: http://www.car.ca/uploads/standards%20guidelines/20110617_en_prevention_cin.pdf.
3. Maliborski A, Zukowski P, Nowicki G, Boguslawska R. Contrast-induced nephropathy – a review of current literature and guidelines. Med Sci Monit [Internet]. 2011 Sep [cited 2016 Aug];17(9):RA199-204. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3560518/pdf/medscimonit-17-9-ra199.pdf>.
4. Liu ZZ, Viegas VU, Perlewitz A, et al. Iodinated contrast media differentially affect afferent and efferent arteriolar tone and reactivity in mice: a possible explanation for reduced glomerular filtration rate. Radiology [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug];265(3):762-771. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.12120044?url>

- [ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed.](#)
5. Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, Cao C, Persson AE, Persson PB. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. *Radiology* [Internet]. 2009 [cited 2016 Aug];251(3):697-704. Available from: http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2513081732?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed.
 6. Endre ZH, Pickering JW. Outcome definitions in non-dialysis intervention and prevention trials in acute kidney injury (AKI). *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010 [cited 2016 Aug];25(1):107-118. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/25/1/107.full.pdf>.
 7. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2014 [cited 2016 Aug];29(7):1301-1311. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/29/7/1301.full>.
 8. de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J* [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug];5(2):102-108. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3341843/>.
 9. Waikar SS, Betensky RA, Emerson SC, Bonventre JV. Imperfect gold standards for kidney injury biomarker evaluation. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 [cited 2016 Aug];23(1):13-21. Available from: <http://jasn.asnjournals.org/content/23/1/13.long>.
 10. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Ellis JH. Contrast medium-induced nephrotoxicity risk assessment in adult inpatients: a comparison of serum creatinine level- and estimated glomerular filtration rate-based screening methods. *Radiology* [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug];269(1):92-100. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.13122462>.
 11. Herts BR, Schneider E, Poggio ED, Obuchowski NA, Baker ME. Identifying outpatients with renal insufficiency before contrast-enhanced CT by using estimated glomerular filtration rates versus serum creatinine levels. *Radiology* [Internet]. 2008 [cited 2016 Aug];248(1):106-113. Available from: http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2481071528?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed.
 12. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2016 Aug]; 21:2527-2541. Available from: www.esur.org/guidelines/.
 13. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology* [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug];268(3):719-728. Available from: http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.13122276?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed.
 14. Davenport MS, Khalatbari S, Dillman JR, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology* [Internet]. 2013 [cited 2016 Aug];267(1):94-105. Available from: http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.12121394?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed.
 15. Thomsen HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT—a pooled analysis of two randomized trials. *Eur Radiol* [Internet]. 2009 [cited 2016 Aug]19:891–897. Available from: http://www.european-radiology.org/cms/filepool/451/EN/fulltext%20issue%2004_volume19_p891-897.pdf.
 16. Indonesia. Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 13 Tahun 2015 Tentang Pengawasan Pemasukan Bahan Obat dan Makanan ke dalam Wilayah Indonesia. Jakarta: Republik Indonesia.
 17. Ellis JH, Cohan RH. Reducing the Risk of Contrast-Induced Nephropathy: A Perspective on the Controversies. *AJR* [Internet] 2009[cited 2016 Aug]; 192: 1544-1549. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.09.2368>.

PENYAKIT PRE-HUNTINGTON DAN HUNTINGTON: KAJIAN MOLEKULER & NEURORADIOLOGI

Anastasia Tjan¹, Ni Made Widhiasih², Firman Parulian Sitanggang²

¹Residen Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / RSUP Sanglah Denpasar

²Departemen Radiologi Diagnostik RSUP Sanglah Denpasar

Pre-Huntington and Huntington Disease: Molecular & Neuroradiology Review

ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is a genetic disorder which leads to progressive dementia, motoric disturbance such as chorea, dystonia, also psychiatric disturbance. This fatal neurodegenerative disease is caused by the expansion of trinucleotide Cytanine-Adenine Guanine (CAG) sequence in Huntingtin gene (HTT) on chromosome 4. The risk of inheritance is autosomal dominant with sex dependent. In which there is 50% of the kids from only one parent having a mutant allele. Genetic testing is recommended for knowing the risk of an affected family, but neuroimaging has played a critical role to determine pre-Huntington Disease and its disease progression. MRI and PET is two modalities often used to evaluate brain of HD patients, superiorly PET able to detect any change years before any clinical manifestation seen on HD gene carrier's brain. In this article we review briefly about development and inheritance of HD on molecular level as well as neuroradiology finding using MRI and PET.

Keywords: huntington disease, pre-huntington, neuroradiology, MRI, PET

ABSTRAK

Penyakit Huntington merupakan penyakit dengan kelainan genetik yang mengakibatkan terjadinya demensia progresif, gangguan motorik seperti korea, distonia, serta gangguan psikiatri. Penyakit neurodegeneratif yang fatal ini disebabkan secara spesifik oleh adanya ekspansi sekuen trinukleotida Sianin-Adenin-Guanin (CAG) yang menyebabkan mutasi gen Huntingtin (HTT) pada kromosom 4. Penyakit ini diwariskan secara autosomal dominan yang bergantung pada jenis kelamin. Keturunan dari seorang individu dengan alel mutan memiliki risiko terkena penyakit sebanyak 50%. Tes genetik direkomendasikan pada keluarga yang mengetahui memiliki risiko terkena penyakit Huntington, di samping itu pencitraan neurologi berperan penting untuk mengetahui tahapan-tahapan penyakit Huntington dari fase pre-Huntington, di mana gejala belum sama sekali muncul, serta penting untuk menilai progresivitas penyakit itu sendiri. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* dan *Positron Emission Tomography (PET)* merupakan dua pemeriksaan radiologi yang sering dilakukan untuk mengevaluasi otak individu karier dan individu dengan penyakit Huntington. PET lebih unggul dibandingkan MRI dalam mendeteksi adanya perubahan struktur otak jauh sebelum onset penyakit muncul pada individu karier gen Huntington. Artikel ini akan mengulas secara singkat mengenai penyakit Huntington dalam segi molekuler serta temuan radiologi dengan menggunakan MRI dan PET.

Kata kunci : huntington, pre-huntington, neuroradiologi, MRI, PET

PENDAHULUAN

Penyakit Huntington merupakan kelainan genetik neurodegeneratif yang mengakibatkan adanya gangguan

motorik, kognitif dan psikiatri.¹ Penyakit ini disebabkan oleh adanya ekspansi pengulangan sekuen trinukleotida CAG yang menyebabkan mutasi protein yang disebut Huntingtin pada kromosom 4.^{1,2} Prevalensi penyakit Huntington lebih tinggi pada etnis kaukasia Amerika utara dan Eropa barat (5-10 per 10.000), sedangkan angka kejadian di Asia lebih rendah yaitu 0.4/100000.^{3,4} Pada tipe warisan genetik autosomal dominan penyakit Huntington akan mengakibatkan seorang individu dengan gen Huntingtin mewariskan alel mutasi gen tersebut sebesar 50%, sehingga keturunan mereka memiliki penyakit Huntington.^{1,2,4} Gejala fisik penyakit ini dapat dimulai dari usia pre-sekolah hingga usia dewasa, namun usia 30-50 tahun merupakan rentang usia tersering *onset* gejala muncul.⁴ Pemeriksaan untuk mengetahui secara pasti bahwa seseorang tidak memiliki gen tersebut dapat menggunakan tes genetik, namun hasil positif tidak sepenuhnya dapat menegakkan diagnosis.⁵ Sampai saat ini belum adanya pengobatan pasti dari penyakit Huntington membuat pasien hanya bergantung pada terapi simptomatik.^{1,6} Oleh karena itu beberapa tahun belakangan pemeriksaan neuroradiologi digunakan untuk menganalisis penyakit Huntington. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) memberikan informasi secara struktural dan organisasi fungsional dari otak sedangkan *Positron Emission Tomography* (PET) dapat mendeteksi adanya perubahan molekular di otak. MRI dan PET dapat memberikan informasi segala perubahan struktural otak serta telah terbukti merupakan pencitraan yang paling penting dalam menganalisis progres penyakit Huntington.⁷

Huntingtin

Gen Huntingtin (HTT) terletak pada lengan pendek kromosom 4.⁸ Gen HTT berperan dalam mengkode protein Huntingtin (Htt). Protein Huntingtin merupakan protein ukuran besar dengan massa sekitar 347 kD dan mengandung sekitar 3144 asam amino. Htt ditemukan sangat banyak di otak, terutama di korteks serebri dan striatum. Protein sitoplasma ini merupakan protein esensial dalam gastrulasi dan neurogenesis, serta berperan penting untuk kelangsungan hidup neuron pada orang dewasa. Protein ini didapati berperan dalam *microtubule-mediated transport* atau "*vesicle function*" dalam *secretory and endocytic pathways*, serta memfasilitasi transmisi sinaptik dan mengontrol transkripsi neuron.⁶ Di tingkat sel, protein ini berperan dalam *chemical signaling*, transpor material, serta pengikatan dengan protein atau struktur lain serta memiliki fungsi sebagai anti-apoptosis pada

neuron sistem saraf pusat. Jika ekspresi Htt meningkat akibat produksi berlebih, kelangsungan hidup sel otak meningkat dan efek mutasi Htt (mHtt) berkurang, sedangkan ketika ekspresi Htt berkurang, menyebabkan kehadiran mHtt.⁶

Gen HTT berisi serangkaian tiga basa DNA sitosin-adenin-guanin (CAG) yang diulang beberapa kali (CAGCAGCAG dan seterusnya) dan dikenal sebagai pengulangan trinukleotida CAG.⁸ CAG adalah kode untuk asam amino glutamine, sehingga serangkaian mereka menghasilkan rantai glutamine yang dikenal sebagai *polyglutamine tract* (atau *polyQ tract*) dan bagian yang berulang-ulang disebut wilayah *PolyQ*.^{4,6}

Pengulangan Trinucleotide CAG

Mutasi pengulangan CAG terjadi pada ekson 1 pada gen mutan Huntingtin (HTT) Sekuens repetitif ini terdapat dalam gen orang normal, namun jumlah pengulangan tersebut masih dalam rentang yang diterima sedangkan pada gen Huntingtin pengulangan ini dapat mengalami ekspansi sampai 100 kali lipat. Pengulangan trinukleotida CAG bervariasi dari 17-29 kali pada populasi umum, namun pada penderita Huntington terdapat lebih dari 36 kali pengulangan. Seketika pengulangan tersebut meluas ke rentang patogenik, akan terdapat sebuah hubungan antara banyaknya pengulangan serta usia munculnya *onset* penyakit. Individu dengan pengulangan lebih dari 39 kali akan memperlihatkan gejala dari usia muda dan memiliki risiko meninggal lebih cepat.⁴

Pengulangan trinukleotida CAG ini berjalan secara tidak stabil selama replikasi dan ketidakstabilan ini meningkat seiring dengan jumlah pengulangan.⁴ Hal ini menyebabkan ekspansi pengulangan sekuen trinukleotida CAG cenderung meningkat saat gen diturunkan dari orang tua ke anak keturunannya, menjelaskan adanya antisipasi, suatu fenomena di mana penyakit ini berkembang secara progresif menjadi semakin berat setelah beberapa generasi.^{1,8}

Autosomal Dominan pada Penyakit Huntington

Penyakit Huntington memiliki sifat autosomal dominan, yang berarti bahwa penyakit ini diturunkan oleh salah satu orangtua. Alel mutan akan diturunkan dari induk kepada keturunannya dengan probabilitas

50%.⁸ Gen ini sangat berkaitan dengan jenis kelamin, apabila penyakit ini diturunkan oleh seorang ibu ke anak, maka pengulangan trinukleotida CAG dalam anak tidak mengalami ekspansi, dalam arti tetap dalam jumlah yang sama dengan ibu. Namun apabila diturunkan oleh seorang ayah, maka jumlah pengulangan trinukleotida CAG ini akan meningkat pada anaknya.¹

Tabel 1. Klasifikasi pengulangan trinukleotida dan hasil status penyakit yang dipengaruhi jumlah pengulangan CAG.¹

Jumlah Pengulangan	Klasifikasi	Status
<28	Normal	Unaffected
28-35	Intermediate	Unaffected
36-40	Reduced penetrance	+/- Affected
>40	Full penetrance	Affected

Tes Genetik

Tes genetik untuk penyakit Huntington adalah tes darah untuk menghitung jumlah pengulangan CAG di masing-masing alel Htt.² Hasil positif tidak sepenuhnya dapat menegakkan diagnosis, karena dapat diperoleh bahkan berpuluh-puluh tahun sebelum gejala dimulai. Namun, hasil negatif menyimpulkan individu tersebut tidak membawa salinan gen mutasi tersebut dan tidak akan berkembang menjadi penyakit Huntington. Alasan utama tes genetik penyakit Huntington adalah untuk menentukan karier pada anggota keluarga.⁸ Lebih dari 95% individu yang berisiko mewarisi penyakit Huntington tidak melanjutkan pemeriksaan, oleh karena tidak adanya pengobatan.⁸

Manifestasi Klinis Huntington

Penyakit Huntington dikenal memiliki trias gejala yakni gangguan motorik, gangguan kognitif, dan psikiatri. Gangguan motorik yang disebut korea merupakan gejala khas dengan adanya gerakan motorik yang iregular, kontinu, dan tidak terprediksi serta tidak terkontrol, seperti gerakan menari. Gangguan motorik lainnya seperti bradikinesia, rigiditas, parkinsonisme juga tampak pada penyakit Huntington.⁹

Gejala psikiatri sangat sering muncul pada fase awal penyakit, bahkan sebelum munculnya gejala motorik. Gangguan psikiatri yang terjadi

sangat mempengaruhi aktivitas sehari-hari sehingga memberikan dampak negatif besar pada keluarga penderita.⁹ Apatis ditemukan lebih dari 50% pasien dengan Huntington, gejala lain yang sering nampak juga yakni disforia, agitasi, iritabilitas, anxietas, serta obsesive kompulsif.^{9,10} Psikosis, seperti delusi dan halusinasi, dapat timbul pada saat progresivitas penyakit meningkat.

Demensia atau penurunan kognitif merupakan salah satu gejala utama yang dapat muncul jauh sebelum termanifestasinya gejala motorik. Penderita Huntington tidak dapat lagi mengorganisasikan kehidupannya, membuat arah tujuan hidupnya, yang mana dahulu sangat mudah dilakukan. Pasien kehilangan pemikiran yang fleksibel sehingga tidak lagi dapat membuat keputusan yang baik. Fungsi bahasa masih dapat dipertahankan pada pasien Huntington tidak seperti fungsi memori. Semua proses psikomotor sangat terganggu.¹¹

Neuroimaging

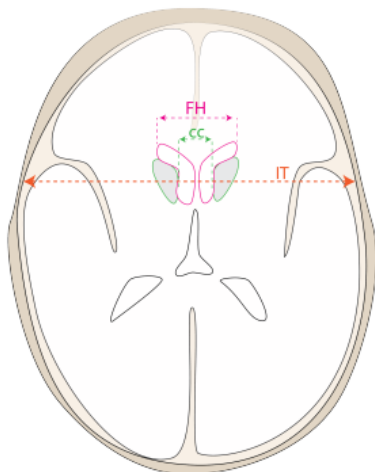
Modalitas neuroradiologi seperti MRI dan functional *Magnetic Resonance Imaging* (fMRI) berperan penting dalam mendeteksi kelainan dan perubahan struktural otak pada fase asimtomatik dan simtomatik dari penyakit Huntington.¹² PET digunakan untuk mengukur distribusi radionuklida (radio-ligan) yang telah diberikan ke dalam tubuh sebagai molekul biologi aktif. PET merupakan pemeriksaan terbaik dalam menginvestigasi kelainan *in vivo* metabolisme otak dan distribusi reseptor otak.^{12,13} Analisis dari hasil pencitraan ini memberikan informasi baik kelainan struktural dan kinetik yang sangat sensitif dengan resolusi spasial dan temporal yang lebih baik dibandingkan dengan pencitraan lainnya. PET dengan berbagai macam radioligan dapat digunakan untuk mengukur perubahan metabolisme otak pada penyakit Huntington beberapa tahun sebelum *onset*.

Temuan MRI

Fitur yang paling menonjol dan dikenal adalah adanya atrofi kaput nukleus kaudatus dengan pola dari medial ke lateral dan dorsal ke ventral. Atrofi ini memberikan gambaran pelebaran dari kornu frontalis lateral ventrikel dan seringkali memberikan konfigurasi seperti kotak.¹⁴⁻¹⁵ Hal ini dapat dihitung dengan

beberapa pengukuran yakni:

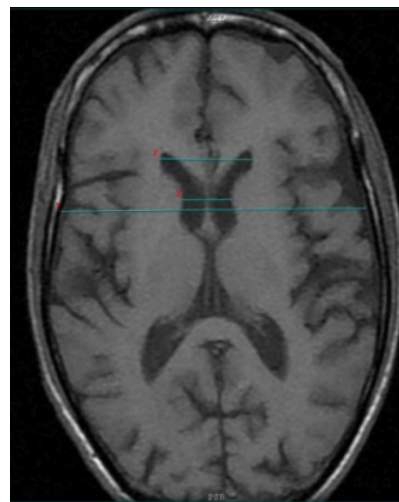
- Rasio lebar kornu frontalis terhadap jarak interkaudate (FH/CC). Rasio normal FH/CC: 2.2 – 2.6, dimana rasio ini akan menurun akibat adanya pelebaran kornu frontalis lateral ventrikel.
- Rasio jarak inter-kaudatus terhadap lebar *inner table* (CC/IT). Rasio normal CC/IT : 0.09-0.12



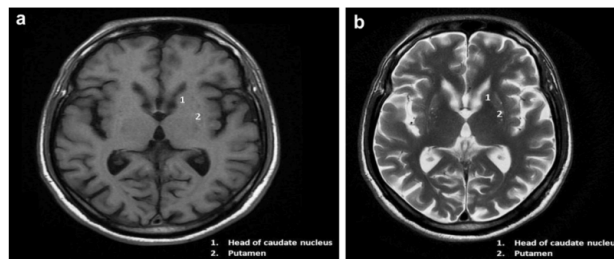
FH : Frontal Horn Width (Lebar Jarak Frontal Horn)
 CC : Intercaudate Distance (Jarak Interkaudatus)
 IT : Inner Table Width (Lebar Tabula Interna)

Gambar 1. Pengukuran Rasio FH, CC, IT

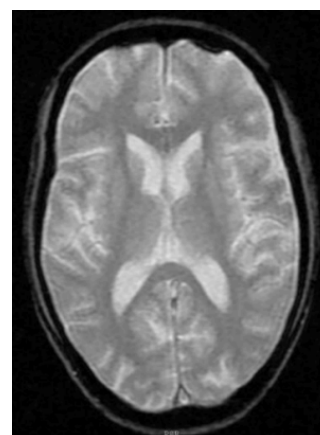
Pada pemeriksaan MRI T2-weighted (T2W) dapat memberikan gambaran baik hiper- atau hipointens pada striatum. Gambaran signal hiperintens pada striatum menunjukkan hilangnya neuron dan glial di mana penumpukan besi memberikan gambaran signal hipointens.¹⁶ Pada bentuk juvenil, putamen juga mengalami atrofi dan memberikan peningkatan signal T2.¹⁵ Pada beberapa kasus tertentu ganglia basalis dapat menunjukkan penurunan signal T2 dan meningkat pada *susceptibility weighted imaging* (SWI) sesuai dengan deposisi besi.¹⁷ Adanya gambaran penurunan volume otak yang tidak wajar sesuai usia juga merupakan karakteristik temuan MRI pada penyakit Huntington.¹⁵ Pada studi volumetrik penurunan volume pada otak dapat ditemukan pada struktur striatum, talamus dan hipokampus.¹⁶



Gambar 2. MRI Kepala T1 dengan potongan aksial .Atrofi nukleus kaudatus bilateral pada penderita Huntington dengan lebar FH terukur (33.5mm) (2), lebar *inner table* (IT) terukur (109.8mm) (1) dan jarak interkaudate (CC) (18.2mm) (3). Didapatkan rasio FH/CC= 1.84; CC/IT =0.166.18



Gambar 3. Atrofi simetris parsial kaput nukleus kaudatus, dan atrofi luas dari putamen. (a) T1W aksial dan (b) T2W aksial.¹⁶



Gambar 4. MRI aksial T2-weighted menunjukkan atrofi bilateral kaput nukleus kaudatus dengan pembesaran kornu anterior ventrikel lateral yang memberikan konfigurasi "box-like".¹⁶

fMRI

fMRI memberikan pendekatan neuroradiologi untuk menelaah aktifitas neuron dengan mengukur adanya respon hemodinamik dari aktivasi neuron. Pada penyakit Huntington tampak adanya penurunan aktivasi di beberapa regio seperti sub-kortikal dan kortikal, disertai dengan peningkatan aktivasi di beberapa regio lainnya. Pada individu karier pre-Huntington jauh sebelum *onset* ditemukan adanya peningkatan aktivasi di beberapa regio yang diamati, sedangkan penurunan di striatum tampak pada saat individu pre-Huntington mendekati munculnya gejala awal.¹⁸ Penurunan sinkronisasi *Blood-oxygen-level-dependent* antara nukelus kaudatus dan korteks pre-motorik tampak pada pengamatan individu karier fase pre-Huntington.⁷

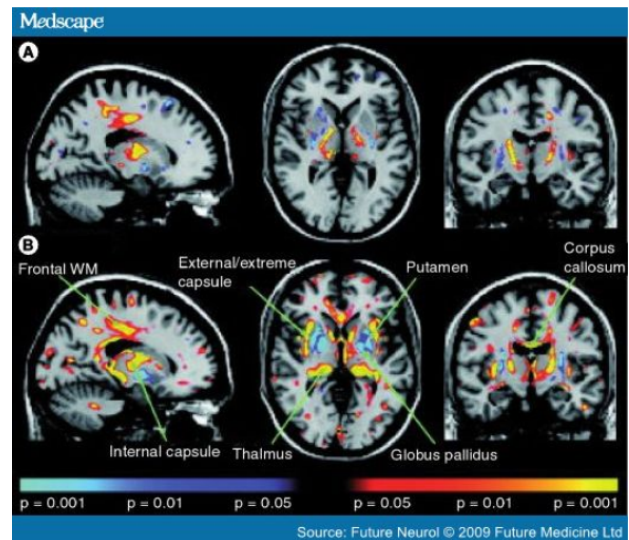
Diffusion Tensor Imaging

Analisis eksplorasi seluruh otak menggunakan *diffusion tensor functional anisotropy* menunjukkan penurunan yang signifikan pada anisotropi fungsional dalam kapsula internal, frontal sub-kortikal *white matter*, sebagian dari talamus, dan peningkatan anisotropi fungsional di putamen pada kelompok individu pre-simptomatik yang diketahui membawa mutasi genetik penyakit Huntington (penyakit pre-Huntington).^{19,20} Pada tahap awal kelompok penyakit Huntington, peningkatan yang signifikan dalam putamen dan globus pallidus diamati terdapat pengurangan anisotropi fungsional kapsula internal, korpus kalosum, pedunkulus serebri, batang otak dan *white matter* daerah korteks sensorimotor, frontalis, parietalis dan daerah parietookipitalis.^{19,20}

Dengan penggunaan *diffusion tensor imaging* (DTI) memberikan keterangan kuat untuk mendeteksi pre-Huntington pada individu dengan karier gen mutasi.

Temuan PET

PET menggunakan sistem dopamin merupakan indeks standar yang digunakan untuk memvisualisasi disfungsi neuron di striatum, oleh karena striatum merupakan regio tersering dan terbanyak terkena pada penderita Huntington. Pada penyakit Huntington didapati penurunan sebanyak lebih dari 30% dari rentang normal.²¹



Gambar 5. MRI dengan *diffusion tensor functional anisotropy* (A) Pre-Huntington, (B) Penyakit Huntington. Area biru menggambarkan peningkatan signifikan anisotropi fungsional secara statistik, kuning menggambarkan area penurunan anisotropi fungsional secara statistik.²⁰

PET yang menggunakan metabolit glukosa dapat mengevaluasi secara luas. Pada PET terdapat adanya hipometabolisme yang dilihat dari penurunan *uptake fluorodeoxyglucose* (FDG) di ganglia basalis dan korteks frontalis jauh sebelum adanya atrofi nukelus kaudatus.¹⁸ PET dengan 18-FDG merupakan alat uji yang sensitif namun tidak spesifik untuk menilai adanya disfungsi otak pada penderita Huntington dan metabolisme ganglia basalis sangat erat korelasinya dengan kapasitas fungsional serta derajat kelainan kelainan motorik.^{21,22} Pencitraan dopamin, *cerebral blood flow*, dan metabolisme glukosa dapat memberikan gambaran yang cukup untuk menggambarkan manifestasi penyakit Huntington dan pre-Huntington pada individu karier yang belum bergejala. Namun penggunaan *radiotracer* C-IMA-107 dan CPBR28 lebih superior dan dapat memberikan gambaran jelas mengenai progresifitas penyakit serta indentifikasi biomarker prognosis penyakit Huntington, terlebih dapat menjelaskan patologi penyakit Huntington serta menilai agen terapeutik yang sedang dalam uji coba dari waktu ke waktu.²¹

PET pada pre-Huntington

Pengukuran PET menggunakan D1 dan D2 pengikat reseptor dopamin, pengikat benzodiazepin

perifer menggunakan ^{11}C - $^{\text{R}}$ -PK11195(PK) dan metabolisme glukosa ditemukan abnormal pada fase pre-Huntington.²³ Tampak adanya penurunan striatum paska-sinaptik pada reseptor D1, D2, D3 bahkan pada pre-Huntington. Pemeriksaan PET pada individu karier jauh sebelum terjadinya *onset* menunjukkan adanya penurunan pengikatan dengan C-raclopride di nukleus kaudatus dan putamen dibandingkan rentang normal. Penurunan pengikatan dengan C-raclopride terjadi secara progresif baik pada pre-Huntington maupun pada fase penyakit. Penurunan tersebut berkorelasi dengan atrofi yang terjadi di nukleus kaudatus dan putamen bila diukur dengan *Volumetric MR-imaging*.^{21,23}

Dengan pemeriksaan PET yang dilakukan berkala akan memberikan gambaran jelas mengenai perkembangan penyakit. Pada fase pre-Huntington pengikatan C-raclopride akan menurun setiap tahunnya apabila individu tersebut akan mengalami penyakit Huntington. Turunnya pengikatan tersebut tampak pada korteks temporal, frontal, dan amigdala pada pasien pre-Huntington. Keterlibatan talamus dengan menggunakan reseptor D2 juga tampak pada pre-Huntington.²¹

Hipometabolisme yang terjadi pada penggunaan ^{18}F -FDG dan H2150 pada individu dengan Huntington sebenarnya telah terjadi jauh sebelum gejala muncul (pre-Huntington) terutama penurunan pada striatum, serupa dengan penurunan pengikatan pada C-raclopride. Penurunan yang sangat besar pada ^{18}F -FDG di nukleus kaudatus berkontribusi pada pendekatan CAG untuk memprediksi usia *onset* penyakit. Pemeriksaan PET *cerebral blood flow* digunakan untuk mengetahui mekanisme dasar kelainan kognitif yang terjadi pada pre-Huntington. Penelitian yang paling baru menggunakan PET dengan C-IMA-107 yang merupakan radio-ligan selektif terhadap PD10, memberikan gambaran penurunan ikatan C-IMA 107 di nukleus kaudatus, putamen, dan globus pallidus, serta peningkatan ikatan di nukleus talamus motorik. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa perubahan PD10 terjadi jauh sebelum adanya prediksi perkembangan gejala pada penyakit.²¹

Dengan mengetahui keberadaan fase penyakit Huntington, maka individu karier akan memiliki waktu yang lebih banyak untuk diberikan obat uji coba yang telah didesain untuk menunda bahkan mencegah timbulnya gejala.

KESIMPULAN

Penyakit Huntington adalah penyakit genetik yang bersifat autosomal dominan. Penyakit ini disebabkan adanya gen HTT yang berisi mutasi dari protein Htt berupa ekspansi pengulangan trinukleotida CAG. Penyakit ini bersifat fatal dan progresif dari generasi ke generasi terutama apabila diturunkan oleh seorang ayah ke anaknya. Tes genetik dan konseling merupakan hal awal yang pada umumnya dilakukan untuk menilai apakah seseorang membawa mutan alel atau tidak, namun tes genetik tidak dapat memberikan informasi pasti akan kapan munculnya *onset* penyakit Huntington apabila hasilnya adalah positif. Modalitas neuroradiologi merupakan pemeriksaan yang cocok untuk memonitor progres penyakit Huntington. Walaupun MRI dapat membantu mengontrol progresivitas penyakit namun PET dapat mendeteksi perubahan dan memberikan target spesifik lebih dini pada fase asimtomatik penyakit Huntington (pre-Huntington) sehingga dapat melacak tiap fase penyakit Huntington serta seberapa cepat penyakit tersebut berlangsung pada individu karier. Dengan adanya pelacakan yang lebih baik dan sedini mungkin akan memudahkan pemberian obat uji coba yang telah dirancang untuk menunda atau mencegah timbulnya gejala pada fase pre-Huntington.

REFERENSI

1. Walker F. Huntington's disease. *The Lancet*. 2007;369(9557):218-28.
2. Losekoot M, van Belzen M, Seneca S, Bauer P, Stenhouse S, Barton D. EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. *European Journal of Human Genetics*. 2012;21(5):480-86.
3. Pringsheim T, Wiltshire K, Day L, Dykeman J, Steeves T, Jette N. The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*. 2012;27(9):1083-91.
4. Roos R. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5(1):40.
5. Klitzman R, Thorne D, Williamson J, Chung W, Marder K. Disclosures of Huntington disease risk within families: Patterns of decision-making and implications. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007;143A(16):1835-49.
6. Schulte J, Littleton JT. The Biological Function of Huntingtin Protein And Its Relevance to Huntington's Disease Pathology. *Curr Trends Neurol*. 2011;5:65-78
7. Niccolini F, Politis M. Neuroimaging in Huntington's

- disease. *World Journal of Radiology*. 2014;6(6):301.
8. Katsuno M, Banno H, Suzuki K, Takeuchi Y, Kawashima M, Tanaka F et al. Molecular Genetics and Biomarkers of Polyglutamine Diseases. *Current Molecular Medicine*. 2008;8(3):221-34.
 9. Roos R. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5(1):40.
 10. Paulsen J. Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;71(3):310-14
 11. Bates G, Harper P, Jones L: Huntington's disease. Oxford, Oxford University press,; 3 2002
 12. Politis MPiccini P. Positron emission tomography imaging in neurological disorders. *Journal of Neurology*. 2012;259(9):1769-80.
 13. Dormont D, Seidenwurm DJ. Dementia and movement disorders. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29 (1): 204-6.
 14. Gaillard F. Frontal horn width to intercaudate distance ratio (FH/CC) | Radiology Case | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia.org. 2017 [cited 13 February 2017]. Available from: <https://radiopaedia.org/cases/frontal-horn-width-to-intercaudate-distance-ratio-fhcc>
 15. Macerollo A, Perry R, Stamelou Met-al. Susceptibility-weighted imaging changes suggesting brain iron accumulation in Huntington's disease: an epiphenomenon which causes diagnostic difficulty. *Eur. J. Neurol*. 2014;21 (2): e16-7.
 16. Negi RS, Manchand KL, Sanga S. Imaging of Huntington's Disease. *Med J Armed Forces India*. 2014;70(4):386-88
 17. A.Prof Frank Gaillard. Huntington's disease case <https://radiopaedia.org/cases/Huntington-s-disease>. (diakses 10 Februari 2017)
 18. Bakshi VK, Baberwal MC. Neuro-imaging in Huntington Disease, A Rare Progressive Neuro-Degenerative Disorder. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*. 2015;5(3):29-34
 19. Rosas HD, Tuch DS, Hevelone ND et al.: Diffusion tensor imaging in presymptomatic and early Huntington's disease: selective white matter pathology and its relationship to clinical measures. *Mov. Disord*. 2006 Sep;21(9):1317-25.
 20. Paulsen J. Early detection of Huntington's disease. *Future Neurology*. 2010;5(1):85-104.
 21. Wolf RC, Vasic N, Schönfeldt-Lecuona C, Landwehrmeyer GB, Ecker D. Dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in presymptomatic Huntington's disease: evidence from event-related fMRI. *Brain*. 2007;130:2845-57
 22. Roussakis APiccini P. PET Imaging in Huntington's Disease. *Journal of Huntington's Disease*. 2015;4(4):287-96.
 23. Tai Y, Pavese N, Gerhard A, Tabrizi S, Barker R, Brooks D et al. Microglial activation in presymptomatic Huntington's disease gene carriers. *Brain*. 2007;130(7):1759-66

Penelitian :

1 - 5

KORELASI INDEKS MASSA TUBUH DENGAN VELOSITAS VENA FEMORALIS

Huda El Adha, Sudarmanta, Yana Supriatna

6 - 11

AKURASI DIAGNOSTIK CT-SCAN TORAKS DALAM MENILAI MALIGNITAS EFUSI PLEURA PADA TUMOR EKSTRA-PARU

Christofer Muliadi Siagian, Yana Supriatna, Sri Retna Dwidhanarti

12 - 16

COMPUTER-AIDED DETECTION (CAD) BERBASIS INTENSITY CORRELATION ANALYSIS (ICA): DETEKSI MASSA PADA FILM DIGITALISASI MAMOGRAF

Nurhuda Hendra Setyawan, Faisal Najamuddin, Hanung Adi Nugroho, Lina Chorida

Laporan Kasus :

17 - 21

KISTA PARU *LOCULATED* MULTIPLE YANG MENYERUPAI PNEUMOTORAKS PADA SLE BERAT: *PITFALLS* POTENSIAL

Ina Sulistyani, Anita Ekowati

22 - 29

DISEKSI AORTA ASCENDENS TIPE *STANFORD A* DENGAN HEMIPARESE KIRI

Haryo Chandra, Anita Ekowati, Evi Artsini

30 - 38

PENCITRAAN DAN TERAPI *TRANSCATHETER ARTERIAL CHEMOINFUSION* PADA *UNRESECTABLE ADENOCARCINOMA COLORECTAL*

Pramiadi, Bagaswoto Poedjomartono, Sudarmanta

39 - 45

RETINOBLASTOMA HERITABLE

Eristan Napitupulu, Lina Chorida

46 - 51

GAMBARAN RADIOLOGI SINOVIAL KONDROMATOSIS PADA SENDI SIKU WANITA MUDA

Merliana Debyanti, Yana Supriatna

Tinjauan Pustaka :

52 - 58

IDENTIFIKASI RISIKO DAN PENCEGAHAN TERHADAP NEFROPATI AKIBAT KONTRAS

Andre Tjie Wijaya, Budiawan Atmadja

59 - 65

PENYAKIT PRE-HUNTINGTON DAN HUNTINGTON: KAJIAN MOLEKULER & NEURORADIOLOGI

Anastasia Tjan, Ni Made Widhiasih, Firman Parulian Sitanggang