

MEDICINUS

SCIENTIFIC JOURNAL OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND MEDICAL APPLICATION



SPECIAL ISSUE

PERAN KALSIUM DAN MAGNESIUM PADA KEHAMILAN

Smoking, COPD Infection and Lung Cancer:
Are They Interconnected? *hal. 17*



Perkembangan Pemeriksaan Interferon-Gamma Release Assay (IGRA)
dengan Metode T-SPOT.TB serta
Aspek Klinis Pelaporan Hasil *hal. 33*



BOARD OF EDITORIAL

Editor in Chief:

Raymond R. Tjandrawinata, PhD, DSc, MBA, FRSC

Executive Editor

Dwi Nofiarny, Pharm., MSc.

Managing Scientific Editor

dr. Ratna Kumalasari

Lead of Scientific Editor

Yosephine Dian Hendrawati, M.Farm., Apt.

Scientific Editor Staff

Liana W. Susanto, Pharm, M.Biomed

dr. Prihatini Hendri

dr. Lubbi Ilmiawan

Puji Rahayu, S.Farm., Apt.

Anggie Karunia Septi Kristiyanti, S.Farm., Apt., MM.

Kosmas Nurhadi Indrawan, S.Si., Apt.

Natalia Ni Putu Olivia Paramita S.D., S.Farm., Apt.

Ong Fenny, Pharm, MSc

Marlina Rosalinda S., S.Farm., Apt.

Cosmas Mora Yudiantmoko, S.Farm, Apt.

Editor

Indra Manenda Rossi, S.Sos.

Peer Review

Jan Sudir Purba, M.D., Ph.D.

Prof. Arini Setiawati, Ph.D.

Prof. DR. Dr. Rianto Setiabudy, Sp.FK

Graphic Design Team

Alverina Fitricia Panjaitan, S.Sn.

Corry Saputra, S.Sn.

Media Communication

Soni Himawan, M.Art.

Electronic Media System

Emanuel Andhy Surya K, SKom, MM

Editorial Office

Gedung Titan Center Lantai 5

Jl. Boulevard Bintaro B7/B1 No. 5

Bintaro Jaya Sektor 7,

Tangerang Selatan 15224

Telp. 021-7454 111

Email: medicinus@dexagroup.com

Website: <https://cme.medicinus.co/>

www.dexa-medica.com

Contents

- 2 Instruction for Authors
-

LEADING ARTICLE

- 3 Peran Kalsium dan Magnesium pada Kehamilan
-


SEKILAS PRODUCT

- 8 FORMICAL B
-


RESEARCH

- 11 Tingkat Keberhasilan Reposisi Tertutup pada Fraktur Antebrachii di RS Bethesda Yogyakarta pada tahun 2007-2013
-

CASE REPORT

- 17 Smoking, COPD Infection and Lung Cancer: Are They Interconnected? 
- 28 A Rare of Penile Abscess Involving the Corpus Spongiosum and Anterior Urethra
-

MEDICAL REVIEW

- 33 Perkembangan Pemeriksaan Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) dengan Metode T-Spot.TB serta Aspek Klinis Pelaporan Hasil 
- 43 Ekokardiografi pada Gagal Jantung
-

PATIENT COMPLIANCE

- 49 Hipoglikemia

CONTRIBUTION

Medicinus Editors accept participation in form of writings, photographs and other materials in accordance with the mission of this journal. Editors reserve the right to edit or modify the writings, particularly redactionally without changing the content of the published articles, if necessary.

INSTRUCTION FOR AUTHORS

MEDICINUS Editors receive original papers/articles of literature review, research or case reports with original photographs in the field of Medicine and Pharmacy.

1. The article that is sent to the Editor are any papers/articles that have not been published elsewhere in print. Authenticity and accuracy of the information to be the responsibility of the author(s).
2. The paper should be type in MS Word program and sent to our editorial staff via e-mail: medical@dexa-medica.com
3. Should be type with Times New Roman font, 12 point, double space on quarto size paper (A4) and should not two side of printing.
4. The paper should be max. 8 pages.
5. All type of articles should be completed with abstract and keyword. Abstract should not exceed 200 words.
6. The title does not exceed 16 words, if more please make it into sub title.
7. The author's name should be completed with correct address.
8. Please avoid using abbreviations, acronyms.
9. Writing system using a reference number (Vancouver style)
10. If there are tables or images please be given a title and description.
11. The papers that have been edited if necessary will be consulted to the peer reviewer.
12. The papers should be given with data of the authors / curriculum vitae, and the email address (if any), telephone number / fax that can be contacted directly.

ARTICLES IN JOURNALS

1. Standard journal article
Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124(11):980-3. More than six authors: Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Freidl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow-up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12
2. Organization as author
The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical Exercise Stress Testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4
3. No author given
21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002; 325(7357):184
4. Article not in English
Ryder TE, Haukeland EA, Solhaug JH. Bilateral infrapatellar sen-eruptur hos tidligere frisk kvinne. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116:41-2
5. Volume with supplement
Shen HM, Zhang QE. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82
6. Issue with supplement
Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 23(1 Suppl 2):89-97
7. Volume with part
Ozben T, Nacitarhan S, Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995;32(Pt 3):303-6
8. Issue with no volume
Poole GH, Mills SM. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1990; 107(986 Pt 1):377-8
9. Issue with no volume
Turan I, Wredmark T, Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4
10. No volume or issue
Browell DA, Lennard TW. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33
11. Pagination in roman numerals
Fischer GA, Sikic BI. Drug resistance in clinical oncology and hematology. *Introduction Hematol Oncol Clin North Am* 1995; Apr; 9(2):xi-xii

BOOKS AND OTHER MONOGRAPHS

12. Personal author(s)
Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY):Delmar Publishers; 1996
13. Editor(s), compiler(s) as author
Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York:Churchill Livingstone; 1996
14. Organization(s) as author
Institute of Medicine (US). Looking at the future of the medicaid program. Washington:The Institute; 1992
15. Chapter in a book
Note: This Vancouver patterns according to the page marked with p, not a colon punctuation like the previous pattern).
Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Patophysiology, Diagnosis and Management. 2nd ed. New York:Raven Press; 1995.p.465-78
16. Conference proceedings
Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent Advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam:Elsevier; 1996
17. Conference paper
Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical information. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam:North-Hollan; 1992.p.1561-5
18. Scientific or technical report
Issued by funding/sponsoring agency:
Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas(TX):Dept of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSIGOEI69200860
Issued by performing agency:
Field MJ, Tranquada RE, Feasley JC, editors. Health Services Research: Work Force and Education Issues. Washington:National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research
19. Dissertation
Kaplan SJ. Post-hospital home health care: The elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington University; 1995
20. Newspaper article
Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sept A:3 (col.5)
21. Audiovisual material
HIV + AIDS: The facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995

ELECTRONIC MATERIAL

22. Journal article on the Internet
Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12]; 102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>
23. Monograph on the Internet
Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>
24. Homepage/Web site
Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>
25. Part of a homepage/Web site
American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>
26. CD-ROM
Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002



Peran Kalsium dan Magnesium pada Kehamilan

Dr. dr. Rima Irwinda, SpOG(K)

Divisi Fetomaternal, Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM Jakarta

Pendahuluan

Mikronutrien berperan pada *outcome* kehamilan. Defisiensi mikronutrien seperti magnesium, kalium, kalsium, selenium dan seng berhubungan dengan *outcome* perinatal yang buruk seperti terjadinya diabetes melitus gestasional (DMG) serta pre-eklamsia, di mana keduanya berhubungan dengan peningkatan risiko komplikasi kehamilan lain seperti pertumbuhan janin terhambat (PJT), kelahiran *preterm*, dan kematian janin di dalam kandungan (*stillbirth*). Kelainan pada masa kehamilan dapat mengakibatkan *outcome* kesehatan jangka panjang yang berat baik pada ibu dan anak di masa yang akan datang. Konsep populer dari David Barker yang dikenal sebagai "*fetal programming*" atau "*Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)*", menunjukkan bahwa setiap proses yang terjadi pada kehamilan dan masa anak-anak dapat memengaruhi kesehatan atau risiko terjadinya suatu penyakit di masa yang akan datang.¹

Kalsium

Manfaat Kalsium

Kalsium merupakan salah satu mineral yang berperan pada berbagai fungsi vital, seperti kesehatan tulang, mengurangi risiko hipertensi dalam kehamilan, membantu menjaga tekanan darah, mencegah osteoporosis serta adenoma kolorektal. Kalsium juga menurunkan kadar *low-density lipoprotein* (LDL) dan meningkatkan *high-density lipoprotein* (HDL) melalui stimulasi lipogenesis dan menghambat penyerapan kolesterol serta asam lemak jenuh.^{1,2,3}

Kebutuhan kalsium meningkat pada masa pertumbuhan tulang yang cepat seperti pada masa kehamilan, bayi, anak, dan remaja. Akumulasi kalsium janin berkisar antara 2–3 mg/hari pada trimester pertama, 50 mg/hari pada trimester kedua, hingga 250–300 mg/hari pada trimester ketiga. Total akumulasi kalsium selama kehamilan adalah 20–30 g.³

Kalsium juga memiliki peran penting dalam cairan ekstraseluler untuk fungsi fisiologis, seperti mediasi *signalling* sel untuk vasokonstriksi, vasodilatasi, transmisi saraf, kontraksi otot, juga sekresi hormon dari kelenjar.^{1,2}

Tekanan darah diatur oleh kalsium intraseluler pada sel otot polos pembuluh darah. Kadar kalsium yang rendah menyebabkan peningkatan kadar *parathyroid hormone* (PTH) plasma yang secara langsung meningkatkan kalsium intraseluler atau melalui aktivasi *calcitriol*, serta menstimulasi aktivasi *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) maternal yang dapat berujung pada vasokonstriksi atau retensi cairan dan natrium sehingga terjadi peningkatan volume darah dan berpotensi menyebabkan hipertensi pada masa kehamilan. Sistem Renin-Angiotensin juga memiliki peran nonrenal yang penting untuk proses ovulasi, implantasi, plasentasi, perkembangan uteroplasenta, serta sirkulasi umbilikoplasenta.^{1,2}

Asupan dan Penilaian Status Kalsium

Untuk dapat mendukung fisiologis dengan baik, kadar kalsium dalam darah dipertahankan antara 8,6–10,2 mg/dl pada orang dewasa, di mana pengaturan dilakukan oleh reseptor kalsium, hormon paratiroid dan 1,25-*dihydroxyvitamin D* aktif. Pengukuran kadar kalsium dalam darah tidak menggambarkan kalsium total dalam tulang, melainkan menggambarkan kalsium bebas, yaitu indikator yang lebih baik terutama untuk pasien dengan kondisi protein abnormal seperti albumin rendah.¹

Homeostasis kalsium maternal sangat bergantung pada status vitamin D maternal dan jalur metabolik vitamin D, yang berperan mempertahankan transfer kalsium yang adekuat ke janin selama kehamilan.⁴ Studi Wibowo, dkk. menunjukkan 90,6% ibu hamil trimester pertama di Jakarta memiliki asupan kalsium yang jauh lebih rendah dari rekomendasi (437,5 mg). Selain itu, 99,6% ibu hamil trimester pertama tersebut memiliki kadar vitamin D serum di bawah normal (<30 ng/ml). Hal ini menunjukkan bahwa selain memperbaiki pola asupan makanan dan meningkatkan paparan terhadap sinar matahari, perlu diberikan suplementasi pada ibu hamil.⁵

Asupan kalsium terutama berasal dari produk susu seperti susu, yoghurt, dan keju, sereal, kacang-kacangan, buah-buahan dan sayuran seperti kale dan brokoli. Asupan bahan makanan kaya kalsium ini dapat bervariasi tergantung pada pola dan ketersediaan bahan pangan di masing-masing negara.^{1,2}

Peran Kalsium pada *Outcome* Kehamilan

Suplementasi kalsium berhubungan dengan penurunan risiko hipertensi dalam kehamilan dan mendukung peningkatan berat badan bayi.^{1,2} Kelahiran *preterm* juga dilaporkan lebih rendah pada wanita yang mendapatkan suplementasi kalsium. *World Health Organization* (WHO) melakukan *randomized controlled trial* (RCT) pada >8000 wanita dengan asupan kalsium <600 mg/hari dan didapatkan hasil yakni wanita yang mendapatkan suplementasi kalsium mengalami kejadian kelahiran *preterm* lebih rendah dibandingkan yang tidak mendapatkan suplementasi (2,6% vs 3,2%).¹ Pada metaanalisis dari 13 studi pada 15.470 wanita mengenai suplementasi kalsium dosis tinggi (>1 g/hari) dibandingkan dengan plasebo, didapatkan hasil yakni suplementasi kalsium mengurangi risiko pre-eklamsia sebesar 55% (RR 0,45; 95% CI 0,31–0,65), hipertensi dalam kehamilan sebesar 35% (RR 0,65; 95% CI 0,53–0,81) dan kelahiran *preterm* sebesar 24% (RR 0,76; 95% CI 0,60–0,97).^{1,2,6}

Rekomendasi Suplementasi Kalsium

Rekomendasi asupan kalsium harian selama kehamilan adalah 1000 mg/hari, dan dilanjutkan hingga periode menyusui.¹ WHO merekomendasikan untuk memberikan kalsium sebesar 1,5–2 gram pada ibu hamil yang tinggal di daerah dengan asupan kalsium rendah, atau ibu hamil dengan risiko tinggi menderita hipertensi selama kehamilan.⁷

Defisiensi kalsium dapat diperbaiki dengan beberapa preparat kalsium seperti garam organik yaitu trikalsium sitrat, kalsium laktat, dan kalsium glukonat, maupun garam inorganik seperti kalsium klorida, kalsium karbonat dan kalsium fosfat. Bentuk garam yang pada umumnya digunakan adalah kalsium karbonat dan kalsium sitrat. Kalsium karbonat mengandung kalsium elemental yang paling tinggi yaitu sebesar 40%, dengan absorpsi dan toleransi yang lebih baik terutama apabila dikonsumsi saat makan. Kalsium sitrat mengandung 21% kalsium elemental, absorpsi lebih baik pada pasien dengan pH lambung lebih tinggi (Tabel 1). Suplementasi kalsium dapat juga berasal dari bahan natural seperti *coral*, *dolomite* dan cangkang *oyster*.⁷ Kalsium *coral* berasal dari eksoskeleton *coral*, yang mengandung 20% kalsium karbonat dan 10% magnesium. Belum banyak bukti menunjukkan kalsium *coral* lebih baik dari kalsium jenis lain.⁸

Tabel 1. Formulasi garam kalsium⁸

Garam kalsium	% kalsium elemental
Kalsium karbonat	40
Kalsium asetat	25
Kalsium sitrat malat	21
Kalsium laktat	13
Kalsium glukonat	9

Magnesium

Manfaat Magnesium

Magnesium merupakan salah satu mineral esensial yang dibutuhkan selama kehamilan. Magnesium bermanfaat untuk mempertahankan fungsi berbagai macam enzim dan berperan sebagai kofaktor lebih dari 600 reaksi enzim. Magnesium berperan pada metabolisme energi, sintesis asam nukleat dan protein, pembentukan tulang, serta *signalling* neuromuskular. Selain sebagai aktivator fosfolipase C, adenilat siklase dan Na/K-ATPase, magnesium juga meregulasi kanal transpor ion kalsium, homeostasis kalsium, serta dibutuhkan untuk pelepasan PTH yang dirangsang oleh kalsium. Magnesium merupakan regulator penting tonus pembuluh darah. Kadar magnesium memiliki korelasi negatif terhadap risiko kardiovaskular termasuk hipertensi. Magnesium juga berperan pada jalur *signalling* insulin seperti sekresi, ikatan dan aktivitas reseptornya. Metaanalisis menunjukkan bahwa asupan magnesium yang rendah meningkatkan risiko diabetes tipe 2. Status magnesium yang rendah juga berhubungan dengan peningkatan risiko sindrom metabolik, kelainan skeletal, penyakit paru obstruktif kronis, depresi, serta penurunan fungsi kognitif.^{9,10} Sintesis dan metabolisme vitamin D juga dipengaruhi oleh magnesium. Aktivitas 3 enzim utama yang menentukan konsentrasi 25(OH)D yaitu 25-*hydroxylase*, 1a-*hydroxylase*, 24-*hydroxylase*, serta *vitamin D-binding protein* (VDBP) bergantung pada magnesium. Defisiensi magnesium menyebabkan penurunan 1,25-*dihydroxyvitamin D* (1,25(OH)₂D) dan terganggunya respons PTH.

Asupan dan Penilaian Status Magnesium

Defisiensi magnesium cukup sering ditemukan pada wanita usia reproduksi baik di negara maju maupun negara berkembang, terutama pada populasi yang mengonsumsi makanan modern yang diproses. Kebutuhan magnesium meningkat selama kehamilan, dan kebanyakan wanita hamil tidak mencukupi kebutuhan ini selama kehamilan. Penyebab terbanyak dari defisiensi magnesium adalah

asupan makan yang kurang optimal atau absorpsi yang tidak adekuat, kehilangan magnesium melalui sistem gastrointestinal atau sistem renal, atau peningkatan kebutuhan magnesium seperti pada masa kehamilan. Absorpsi magnesium di saluran gastrointestinal berkisar antara 30–40% dari total asupan. Absorpsi magnesium dipengaruhi oleh asupan serta status kalsium dan vitamin D.^{9,10} Sayuran hijau merupakan sumber magnesium yang baik. Sumber lainnya adalah produk susu, gandum, kacang-kacangan, sereal, daging, dan makanan laut.^{1,9}

Pada usia dewasa, kadar magnesium di seluruh tubuh adalah 24 g.¹⁰ Saat ini belum ada pemeriksaan yang adekuat untuk status magnesium, karena 50–60% berada di tulang, dan 50% lagi berada di jaringan lunak. Pemeriksaan magnesium serum merupakan pemeriksaan yang banyak digunakan saat ini, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan karena kebanyakan magnesium berada di intrasel. Kurang dari 1% magnesium yang berada di sirkulasi dan 0,3% berada di serum. Pelepasan magnesium dari tulang dan jaringan lunak dapat mengkompensasi penurunan magnesium serum dan mengontrol konsentrasi magnesium ekstraseluler. Hal ini mengakibatkan konsentrasi magnesium intrasel tulang dan jaringan lunak dapat rendah, meskipun konsentrasi di serum/plasma masih dalam kisaran normal. Pengukuran magnesium di eritrosit dengan menggunakan *atomic absorption spectrophotometry* dapat menggambarkan status magnesium intrasel dengan lebih baik.^{9,10} Referensi normal magnesium serum adalah 1,7–2,2 mg/dl. Kadar magnesium serum mengalami penurunan secara perlahan hingga 4 bulan sebelum gejala defisiensi timbul. Pada saat defisiensi ditemukan dari pemeriksaan serum, artinya sudah terjadi defisiensi sedang hingga berat. Gejala awal defisiensi di antaranya kehilangan nafsu makan, mual, muntah, kelelahan dan kelemahan.^{1,9}

Penurunan kadar magnesium ion ataupun total di serum ditemukan pada kehamilan risiko rendah setelah usia kehamilan 18 minggu. Belum ada literatur kisaran magnesium yang bersirkulasi selama kehamilan. Defisiensi magnesium sering terjadi bersamaan dengan defisiensi kalsium dan kalium, dan berhubungan dengan kejadian preeklamsia. Defisiensi kalsium akibat terganggunya sekresi PTH dapat disebabkan oleh asupan magnesium yang rendah.^{1,9} Sebaliknya asupan kalsium memengaruhi retensi magnesium.¹⁰ Rasio asupan kalsium dan magnesium mendekati 2 penting dipertahankan untuk kesehatan optimal. Berdasarkan hasil beberapa studi, rasio kalsium magnesium <1,7 atau >2,6–2,8 dapat memberikan efek negatif. Studi di Amerika menunjukkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada rasio kalsium magnesium <1,7, sebaliknya apabila rasio kalsium magnesium ≥ 3 , peningkatan asupan magnesium menjadi 200–375 mg/hari menyebabkan penurunan mortalitas kardiovaskular.¹⁰

Peran Magnesium pada Outcome Kehamilan

Saat ini studi yang menunjukkan hubungan antara defisiensi magnesium dan *outcome* kehamilan masih terbatas. Beberapa studi menunjukkan bahwa kadar magnesium yang rendah selain berhubungan dengan pre-eklamsia, juga berhubungan dengan kejadian kelahiran *preterm*, diabetes gestasional, pertumbuhan janin terhambat, atau berat badan lahir rendah.^{1,11} Pada kasus persalinan *preterm*, permeabilitas membran janin terhadap kalsium dan magnesium lebih rendah, hal ini diduga menjadi faktor penting terjadinya aktivasi miometrium pada kasus kelahiran *preterm*. Beberapa studi menunjukkan kadar magnesium serum yang lebih rendah pada persalinan atau kelahiran *preterm* dibandingkan kelahiran aterm. Magnesium dapat menghambat kontraksi uterus pada kehamilan *preterm* melalui efeknya sebagai kalsium antagonis. *Magnesium sulfate* sebelumnya digunakan sebagai agen tokolisis, namun saat ini penggunaannya sebagai agen tokolisis lini pertama sudah tidak direkomendasikan karena efektivitasnya yang masih diperdebatkan dan efek samping yang lebih besar dibandingkan agen tokolisis yang lain.^{9,12}

Dalam sebuah studi RCT yang membandingkan pemberian *magnesium oxide* 250 mg dengan plasebo selama 6 minggu pada pasien dengan diabetes gestasional didapatkan hasil yakni pada kelompok yang mendapatkan magnesium kontrol gula darah dan sekresi insulin lebih baik dibandingkan dengan kelompok plasebo. Bayi yang dilahirkan dari kelompok yang mendapatkan magnesium mengalami kejadian hiperbilirubinemia yang lebih rendah dan perawatan rumah sakit lebih singkat.¹³ Kadar Mg^{2+} yang rendah juga berperan pada '*prenatal programming*' untuk kejadian resistensi insulin yang dapat berefek jangka panjang.¹²

Magnesium bersama dengan kalsium dan *nitric oxide* (NO) memiliki efek terhadap pembuluh darah termasuk pada aliran pembuluh darah plasenta. Berkurangnya aliran pembuluh darah plasenta bertanggung jawab terhadap insufisiensi plasenta dan janin kecil untuk masa kehamilan (*small for gestational age*/SGA). Studi menunjukkan kadar ion magnesium lebih rendah pada kasus SGA, dan berkorelasi dengan berat badan lahir. Kadar Mg^{2+} intrasel di trombosit darah tali pusat juga berkorelasi dengan SGA.¹² Meskipun demikian, telaha sistematis Cochrane menunjukkan suplementasi magnesium tidak memberikan efek yang nyata terhadap risiko mortalitas perinatal, bayi dengan berat badan lahir kecil untuk masa kehamilan, kematian maternal dan kejadian pre-eklamsia.⁹

Rekomendasi Suplementasi Magnesium

Kebutuhan magnesium selama kehamilan tidak diketahui dengan pasti. Menurunnya kadar magnesium serum selama kehamilan dapat disebabkan oleh hemodilusi. Rekomendasi asupan magnesium selama kehamilan adalah 350 mg/hari.¹ Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 75 Tahun 2013 tentang Angka Kecukupan Gizi (AKG) yang dianjurkan pada ibu hamil, rekomendasi asupan magnesium adalah +40 mg baik pada trimester 1,2 dan 3 dengan AKG pada perempuan usia reproduksi adalah 310–320 mg.¹⁴

DAFTAR PUSTAKA

1. McKeating DR, Fisher JJ, Perkins AV. Elemental metabolomics and pregnancy outcomes. *Nutrients* 2019;11:73
2. Cormick D, Belizán JM. *Nutrients* 2019;11:1606
3. Donangelo CM, Bezerra FF. Pregnancy: Metabolic adaptations and nutritional requirements. *The encyclopedia of food and health* 2016(4):484-90
4. Wilson RL, Gummow JA, McAninch D, Bianco-Miotto T, Roberts CT. Vitamin and mineral supplementation in pregnancy: Evidence to practice. *J. Pharm. Pract. Res.* 2018;48:186-92
5. Wibowo N, Bardosono S, Irwinda R, Syafitri I, Putri AS, Prameswari N. Assessment of the nutrient intake and micronutrients status in the first trimester of pregnant women in Jakarta. *Med J Indones.* 2017;26:109-15
6. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;6
7. De-Regil LM, Mathai M, Pena-Rosas JP, Chalal H. Calcium supplementation in pregnant women. WHO Department of Nutrition for Health and Development Evidence and Programme Guidance Unit. EML section 27.
8. Trailokya A, Srivastava A, Bhole M, Zalte N. Calcium and calcium salts. *J Assoc Physicians India* 2017;65:100-3
9. Dalton LM, Ní Fhloinn DM, Gaydazhieva GT, Mazurkiewicz OM, Leeson H, Wright CP. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev.* 2016;74(9):549-57
10. Rosanoff A, Dai Q, Shapses SU. Essential nutrient interactions: Does low or suboptimal magnesium status interact with vitamin D and/or calcium status? *Adv Nutr.* 2016;7:25-34
11. Makrides M, Crosby DD, Shepherd E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;4
12. Takaya J. Small for gestational age and magnesium: Intrauterine magnesium deficiency may induce metabolic syndrome in later life. *AIMS public health* 2015;2(4):793-803
13. Asemi Z, Karamali M, Jamilian M, et al. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:222–29
14. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 75 Tahun 2013 tentang Angka Kecukupan Gizi yang dianjurkan bagi Bangsa Indonesia.

TINGKAT KEBERHASILAN REPOSISI TERTUTUP PADA FRAKTUR ANTEBRACHII DI RS BETHESDA YOGYAKARTA PADA TAHUN 2007-2013

Johan Budiman¹, Sudharmadji², Hariatmoko³, Rizaldy Taslim Pinzon⁴

¹Dokter Umum Rumah Sakit Bethesda Lempuyangwangi Yogyakarta

^{2,3,4}Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana Yogyakarta

ABSTRAK

Fraktur *antebrachii* merupakan jenis patah tulang pada bagian lengan bawah di mana patah terjadi pada tulang *radius* dan *ulna*. Fraktur *antebrachii* adalah fraktur yang paling banyak terjadi pada anak-anak dan dewasa. Kecelakaan lalu lintas merupakan salah satu penyebab terjadinya fraktur *antebrachii*. Penanganan awal fraktur *antebrachii* nonkomplikata adalah reposisi tertutup dengan *cast immobilization* (terapi konservatif). Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis tingkat keberhasilan reposisi tertutup pada fraktur *antebrachii* di RS Bethesda Yogyakarta. Penelitian ini juga meneliti hubungan antara tipe fraktur dengan tingkat keberhasilan reposisi tertutup pada fraktur *antebrachii* serta distribusi kejadian fraktur *antebrachii* di RS Bethesda Yogyakarta.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain potong lintang. Hasil radiografi serta rekam medis pasien dengan fraktur *antebrachii* di RS Bethesda Yogyakarta dianalisis secara retrospektif pada periode tahun 2007-2013. Variabel yang diukur adalah perubahan derajat angulasi, perubahan aposisi, ada tidaknya *gap*, serta ada tidaknya *overlap* antara pemeriksaan radiologi sebelum dan sesudah reposisi tertutup. Selain itu, data dari rekam medis setelah dilakukan reposisi juga diperiksa. Data kemudian dianalisis secara statistik menggunakan metode *Chi-Square*.

Hasil analisis menunjukkan bahwa tindakan reposisi tertutup pada kasus fraktur *antebrachii* yang dilakukan oleh tim UGD RS Bethesda Yogyakarta selama periode 2007-2013 cukup baik keberhasilannya. Selain itu terdapat hubungan yang bermakna antara tipe fraktur dengan tingkat keberhasilan reposisi tertutup pada fraktur *antebrachii* ($p=0.003$). Dengan demikian, tindakan reposisi tertutup merupakan langkah awal andalan yang dapat dilakukan pada kasus fraktur *antebrachii*. Apabila tindakan tersebut tidak berhasil maka tindakan pembedahan dapat dilakukan.

Kata Kunci: fraktur *antebrachii*, kedua tulang, reposisi tertutup.

ABSTRACT

Both-bone forearm fracture defined as fracture that occurs in the forearm, where the radius and ulna bones are both broken. Both-bone forearm fracture is the most common type of fracture that occurs in children and adults. Traffic accident is one of the cause of this fracture. The initial approach in non-complicated forearm fracture is closed reduction with cast immobilization (conservative therapy). The aim of this study is to analyze the success rate of closed reduction of the both-bone forearm fracture at Bethesda Hospital, Yogyakarta. The study also examines the relationship between the type of fracture and the related success rate of closed reduction on Both-bone forearm fracture as well as the distribution of forearm fracture at Bethesda Hospital, Yogyakarta.

This is a descriptive study with cross-sectional design. Radiographs and medical records of patients with both-bone forearm fracture at Bethesda Hospital, Yogyakarta were analyzed retrospectively in the period of 2007-2013. The measured variables are the change in the degree of angulation, apposition changes, gap occurrences, and the presence of overlap between radiological examinations before and after closed reduction. Medical records are also analyzed after reduction is done. Data is statistically analyzed using Chi-Square method.

The result shows that closed reduction of forearm fracture performed by emergency team of Bethesda Hospital Yogyakarta during the period of 2007-2013 was quite successful and there is a significant relationship between the type of fracture with the success rate of closed reduction of both-bone forearm fracture ($p=0.003$). Thus, closed reduction is a mainstay initial approach in the patients with forearm fracture. If it is not succeed, then surgery can be performed.

Keywords: forearm fracture, both bones, closed reduction

PENDAHULUAN

Fraktur *antebrachii* merupakan jenis patah tulang pada bagian lengan bawah di mana patah terjadi pada tulang *radius* dan *ulna*. Fraktur *antebrachii* digolongkan berdasarkan letak patahnya tulang yaitu bagian proksimal, medial, serta distal dari kedua *corpus* tulang tersebut.¹ Penelitian Stattin *et al.*, (2018) menyatakan bahwa fraktur *antebrachii* lebih sering terjadi dibandingkan dengan fraktur ekstremitas bawah pada orang yang beraktivitas fisik berat.² Selain itu, fraktur *antebrachii* merupakan salah satu tipe fraktur umum yang sering dijumpai baik pada orang dewasa dan anak-anak.^{1,14} Menurut Black *et al.*, (2009) yang melakukan penelitian tentang fraktur *antebrachii* pada orang dewasa di Amerika, fraktur *antebrachii* adalah fraktur yang umum terjadi pada orang dewasa. Didapatkan bahwa fraktur pada ekstremitas atas diperkirakan angka kejadiannya mencapai 2 juta kasus, di mana 18% merupakan fraktur *humerus*, 31% merupakan fraktur *antebrachii* (*radius* dan *ulna*), dan 51% adalah fraktur pada *carpal*, *metacarpal* serta *phalanges*.³ Fraktur *antebrachii* diperkirakan terjadi pada sekitar 30% dari semua kasus fraktur ekstremitas atas, di mana 8% fraktur *antebrachii* terjadi di sepertiga medial, 7% terjadi di sepertiga proksimal dan 75% terjadi di sepertiga distal.⁴ Menurut Muller *et al.*, 1990 fraktur pada tulang panjang diklasifikasikan menjadi fraktur sederhana dan fraktur kompleks.⁹

Fraktur *antebrachii* sering disebabkan oleh trauma akibat kecelakaan lalu lintas.^{5,15} Terdapat dua dasar dalam penatalaksanaan fraktur *antebrachii* yaitu reposisi tertutup dengan *cast immobilization* (terapi konservatif) dan reposisi terbuka dengan fiksasi interna dan fiksasi eksterna.^{5,13} Menurut Apley (2010), penanganan awal fraktur yang memberikan hasil signifikan adalah reposisi tertutup dengan *cast immobilization* (terapi konservatif).⁶ Jika penanganan fraktur *antebrachii* dengan terapi konservatif tidak berhasil mereposisi dengan baik, maka dapat terjadi hal-hal yang tidak diinginkan, seperti gangguan aktivitas atau hilangnya fungsi dari anggota badan itu sendiri, *nonunion* atau *malunion* yang dapat menimbulkan pergerakan sendi tangan menjadi terbatas, kekakuan sendi, *arthritis*, penekanan saraf dan lain sebagainya.^{6,7} Oleh karena itu fraktur *antebrachii* memerlukan penanganan yang segera dan terperinci untuk mengembalikan fungsi dari lengan bawah seperti semula.^{6,7} Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis tingkat keberhasilan reposisi tertutup terhadap fraktur *antebrachii* di RS Bethesda Yogyakarta. Penelitian ini juga meneliti hubungan antara tipe fraktur dengan tingkat keberhasilan reposisi tertutup pada fraktur *antebrachii* serta distribusi kejadian fraktur *antebrachii* di RS Bethesda Yogyakarta.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif yang menggunakan data sekunder berupa hasil radiografi dan rekam medis penderita fraktur *antebrachii* di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta selama periode tahun 2007-2013.

Kriteria yang dapat diikutsertakan dalam penelitian ini adalah gambaran radiologi antero posterior (AP) dan lateral serta rekam medis yang mengindikasikan adanya fraktur *antebrachii* pada kedua tulang dengan fraktur tertutup (nonkomplikata). Kriteria yang tidak dapat

diikutsertakan dalam penelitian ini adalah fraktur *antebrachii* patologik, fraktur *antebrachii* terbuka (komplikata), fraktur Galeazzi, fraktur Monteggia, fraktur Colles serta fraktur Smith.

Variabel yang diukur adalah perubahan derajat angulasi, perubahan aposisi, ada tidaknya *gap*, dan ada tidaknya *overlap* antara pemeriksaan radiologi sebelum dan setelah reposisi tertutup. Selain itu, diperiksa juga catatan rekam medis setelah dilakukan reposisi. Menurut Bowman *et al.*, (2011) dan Streubel *et al.*, (2014) kriteria reposisi yang dikatakan berhasil secara radiologis berupa angulasi <10° dan aposisi >50%, serta tidak ada *gap* dan *overlap* dari pemeriksaan rekam medis.^{5,8}

Data dianalisis secara statistik menggunakan metode *Chi-Square* untuk mengetahui tingkat keberhasilan reposisi tertutup fraktur *antebrachii* dan mengetahui ada tidaknya hubungan antara tipe fraktur dengan tingkat keberhasilan reposisi tertutup pada kasus fraktur *antebrachii*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Terdapat 55 kasus fraktur *antebrachii* dengan fraktur tertutup yang ditangani oleh RS Bethesda pada periode tahun 2007-2013. Kejadian fraktur *antebrachii* tertutup lebih banyak terjadi pada umur kelompok usia 10-19 tahun (45,45%), serta didominasi oleh jenis kelamin laki-laki serta lokasi fraktur pada tangan *sinistra* bagian distal. Fraktur *antebrachii* paling sering disebabkan oleh kecelakaan lalu lintas dan tipe fraktur yang paling banyak terjadi adalah tipe sederhana

(Tabel 1). Tabel 1. Distribusi fraktur *antebrachii* di RS Bethesda Yogyakarta periode tahun 2007-2013 (n=55)

No.	Jumlah	Persentase (%)
1. Usia (tahun)		
0-9	13	23,64
10-19	25	45,45
20-29	7	12,72
>30	10	18,18
2. Jenis Kelamin		
pria	44	80
wanita	11	20
3. Sisi tangan		
dekstra	17	30,91
sinistra	38	69,09
4. Penyebab		
jatuh dari ketinggian	7	12,73
jatuh terpeleset	12	21,82
kecelakaan lalu lintas	22	40
olahraga	14	25,45
5. Segmen fraktur <i>os radius</i>		
proksimal	3	5,45
medial	17	30,91
distal	35	63,64
6. Segmen fraktur <i>os ulna</i>		
medial	20	36,36
distal	35	63,64
7. Tipe fraktur		
sederhana	48	87,27
kompleks	7	12,73

Tabel 2. Crosstab Hubungan antara Tipe Fraktur dengan Keberhasilan Reposisi Fraktur *antebrachii*

<i>p value</i> =0.003		Keberhasilan reposisi fraktur <i>antebrachii</i>		Total
		Berhasil	Tidak berhasil	
Tipe fraktur	Sederhana	39 (81%)	9 (19%)	48 (100%)
	Kompleks	2 (29%)	5 (71%)	7 (100%)
Total		41 (74.54%)	14 (25,45%)	55 (100%)

Tabel 2 menunjukkan bahwa dari 55 kasus fraktur *antebrachii* tertutup selama periode 2007-2013, 41 kasus (74,54%) di antaranya berhasil ditangani dengan reposisi tertutup. Terdapat 14 kasus (25,45%) yang juga ditangani dengan reposisi tertutup namun tidak memenuhi kriteria berhasil. Selain itu didapatkan juga data tipe fraktur, yaitu sebanyak 48 kasus (74,54%) merupakan fraktur sederhana dan 7 kasus (25,45%) merupakan tipe fraktur kompleks. Dari penelitian ini didapatkan hasil bahwa dari seluruh fraktur sederhana yang terjadi, 39 kasus (81%) di antaranya berhasil ditangani dengan reposisi tertutup, sedangkan 9 kasus lainnya (19%) tidak berhasil. Sementara itu, dari seluruh kejadian tipe fraktur kompleks, yang berhasil ditangani dengan reposisi tertutup adalah sebanyak 2 kasus (29%) sedangkan 5 kasus lainnya (71%) tidak berhasil. Hasil uji korelasi *Chi-Square* menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara tipe fraktur dengan keberhasilan reposisi tertutup pada fraktur *antebrachii* ($p=0.03$).

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil evaluasi dari 55 kasus fraktur *antebrachii* tertutup yang ditangani dengan reposisi tertutup di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta, didapatkan 41 kasus (74,54%) memenuhi kriteria keberhasilan reposisi tertutup. Menurut Bowman *et al.*, (2012) tingkat kesuksesan yang dapat dikategorikan berhasil adalah lebih dari 60%.⁵ Berdasarkan kategori tersebut, dapat disimpulkan bahwa tindakan reposisi tertutup yang dilakukan oleh tim Unit Gawat Darurat (UGD) RS Bethesda Yogyakarta pada periode tahun 2007-2013 memiliki tingkat keberhasilan yang baik dengan angka keberhasilan sebesar 74,54%. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Bowman *et al.*, (2012) di mana angka keberhasilan reposisi tertutup pada fraktur relatif kurang memuaskan yaitu hanya sebesar 49%. Dikatakan bahwa hasil yang kurang memuaskan tersebut dipengaruhi oleh beberapa faktor yakni pasien dengan usia diatas 10 tahun, fraktur pada sepertiga proksimal *radius* dan fraktur *ulna* dengan angulasi kurang dari 15° yang sebaiknya ditangani dengan tindakan bedah.⁵ Berdasarkan penelitian Ozkaya *et al.*, (2009), penting untuk diingat bahwa tindakan bedah juga memiliki beberapa kerugian seperti kerusakan jaringan lunak yang luas, pengosongan hematoma serta kerusakan periosteum yang berhubungan dengan tekanan secara langsung oleh *plate*, dapat juga terjadi refraktur ketika pelepasan *plate* (11-20%), risiko terjadi infeksi relatif tinggi dan berpotensi menimbulkan bekas.¹⁰

Penelitian Sarmiento *et al.*, (1992) menemukan bahwa fraktur *antebrachii* yang ditangani dengan tindakan reposisi tertutup pada 43 pasien menunjukkan hasil fungsi tangan yang sangat baik.¹¹ Sarmiento *et al.*, (1992) juga mengatakan bahwa tindakan reposisi tertutup adalah aturan dasar dalam perawatan fraktur sehingga tidak boleh ditinggalkan untuk tindakan baru yang belum terbukti atau tindakan bedah yang tidak selalu mengembalikan fungsi tangan seperti normal.¹¹ Selain itu, penelitian Hussain *et al.*, (2018) yang membandingkan terapi operatif dan nonoperatif terhadap fraktur *antebrachii* menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan hasil fungsi pergerakan dari kedua pendekatan terapi tersebut.¹²

Dari ketiga penelitian di atas dapat dilihat bahwa reposisi tertutup merupakan tindakan dasar dalam penatalaksanaan fraktur.^{10,11,12} Hal ini sejalan dengan penelitian yang penulis lakukan di mana pasien yang berusia di atas 10 tahun dengan fraktur *antebrachii* yang dilakukan tindakan reposisi tertutup hasilnya memuaskan. Fraktur pada sepertiga proksimal *radius* dan fraktur *ulna* dengan angulasi kurang dari 15° yang berhasil ditangani dengan reposisi tertutup.

Uji korelasi *Chi-Square* yang dilakukan pada penelitian ini menunjukkan hasil adanya hubungan yang bermakna antara tipe fraktur dengan keberhasilan reposisi tertutup pada fraktur *antebrachii*. Hal ini ditunjukkan dengan nilai *p* yang kurang dari 0,05 ($p=0,003$) yang berarti hubungan tersebut bermakna secara statistik. Hasil analisis uji korelasi untuk melihat hubungan antara tipe fraktur dengan keberhasilan reposisi didapatkan data sebanyak 48 kasus (87,27%) dengan fraktur tipe sederhana dan 7 kasus (12,73%) dengan tipe fraktur yang kompleks. Dari seluruh fraktur sederhana yang terjadi, reposisi tertutup berhasil pada sebanyak 39 kasus (81%), sedangkan 9 kasus lainnya (19%) tidak berhasil. Penulis berpendapat bahwa ketidakberhasilan 9 orang yang direposisi tertutup pada fraktur sederhana ini

dapat disebabkan oleh beberapa faktor yakni: (1) kondisi fraktur itu sendiri; (2) faktor operator yang melakukan reposisi seperti kemahiran operator, tidak adanya pengawasan oleh dokter spesialis, dan kurang adanya kerjasama yang baik antara operator dengan pasien; (3) kondisi otot penderita yang mempersulit dalam proses reposisi.

Dari seluruh kejadian tipe fraktur kompleks, reposisi tertutup berhasil dilakukan pada 2 kasus (29%) sedangkan 5 kasus lainnya (71%) tidak berhasil ditangani dengan reposisi tertutup sehingga kemudian dilakukan tindakan lanjut yakni tindakan bedah. Hasil penelitian ini sejalan dengan teori yang dikemukakan oleh Elstrom (2006), yaitu fraktur sederhana dapat ditangani dengan terapi konservatif (reposisi tertutup) sedangkan fraktur kompleks sebaiknya ditangani dengan reduksi terbuka atau fiksasi internal.¹ Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa angka keberhasilan reposisi tertutup yang dilakukan pada fraktur kompleks kurang memuaskan (29%). Penulis berpendapat hasil yang tidak memuaskan ini dikarenakan sulitnya dilakukan reposisi tertutup pada fraktur kompleks sehingga dibutuhkan tindakan lanjut yakni tindakan bedah.

Terapi konservatif adalah terapi yang paling dasar dalam perawatan fraktur. Pada kasus pasien fraktur *antebrachii* langkah awal yang dilakukan adalah tindakan nonoperatif, bila dengan tindakan tersebut tidak berhasil maka dilakukan tindakan operatif. Tetapi seorang klinisi harus dapat menentukan tindakan mana yang sebaiknya dilakukan terhadap pasien untuk mencapai hasil yang terbaik.

KESIMPULAN

Tindakan reposisi tertutup pada fraktur *antebrachii* yang dilakukan oleh tim UGD RS Bethesda Yogyakarta dari tahun 2007-2013 dapat dinyatakan berhasil dengan angka keberhasilan 74,54%. Kejadian fraktur *antebrachii* tertutup lebih banyak didapatkan pada kelompok umur 10-19 tahun (45,45%), dengan angka kejadian lebih banyak pada laki-laki dan dominan pada tangan *sinistra* bagian distal. Fraktur ini paling sering disebabkan oleh kecelakaan lalu lintas dan tipe fraktur yang paling banyak terjadi adalah tipe sederhana. Dari uji korelasi *Chi-Square* terdapat hubungan yang bermakna antara tipe fraktur dengan keberhasilan reposisi tertutup pada fraktur *antebrachii* ($p = 0,003$).

SARAN

1. Sistem pencatatan dan penyimpanan data pada rekam medis dan instalasi radiologi UGD di RS Bethesda Yogyakarta perlu ditata ulang dengan memperhatikan kelengkapan dan keamanan data sehingga dapat menjadi bahan evaluasi dan media pembelajaran serta sebagai acuan berbagai kegiatan penelitian.
2. Untuk jangka panjang, penelitian awal ini sebaiknya terus dilanjutkan dan diperluas cakupannya, tidak hanya melihat keberhasilan reposisi tetapi diperlukan evaluasi sampai penyembuhan fraktur sehingga dapat menjadi salah satu sumber informasi kejadian reposisi tertutup pada fraktur *antebrachii* di RS Bethesda Yogyakarta baik bagi kalangan intelektual maupun masyarakat umum.
3. Perlu dilakukan pelatihan berkelanjutan bagi operator yang melakukan tindakan reposisi untuk penyegaran ilmu dan regenerasi supaya pelayanan dapat berkesinambungan dan berlanjut dengan baik.
4. Sebaiknya diadakan akses dan fasilitas untuk mahasiswa dalam melakukan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Elstrom JA & Virkus WW eds. *Handbook of Fractures*. 3rd ed. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc. 2006.
2. Statin K. Decreased Hip, lower leg, and Humeral Fractures but increased forearm fractures in Highly active individual. *J Bone Miner Res* 2018;33:1842.
3. Black S. Common Forearm Fractures in Adults. *American Family Physician* 2009;80(10):1096-102.
4. Paneru SR. Randomized Controlled Trial Comparing Above and Below-Elbow Plaster Cast for Distal Forearm Fractures in Children. *J Child Orthop*. 2010;4(3):233-7.
5. Bowman EN. Non-Operative Treatment of Both-Bone Forearm Shaft Fractures in Children: Predictors of Early Radiographic Failure. *J Pediatr Orthop* 2011;31(1):23-32.

DAFTAR PUSTAKA

6. Apley AG & Solomon I. *Apley's System of Orthopaedics and Fractures*. 9th ed. England: EIBS with Butterworth-Heinmann. 2010.
7. Armis. *Principles of the Fracture Care*. 1st ed. Yogyakarta: Medika Faculty of Medicine Gadjah Mada University. 2002.
8. Streubel P. *Diaphyseal fractures of the radius and ulna*. In: Rockwood and Green's Fractures in Adults ed 8th. Wolters Kluwer Health, Philadelphia. 2014:1121.
9. Muller, ME, Nazarian S, Koch P. and Schatzker J. *The comprehensive Classification of long bones*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York. 1990.
10. Ozkaya, U, et al. Comparison Between Locked Intramedullary Nailing and Plate Osteosynthesis in the Management of Adult Forearm Fractures. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica* 2009;43(1):14-20.
11. Hussain A, et al. Does operative Fixation of isolated fractures of ulna shaft results in different outcomes than non- operative management by long arm cast? *J Clin Orthop Trauma* 2018;9:S86-S91.
12. Aidelsburger P, et al. Elastic Robust Intramedullary Nailing for Forearm Fracture in Children. *GMS Health Technology Assessment* 2006;2:1-7.
13. Bochang C, et al. Immobilisation of Forearm Fractures in Children. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2005;87(7):994-6.
14. Kose O, et al. Open Intramedullary Kirschner Wire versus Screw and Plate Fixation for Unstable Forearm Fractures in Children. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2008;16(2):165-9.

Smoking, COPD, Infection and Lung Cancer: How Are They Interconnected?

Benjamin J Tanuwihardja

Spesialis Paru di RS Borromeous/Tan Clinic, Bandung

Abstract:

A case of an elderly ex-smoker chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patient with controlled type 2 diabetes mellitus (T2DM) as comorbid was followed-up for 10 years. His stable COPD in the course of time slowly declined to multiple acute exacerbation (AE)-COPD and multiple hospital admissions. High-dose systemic corticosteroids given during AE-COPD with prolonged oral steroids continuation led to depressed immunity that ended with severe immunosuppression, causing sepsis and chronic heart failure (CHF) with non-ST elevated myocardial infarction (NSTEMI) and worsening of COPD in his ninth year follow-up. This immunosuppression also triggered the emergence of lung cancer by allowing malignant cell to evade immune surveillance. Fortunately patient is survived and recovered to stable COPD.

Introduction.

Smoking is a major epidemic worldwide that is known to cause cardiovascular disease, COPD and lung cancer.¹ According to World Health Organization (WHO), there are 61.4 million current smoker in Indonesia (23.25% of total population), predominantly male (67%), and they start smoking at the average age of 17.6 years old. About 88% of these smokers use *kretek* cigarette or clove flavored cigarette.³ COPD is currently the fourth leading cause of death in the world and mainly affects smokers and former smokers. The risk of developing COPD increases with the amount of cigarette exposure.⁴ It is known that the prevalence of lung cancer is significantly higher in patients with COPD than in the average nonsmoking population, reflecting the impact of cigarette smoking in both diseases.⁵ COPD has been reported to be an independent risk factor for lung cancer regardless of cigarette smoking, and about 1% of COPD patients develop lung cancer every year, which may be associated with genetic susceptibility to cigarette smoke. COPD patients have a higher prevalence of certain comorbidities, including coronary artery disease, congestive heart disease, other cardiovascular diseases, regional malignancies (mainly lung cancer) and neurological diseases.⁶

Case presentation

Mr. OT, 72 years old male, came from north Sumatra. He was first seen on September 7, 2008 for a consultation complaining short of breath while walking for 5 meters distance that he had been suffered for 2 months. He was formerly a heavy smoker of 5 packs cigarette

per day for almost 40 years, then quit for 15 years and never admitted to the hospital. He had seen many doctors in his hometown also in Medan and Penang. His oxygen saturation was 96% on room air, BP 180/85, pulse 102 bpm, fine crackles were heard on the right and left lower lobe. His chest X-ray and chest CT scan were within normal limit with EKG showing old inferior infarction but his echocardiogram showed left ventricular hypertrophy and ejection fraction 68%. His lung function test showed FVC 1.85 (73%); FEV₁ 0.95 (49%); PFR 240 l/m. His CBC and blood chemistry were normal with fasting glucose 122 mg/dl, post prandial glucose 239 mg/dl, and HbA1C.^{5,8}

He was diagnosed with COPD category GOLD 3B and hypertensive heart disease, coronary artery disease, and controlled type 2 diabetes mellitus. After 2 months on Symbicort and Spiriva treatment his performance improved and he was able to walk for 1 km.

On November 2009 he was admitted to Harapan Kita National Heart Center in Jakarta for coronary catheterization and no coronary stenosis was found. On May 2011 he had a stroke and was admitted to Penang Adventist Hospital and had pulmonary edema as its complication but his cardiac status was unremarkable. In 2013, diabetic nephropathy was detected as his creatinine and uric acid rose up above normal limit. He also got influenza vaccination annually.

On September 2014, patient was diagnosed with congestive heart failure (CHF) with pulmonary arterial hypertension (PAH) and dilated heart chamber on echocardiogram, along with oral candidiasis, anemia, low sodium and potassium level due to prolonged diuretic treatment, but his chest X-ray was unremarkable. In 2015, his carcinoembryonic antigen (CEA) was elevated to 7.5. His chest X ray was still unremarkable but his lung function decreased to FVC 1.00 (40%); FEV₁ 0.76 (37%); and PFR 230 l/m.

In early 2017, patient had AE-COPD that led to hospitalization for the first time and several more acute exacerbations afterward that did not require hospitalization, but required prolonged systemic corticosteroid use in addition to his regular long-acting beta-agonist and corticosteroids (LABACS) and long-acting muscarinic-receptor antagonist (LAMA) inhaler. Due to high level of IgE (557) and considering that he might also had asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS), an anti IgE was given monthly and resulted in decreased IgE (385) after six months. During that period of time, he also showed slight renal function impairment with estimated glomerular filtration rate (eGFR) of 47. His chest X-ray showed slightly enlarged heart with concentric left ventricular hypertrophy (LVH), normal ejection fraction on his echocardiogram, and his lung function was getting better as shown by FVC 1.71 (68%); FEV₁ 1.26 (71%); PFR 220 l/m, also his noncontrast HRCT scan was consistent with centrilobular emphysema.

In early 2018 he was again admitted to a hospital in Penang for AE-COPD and readmitted to St. Borromeus Hospital in Bandung on March 15, 2018 due to shortness of breath after exertion. He was transferred to the ER and diagnosed with sepsis causing CHF, NSTEMI and AE-COPD leading to ICU admission, where he was intubated and ventilated mechanically. Subsequently he got multiorgan dysfunction while extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Klebsiella pneumoniae* was recovered from his urine, as well as multidrug-resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* and ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* were recovered from his bronchial aspirate along with low CD4 count (53). On the 7th day in the ICU, a bloody tracheal aspirate was noted and did not subside after several days of hemostatic drugs so bronchoscopy was done on March 29, 2018 and it was noted that the source of the bleeding was from the mucosal lining of the right upper lobe bronchus where a biopsy was taken. Subsequently the pathologist reported a finding of adenosquamous carcinoma from the specimen. A second bronchoscopy was done to ablate the *in situ* lung cancer with Argon Plasma Cauterization, also a second biopsy was done and this time it was adenocarcinoma. Interesting finding on the patient is about his immune system, the low CD4 count that was initially and rose to 116 then decreased to 60 when he was discharged from the hospital, but later increased to 427. No human immunodeficiency virus (HIV) or tuberculosis (TB) infection were detected but past viral infections noted were herpes simplex (HS)-1 and 2, cytomegalovirus (CMV), rubella, and toxoplasma.

Final diagnoses on May 6, 2018 when he was discharged for home ventilation was respiratory failure, hypoventilatory failure, anemia, AE-COPD, DM, chronic kidney disease (CKD), uremia, sepsis, immunocompromised infection, *Klebsiella pneumoniae* UTI, CAD, CHF, AF, and adenocarcinoma *in situ* at the bifurcation of RUL, TONOMO stage 0, EGFR mutation not detected, PDL-1 was positive on more than 50% of tumor cells, patient Performance Status (PS) was 4.

On the following month while he was still on long-term home ventilation with continuous positive airway pressure (CPAP), a third bronchoscopy and a third biopsy was done but no cancer cells found and his CD4 increased to 427. On the second month of home ventilation that was in August 6, 2018, he was able to be weaned from the ventilator. After another month of active mobilizing physiotherapy, patient was able to walk again and he flew back to his hometown in north Sumatra. On June 2019 he was still doing well and taking his regular LABACS and LAMA inhaler.

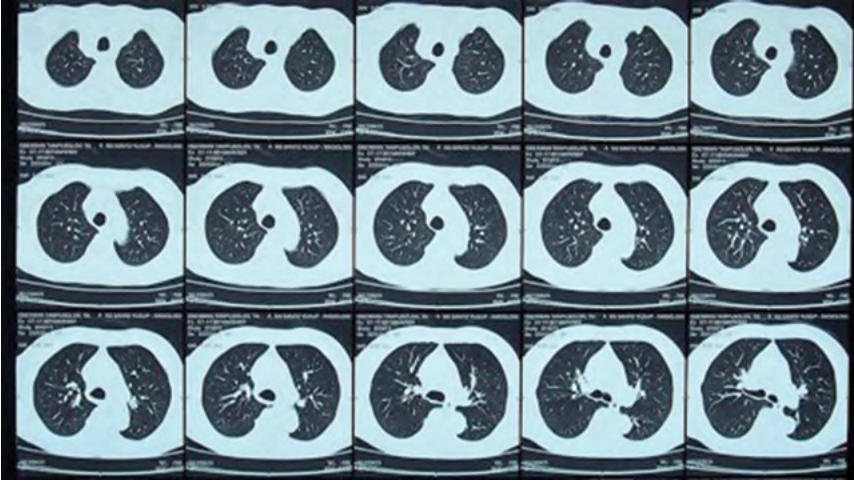


Figure 1. Chest CT Scan of August 30, 2017 was unremarkable.



Figure 2. Chest X ray on March 15, 2018 showed enlarged heart with clear lung

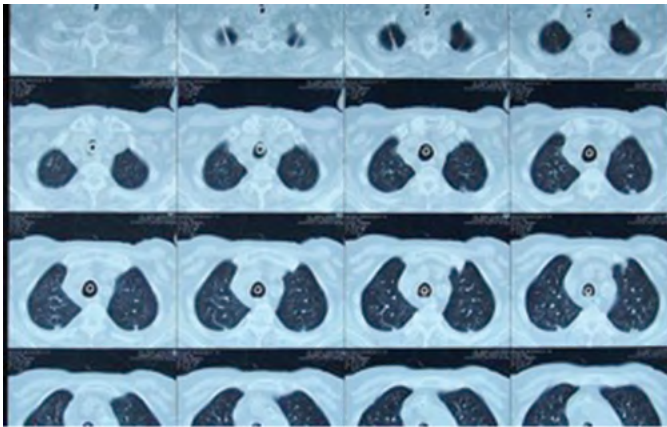


Figure 3. Chest CT scan on April 2, 2018, while patient was intubated and on mechanical ventilation was also unremarkable.

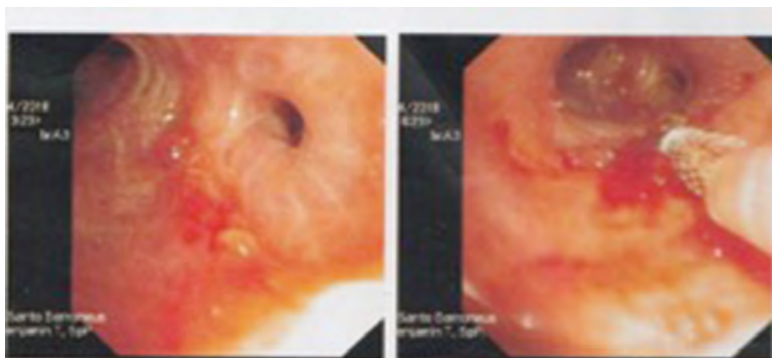


Figure 4. On the 7th day in the ICU a bloody tracheal aspirate was noted so bronchoscopy was done and found that the source of the bleeding was from the mucosal lining of the right upper lobe bronchus where a biopsy was taken.

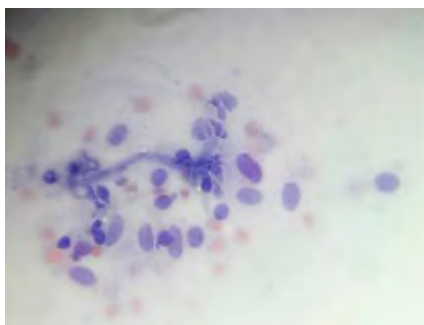


Figure 5. Cancer cells nuclei stained blue and had variable sizes but bigger than red blood cells in this cytological specimen.

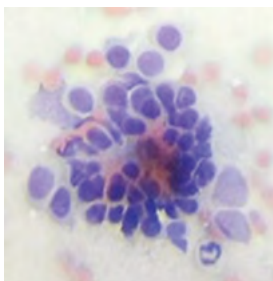


Figure 6. Cluster of cancer cells nuclei stained blue and had variable sizes forming glandular formation with 2 bigger nuclei on the right lower picture as part of squamous cell carcinoma. This type was adenosquamous carcinoma with mostly adenocarcinoma component.

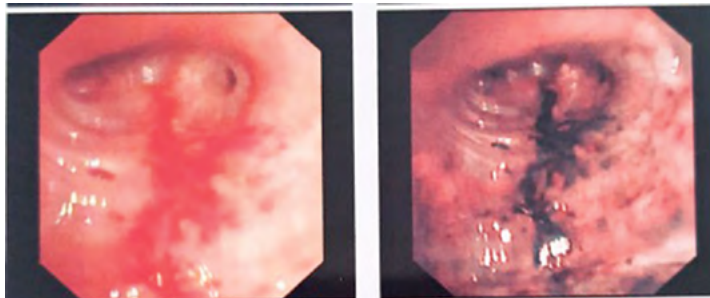


Figure 7. Carcinoma *in situ* on the right upper lobe bronchus as seen with ordinary light (left) and with Narrow Band Imaging light (right) where the submucosal capillary blood vessels were seen dark blue.

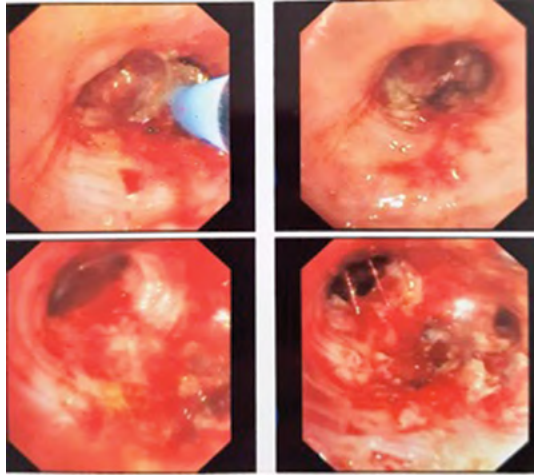


Figure 8. Applying Argon Plasma Coagulation to the lesion at 30 watt energy output and 0.8 liter / minute flow rate with ERBE machine on June 07, 2018.



Figure 9. Chest X ray on August 14, 2018 after 2 weeks of extubation was unremarkable.

Discussion

Cigarette Smoke (CS) is a complex mixture of thousands of chemicals generated upon the burning or heating of tobacco leaves and it contains thousands of chemicals that have cytotoxic, mutagenic, carcinogenic, or antigenic properties.⁷ *Kretek* cigarettes contain tar and nicotine, 25 mg and 1.6 mg, respectively, that are significantly higher than nonclove cigarettes.⁸

This patient smoked 200 pack per year of *kretek* cigarettes before quitting for 15 years. Gaseous and particulate CS constituents first interface with the immune system at the mucosal surfaces lining of the oral cavity, sinuses, and airways. Several toxins present in CS have immunomodulatory effects. CS also contains trace amounts of microbial cell components, including bacterial lipopolysaccharides. These and other CS constituents induce chronic inflammation at mucosal surfaces and modify host responses to exogenous antigens.

The effects of CS on immunity are far-reaching and complex; both proinflammatory and suppressive effects may be induced. The net effect of CS on immunity depends on various variables, including dose and type of tobacco, route and duration of exposure, and the presence of other factors at the time of immune cell stimulation, such as Toll receptor ligands or other inflammatory mediators. CS impairs innate defenses against pathogens, modulates antigen presentation, and promotes autoimmunity.⁷ Current smoking was associated with 10 inflammation markers after correcting for multiple testing, encompassing several components of the immune/inflammation response. Levels of seven of these markers (interleukin [IL]-15, IL-1RA, IL-1 β , IL-16, stem cell factor, soluble interleukin 6 receptor, and soluble vascular endothelial growth factor receptor 3) were lower among current smokers.¹

The pathogenic mechanisms of COPD are not clear but are most likely diverse. Increased numbers of activated polymorphonuclear leukocytes and macrophages release elastases in a manner that cannot be counteracted effectively by antiproteases, resulting in lung destruction. The primary offender has been found to be human leukocyte elastase, with synergistic roles suggested for proteinase-3 and macrophage-derived matrix metalloproteinases (MMPs), cysteine proteinases, and a plasminogen activator. Additionally, increased oxidative stress caused by free radicals in CS, the oxidants released by phagocytes, and polymorphonuclear leukocytes, all may lead to apoptosis or necrosis of exposed cells.⁹

Inhaled corticosteroid (ICS) is used in COPD⁴ and it increases the risk of mycobacterial and other infections, and it should be born in mind when monitoring people on these drugs, but on the other side, ICS also have protective roles, it reduces the risks and the harm of some infections.¹⁰ Observational studies from the “real-world” in the use of systemic corticosteroid have consistently shown dose-dependent increases in the risk of serious infections as well as certain opportunistic infections (e.g. herpes zoster, tuberculosis, and pneumocystis jiroveci pneumonia/PJP).¹¹ Glucocorticoids cause immunosuppression, decreasing the function and/or numbers of neutrophils, lymphocytes (B cells and T cells), monocytes, macrophages, and the anatomical barrier function of the skin. This suppression, if large enough, can cause immunodeficiency manifestations, including T cell deficiency, humoral immune deficiency and neutropenia. The major mechanism for this immune suppression is through inhibition of nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B). NF- κ B is a critical transcription factor involved in the synthesis of many mediators (i.e., cytokines) and proteins (i.e., adhesion proteins) that promote the immune response. Inhibition of this transcription factor, therefore, blunts the capacity of the immune system to mount a response. Glucocorticoids suppress cell-mediated immunity by inhibiting genes that code for the cytokines IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 and IFN- γ , the most important of which is IL-2. Smaller cytokine production reduces the T cell proliferation. However, glucocorticoids not only reduce T cell proliferation, but also lead to another well-known effect, glucocorticoid-induced apoptosis. The effect is more prominent in immature T cells inside in the thymus, but peripheral T cells are also affected. The exact mechanism regulating this glucocorticoid sensitivity lies in the Bcl-2 gene. Glucocorticoids also suppress the humoral immunity, by causing B cells to express smaller amounts of IL-2 and of IL-2 receptors. This diminishes both B cell clone expansion and antibody synthesis. The diminished amounts of IL-2 also cause fewer T lymphocyte cells to be activated.¹² This mechanism explained why this patient got sepsis with low CD4 count after using prolonged high-dose ICS and frequent courses of high-dose systemic corticosteroids for his AE-COPD. After recovering from sepsis and tapering off his corticosteroids dose, his CD4 count increases to 116 and then to 427 at one month after being discharged from hospital.

Cancer originates from a single transformed cell (cancer stem cell), that due to genetic instability, commonly become genetically heterogeneous exhibiting multiple phenotypes in term of morphology and physiology. This cell grows, but has a prolonged period during which the developing tumor is so small it is undetectable by all means, as seen in this patient for instance. His chest CT scan done one year prior in August 30, 2017 was unremarkable and also his chest X-ray on March 15, 2018 only showed enlarged heart with clear lung. Repeated chest CT scan on April 2, 2018 while he was intubated and on mechanical ventilation did not detect any lung nodule, while on March 29, 2018 bronchoscopy was already done due to persistent hemoptysis and adenosquamous carcinoma was seen at the right upper lobe bronchus, so it was assume to be *in situ* carcinoma. At some point, according to the natural history of lung cancer, the tumor is sufficiently large to be detectable if an imaging study is done (i.e., CT or positron emission tomography), but it is still too small to cause any clinical symptoms. Eventually, a change in the patient’s well-beingness prompts medical attention and a diagnosis is made, as in this case a sepsis event and a persistent hemoptysis, but the difference in this case is the lung cancer was still undetected by CT scan. This sepsis event with low CD4 count described his suppressed systemic immunity that cannot hold down the cancer in the dormant state anymore. The time from the initial malignant transformation to clinical detection is the preclinical phase, and generally is at least 3/4 of the entire life of the tumor. If a diagnosis is made by an intercurrent imaging study before the onset of symptoms, the time between this incidental diagnosis and the usual diagnosis at clinical presentation represents the lead time. The time between the diagnosis and the patient’s death is the survival time. Obviously, if diagnosis is made earlier, the survival time will be longer (even without any active treatment) because of the lead time. On the other hand, malignant tumors lead to death not only because of growth of the primary tumor mass, but because of the capacity of tumor to metastasize to distant sites. There is a wide variation in tumor growth rates. Lung cancer is a heterogeneous disease with a spectrum of growth characteristics. The presence of circulating tumor cells was unrelated to tumor stage. An acquired genetic change in the tumor cells (i.e. an angiogenesis factor) may be what determines how and when circulating cells develop the ability to form actively growing metastases. Changes in the host immune system or microenvironment (i.e., chemokines) may be the key.¹³

Hemoptysis in this patient and bronchoscopic finding of intense submucosal hyper-vascularization on Narrow Band Imaging (NBI) and easily bleed uneven mucosa may show vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors (VEGFR) to be elevated, supporting the notion that angiogenesis develops early in lung carcinogenesis.¹⁴ The tumor microenvironment (TME) is dynamic and complex,

comprising cancer cells, cancer-associated stromal cells and their extracellular products. Cancer-associated fibroblasts (CAFs), which are the primary stromal cells within the TME, may contribute to tumor neoangiogenesis via proteomic and degradomic alterations.¹⁵

The meaning of intralesional heterogeneity is that tumor cells acquire mutations, some of which provide survival advantages to selective clones of cells in which subclones expand independently, acquiring different mutations over time and this multiple subclonal populations can coexist together. Intratumoral heterogeneity (ITH) has now been described in various malignancies, including lung cancer.¹⁴ Separated biopsy specimen done on 2 occasional bronchoscopy showed adenocarcinoma with small element of squamous cell carcinoma, that confirmed the present of ITH morphologically but ITH also presented at molecular level. On the molecular level, it is possible to distinguish at least two large categories of ITH, one of which is mostly clonal, transmitted to the daughter cells, and the other one is functional nonclonal.

There is a lower extent of information on epigenetic evolution, which is also mostly clonal. Gene promoter methylation, general hypomethylation of tumor DNA, histone methylation and deacetylation are very common in cancer and are as relevant as genetic alterations interaction between clonal genomic instability of cancer and the microenvironment, that lead to a nonclonal phenotypical functional plasticity which is related to autocrine and paracrine interactions with a quite wide phenotype range. Beside the phenotypical functional plasticity, ITH is also related to a stochastic type of plasticity that can affect any single cell. Even in cell lines, each cell is different from the others with respect to efficiency and efficacy of the single cell machinery with various time and level of gene expression.¹⁶

After this patient recovered from his sepsis and his CD4 had increased, an Argon Plasma Ablation (APC) was done on June 07, 2018 at this second bronchoscopy which was 3 months apart. The lesion was stable and no hemoptysis seen which mean that his immune system has recovered, indicated by increasing CD4 count to 427 and a new equilibrium was reached. APC reduces the tumor burden significantly and reached a next new level of equilibrium in which his cancer lies dormant one year after APC and hopefully for years to come. Residual cancer cells cannot be determined and lobectomy is not an option in this case because of his COPD.

In summary this case supports the theory of immune-editing in term of lung cancer which includes immune surveillance, tumor equilibrium, tumor escape mechanism and intratumor heterogeneity. The interaction of smoking with chronic inflammation causes COPD, effect of immune suppression cause by multiple AE-COPD on the emergence of lung cancer was also discussed. Fortunately, the patient survived and recovered to stable COPD with no signs of cancer recurrence.

Conclusions

A case of COPD patient due to past cigarette smoking on a long term follow-up approximately 10 years was presented. His symptoms slowly getting worse with acute exacerbations needing multiple courses of antibiotic and high-dose systemic corticosteroids which led to systemic immunity suppression that ended up with sepsis. At his lowest immunity state, his lung cancer emerged by giving symptom of hemoptysis. It is assumed that long-term inflammation in the field of injury and cancerization created COPD and also generated lung cancer stem cell. Immuno-editing by mean of immune-surveillance will eliminate these newly generated cancer cells or otherwise achieved equilibrium for a certain period of time. When disequilibrium occurred, such as suppressed immunity due to multiple courses of high-dose systemic corticosteroids, the cancer emerged clinically. Within one week, the first symptom of hemoptysis appeared, indicating an active neoangiogenesis occurrence. With immune recovery, a new equilibrium was reached and APC ablation reduced the tumor burden significantly to reach a new level of equilibrium, in which his cancer lies dormant one year after APC.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shiels, MS et al. Cigarettes smoking and variation in systemic immune and inflammation markers. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(11):1-8.
2. WHO. Factsheet 2018 Indonesia. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272673/wntd_2018_indonesia_fs.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Wikipedia. Smoking in Indonesia. https://en.wikipedia.org/wiki/Smoking_in_Indonesia
4. GOLD 2019. Pocket Guide to COPD diagnosis, management and prevention.
5. Sandelin M, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1833–9.
6. Sekine Y, et al. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J* 2012;39:1230–1240
7. Lee, J. et al. Cigarettes smoking and inflamation. *J Dent Res* 2012;90(2):142-9
8. Wikipedia. Kretek. <https://en.wikipedia.org/wiki/Kretek>
9. Mosenifar Z. What is the pathogenesis of COPD? <https://www.medscape.com/answers/297664-7338/what-is-the-pathogenesis-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>
10. Sabroe I, et al. The yin and the yang of immunosuppression with inhaled corticosteroids. *Thorax* 2013;68(12):1085-7
11. Yousef, J. et al. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016; 42(1):157–176
12. Wikipedia. Glucocorticoid. <https://en.wikipedia.org/wiki/Glucocorticoid>
13. Dettnerbeck FC, et al. Turning Gray: The Natural History of Lung Cancer Over Time. *J Thorac Oncol.* 2008;3:781–92.
14. Kadara H, et al. Early Events in the Molecular Pathogenesis of lung Cancer. *Cancer Prev Res.* 2016;9(7):518-27
15. Wang FT, et al. Cancer-associated fibroblast regulation of tumor neo-angiogenesis. *Oncol Letters* 2019;17:3055-65.
16. Stanta G and Bonin S. Overview of clinical relevance of intra tumor heterogeneity. *Frontiers in Medicine* 2018;5:85

LIPATAN PERTAMA

LIPATAN KEDUA

Stapler di sini

Perangko

BARANG CETAKAN

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Kepada:
Redaksi CME MEDICINUS
Gedung Titan Center Lt. 1 0
Jl. Boulevard Bintaro blok
B7/B1 No. 0 5
Bintaro Jaya Sektor 7
Tangerang Selatan 15224

BIODATA

(gunakan huruf cetak dan tulis dengan jelas)

NAMA LENGKAP (beserta titel lengkap)*:

[Grid for full name]

DOKTER UMUM/GP*

DOKTER SPESIALIS* :

ALAMAT*:

[Grid for address line 1]

[Grid for address line 2]

KOTA*:

[Grid for city 1]

KOTA*:

[Grid for city 2]

NO. TELEPON*:

[Grid for phone number]

EMAIL*:

[Grid for email address]

NO. ANGGOTA IDI/POGI/IDAI*:

[Grid for membership number]



* Wajib diisi



CONTINUING MEDICAL EDUCATION

Smoking, COPD, Infection and Lung Cancer: How Are They Interconnected?

2
SKP

Pilih Jawaban A, B, atau C, pada pertanyaan di bawah untuk jawaban yang benar dengan mencantumkan pilihan pada kotak jawaban (untuk Medicinus versi cetak)

NO	PERTANYAAN
1	<p>Pernyataan berikut yang benar terkait chronic obstructive pulmonary disease (COPD) adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. Risikonya meningkat dengan adanya paparan asap rokokB. Merupakan penyebab kematian keempat tertinggi di duniaC. Merupakan salah penyakit pernafasan kronisD. Semua jawaban benar
2	<p>Dampak buruk dari paparan asap rokok disebabkan karena beberapa sifat senyawa yang terkandung di dalamnya, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none">A. MutagenikB. KarsinogenikC. SedatifD. Antigenik
3	<p>Variabel berikut memengaruhi efek total dari paparan asap rokok pada imunitas tubuh yaitu</p> <ul style="list-style-type: none">A. Jenis rokok yang digunakanB. Durasi merokokC. Keberadaan mediator inflamasiD. Semua jawaban benar
4	<p>Pernyataan yang benar terkait pendekatan patofisiologi terjadinya COPD adalah</p> <ul style="list-style-type: none">A. Destruksi jaringan paru dan pengaruh stress oksidatifB. Tidak dipengaruhi paparan radikal bebasC. A dan B benarD. A dan B salah
5	<p>Berikut adalah pernyataan yang benar mengenai penggunaan <i>corticosteroid</i> pada pasien COPD, kecuali</p> <ul style="list-style-type: none">A. <i>Corticosteroid</i> sering diresepkan pada penderita COPD untuk membantu mengendalikan gejalaB. <i>Corticosteroid</i> merupakan satu-satunya golongan obat yang direkomendasikan pada kasus COPDC. Penggunaan <i>corticosteroid</i> dalam jangka panjang dapat berpengaruh pada terjadinya supresi sistem imunD. Pengguna <i>corticosteroid</i> jangka panjang perlu diawasi terhadap kemungkinan timbulnya manifestasi immunodefisiensi
6	<p>Pada pasien dalam kasus ini, kondisi sepsis yang disertai dengan status penurunan fungsi sistem imun dapat dilihat dari</p> <ul style="list-style-type: none">A. Tingkat kesadaranB. Tingginya produksi lendir saluran pernafasanC. Kadar CD4 yang rendahD. Tidak ada jawaban yang benar





CONTINUING MEDICAL EDUCATION
**Smoking, COPD, Infection and
Lung Cancer:
How Are They Interconnected?**

2
SKP

Pilih Jawaban A, B, atau C, pada pertanyaan di bawah untuk jawaban yang benar dengan mencantumkan pilihan pada kotak jawaban (untuk Medicinus versi cetak)

NO	PERTANYAAN
7	Dalam kasus kanker, yang dimaksud dengan <i>survival time</i> adalah A. Waktu sejak diagnosis ditegakkan sampai pasien sembuh B. Waktu sejak dimulainya terapi sampai pasien sembuh C. Waktu sejak saat gejala mulai dirasakan sampai diagnosis ditegakkan D. Waktu sejak saat diagnosis ditegakkan sampai pasien meninggal
8	<i>Hemoptysis</i> yang dialami oleh pasien berkaitan dengan perkembangan dini kanker paru yang melibatkan proses vaskularisasi yang dikenal dengan istilah A. Angiogenesis B. Glukoneogenesis C. Tumorigenesis D. Tidak ada jawaban yang benar
9	Pernyataan yang benar tentang perjalanan penyakit pasien pada kasus ini adalah A. Riwayat merokok menyebabkan inflamasi kronis yang memicu terjadinya PPOK B. Riwayat eksaserbasi berulang, penggunaan corticosteroid jangka panjang, menyebabkan penurunan imunitas yang memungkinkan sel kanker mudah berkembang C. A dan B benar D. A dan B salah
10	Pada kasus ini, tindakan yang dipilih sebagai modalitas untuk menangani <i>adenosquamous carcinoma in situ</i> pada pasien adalah A. Argon Plasma Ablation (APC) B. Antigen-Presenting Cell (APC) C. Gamma Knife surgery D. Loop electrosurgical excision procedure (LEEP)

KETERANGAN:

- Sasaran dari program CME ini adalah untuk dokter umum/dokter spesialis.
- Peserta akan memperoleh **jumlah SKP yang tertera di bagian atas kuis CME**.
- Peserta akan memperoleh sertifikat jika bisa mencapai *grade* > 60%.
- Masa berlaku kuis CME untuk setiap edisi adalah 3 tahun sejak terbit.

CARA MENGIRIM JAWABAN:

- Artikel bisa diakses dengan cara **men-scan QR-Code di samping kanan ini dengan telepon seluler**, sehingga akan langsung terhubung dengan website CME Medicinus.
- Atau bisa langsung diakses melalui website: <http://cme.medicinus.co/>
- Atau dengan cara mengerjakan langsung di halaman kuis CME ini, lalu mengirimkan lembar kuis dan jawaban di atas ke alamat redaksi yang tertera di halaman depan kuis CME.



A Rare of Penile Abscess Involving the Corpus Spongiosum and Anterior Urethra

Gede Janardana¹, I Wayan Suarsana²

1. Medical Faculty of Universitas Warmadewa

2. Urology Departement of Premagana Hospital

ABSTRACT

Penile abscess is an urological condition rarely described in literature. Multiple etiologies of penile abscess has been reported including idiopathic, complication of endourology procedure such as cavernosography, penile injection, penile instrumentation, trauma, gonorrhoea complication, tuberculosis, priapism, as well as hematological spread of distant infection. A 42-year-old circumcised male presented for 2 days history of redness and painful swelling of the mid-distal ventral penile shaft and fever of 39°C. The patient had a history of a urethral catheterization 4 days before presentation as he had a problem of progressing difficulty to urinate since 7 days before. 600cc gross hematuria was observed at the initial catheterization. Physical examination showed edema, induration, and tenderness in the mid-distal ventral penile shaft. Skin break was found at the ventral side of coronal sulcus, excreting brownish-red discharge with pus. Laboratory examination showed normal WBC (7,720/mm³), normal random blood sugar (106 mg/dl). Urine analysis showed pyuria (15–16 WBC/hpf) and hematuria (4–5 RBC/hpf). The patient was treated with incision and drainage of the abscess, necrotomy, and systemic antibiotics for ten days. The remaining viable urethral tissues were stitched to the surrounding penile shaft skin in accordance to the "First stage of Johanson procedure" urethroplasty. Percutaneous cystostomy was also performed for urinary diversion. Most reported penile abscesses are cavernosal abscesses. In this patient, the abscess occurred in the corpus spongiosum in anterior urethra region, possibly caused by prior urethral instrumentation. Penile abscess after catheterization is an uncommon condition. Prompt drainage of purulent material and evacuation of necrotic area were the treatment goals. Surgical evacuation remains the first-line treatment.

Keywords: penile abscess, corpus spongiosum

ABSTRAK

Abses penis adalah suatu kondisi di bidang urologi yang jarang dibahas dalam literatur. Beberapa etiologi abses penis telah dilaporkan, antara lain idiopatik, komplikasi pascaproedure endourologi seperti kavernosografi, injeksi pada penis, instrumentasi pada penis, trauma, komplikasi penyakit gonore, tuberkulosis, priapismus, serta penyebaran hematologis dari infeksi di area tubuh lainnya. Pasien laki-laki berusia 42 tahun yang sudah disirkumsisi datang ke UGD dengan keluhan kemerahan, bengkak, dan nyeri pada batang penis di sebelah ventral di bagian mid-distal dan demam dengan suhu 39°C sejak 2 hari sebelumnya. Pasien memiliki riwayat kateterisasi uretra

4 hari yang lalu di UGD sebuah rumah sakit karena sulit buang air kecil sejak 7 hari sebelumnya. Pada kateterisasi awal, didapatkan 600cc hematuria. Pada pemeriksaan fisik tampak edema, indurasi, dan nyeri tekan pada batang penis sebelah ventral di bagian mid-distal. Pada sisi ventral sulkus koronarius, terdapat luka yang mengeluarkan cairan berwarna merah kecoklatan bercampur dengan nanah. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukosit normal ($7.720/\text{mm}^3$) dan gula darah sewaktu normal (106 mg/dl). Urinalisis menunjukkan piuria (15-16 sel darah putih/hpf) dan hematuria (4-5 sel darah merah/hpf). Tatalaksana dilakukan dengan insisi drainase abses, nekrotomi, dan antibiotik sistemik selama 10 hari. Jaringan uretra yang viabel dijahit ke kulit batang penis di sekitarnya dengan prosedur urethroplasti "First stage of Johanson". Sistostomi perkutan dilakukan untuk diversifikasi urin. Abses penis yang paling banyak dilaporkan adalah abses kavernosus. Pada pasien ini, abses terjadi pada korpus spongiosum di bagian uretra anterior yang kemungkinan disebabkan oleh riwayat kateterisasi sebelumnya. Abses penis pascakateterisasi adalah kondisi yang jarang terjadi. Drainase segera cairan purulen serta evakuasi area nekrotik adalah target tatalaksana abses penis. Evakuasi bedah merupakan lini pertama.

Kata kunci: Abses Penis, Korpus Spongiosum

INTRODUCTION

Penile abscess is an urological condition rarely described in literature.¹ Multiple etiologies of penile abscess has been reported including idiopathic, complication of endourology procedure such as cavernosography, penile injection, penile instrumentation, trauma, gonorrhea complication, tuberculosis, priapism, as well as hematological spread of distant infection.²⁻⁵ Most reported penile abscesses are cavernosal abscesses.⁶ Meanwhile, spongiosal abscesses are rarely reported. Treatment options include intravenous antibiotics, radiologically guided needle aspiration, or open surgical drainage.⁴ In this case report, we present a rare case of a penile abscess involving corpus spongiosum and urethra in a healthy circumcised patient treated by incision and drainage, necrotomy, followed by the "First stage of Johanson procedure" urethroplasty and systemic antibiotic therapy.

CASE REPORT

A 42-year-old circumcised male presented to the hospital with redness and painful swelling of the distal penile shaft at the ventral side and fever of 39°C since 2 days before. The patient had a history of a urethral catheterization 4 days before presentation as he had a problem of progressing difficulty to urinate since 7 days before. 600 cc gross hematuria was observed at the initial catheterization.

The patient denied any history of urethral purulent discharge, diabetes, recent sexually transmitted infection, high-risk sexual behaviour, trauma, urological surgery, drug use, and any penile injection. The patient works as a vendor and lives separated from his wife since one and a half year.

Physical examination showed edema, induration, and tenderness in the mid-distal ventral penile shaft. Skin break was found at the ventral side of coronal sulcus, excreting brownish-red discharge with pus. The testicular and epididymal, digital rectal examinations were normal. Other clinical examination was normal and no other possible primary site of infection was detected.

Laboratory examination showed normal WBC ($7,720/\text{mm}^3$), normal random blood sugar (106 mg/dl). Urine analysis showed pyuria (15-16 WBC/hpf), hematuria (4-5 RBC/hpf). Other blood investigations were all within normal range.

The patient was treated with incision and drainage of the abscess, and also necrotomy. We found 5 cm length of necrotic subcutaneous tissue, fascia, expanding to the corpus spongiosum, and ventral side of the anterior urethra. The remaining viable urethral tissue was stitched to the surrounding penile shaft skin in accordance to the "First stage of Johanson procedure" urethroplasty. Percutaneous cystostomy was also performed for urinary diversion. Antibiotic therapy consisting of 750 mg of levofloxacin once daily and 500 mg of metronidazole three times per day was given for five days, followed by 200 mg of cefixime two times per day and 300 mg of metronidazole three times per day for five days. Total duration of antibiotic therapy was ten days.



Figure 1. Penile abscess involving the corpus spongiosum and the urethra



Figure 2. Skin break excreting brownish-red discharge containing pus



Figure 3. "First stage of Johanson procedure" urethroplasty

DISCUSSION

Penile abscess is an uncommon condition.¹ Most reported penile abscesses are cavernosal abscesses, and corpus spongiosum is rarely affected. Therefore this case is a very uncommon presentation of penile abscess. Penile abscess can develop as a complication after endourology procedure such as cavernosography, penile injection, penile instrumentation, trauma, gonorrhoea complication, tuberculosis, priapism, as well as hematological spread of distant infection. Rare case like dental caries infection spreading hematogenously once reported. Penile abscesses might also occur spontaneously or in the absence of an underlying cause. Relative immunosuppression, for example in people with diabetes mellitus is also associated with the incidence of penile abscess.^{2,6} In this patient, the possible etiology is from the prior urethral instrumentation several days before his presentation to the hospital. The other interesting point about this case is its location in corpus spongiosum.

The common identified microorganisms from cultures of cavernosal abscess materials were *S. aureus*, *Streptococci*, *Bacteroides* and *Fusobacteria*.⁶ Other organisms cultured in various case reports include the following: *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *Prevotella bivia*, *Streptococcus anginosus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia Coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, and *Staphylococcus aureus*.⁷

Clinical suspicion of a penile abscess is based on local swelling and pain and may be confirmed by ultrasound, CT, or MRI. Ultrasound is the most frequently used imaging modality for diagnostic confirmation and allows concomitant drainage. However, distinguishing between inflammatory tissue and abscess containing necrotic tissue could be challenging. Computed tomography (CT) scan has also been used to aid image-guided aspiration. Magnetic resonance imaging (MRI), especially diffusion-weighted imaging, can be a powerful tool for diagnosing abscess in the penis.⁸ Initial investigations should include culture of urine, blood, and any discharge or pus prior to antibiotic therapy to identify causative organisms.⁷

Treatment options for penile abscess include intravenous antibiotics, radiologically guided needle aspiration, or open surgical drainage. Surgical evacuation remains the first line in the treatment of penile abscess followed by systemic antibiotics. Open surgical evacuation allows thorough drainage and washout of the abscess also extensive exploration of the lesion for concomitant pathology.⁴ In this case, 5 cm length of necrotic subcutaneous tissue, fascia, expanding to the corpus spongiosum and ventral side of the anterior urethra was found and debridement was done. Remaining viable urethral tissue was stitched to the surrounding penile shaft skin according to the "First stage of Johanson procedure" urethroplasty. The next procedure in this patient would be "Second stage of Johanson procedure" urethroplasty, which is usually performed three to six months after the first stage urethroplasty, depending on the patient's condition. Complications are more common in open surgical drainage, including erectile dysfunction, secondary fibrosis leading to penile curvature, fistulae, and abscess recurrence.^{9,10}

CONCLUSION

Penile abscess after catheterization is an uncommon condition. Prompt drainage of purulent material and evacuation of necrotic area is the treatment goal and surgical evacuation remains the first-line of treatment.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dugdale CM, Tompkins AJ, Reece RM, Gardner AF. Cavernosal Abscess due to streptococcus anginosus: a case report and comprehensive review of the literature. *Curr Urol*. 2013; 7(1): 51–6.
2. Kropman RF, de la Fuente RB, Venema PL, van Imhoff WL. Treatment of Corpus Cavernosum Abscess by Aspiration and Intravenous Antibiotics. *The Journal of Urology* 1993; 150(5 Pt 1):1502-3.
3. Yachia D, Friedman M, Auslaender L. Tuberculous cold abscess of the corpus cavernosum: a case report. *J Urol*. 1990; 144(2 Pt 1):351-2.

DAFTAR PUSTAKA

4. Lazarou L, Berdempes M, Markopoulos T, Kostakopoulos N, Spyropoulos K, Mitsogiannis I. A case of cavernosal abscess after neglected penile fracture and bacteremia. *Urology Annals*. 2019; 11(3):328-30.
5. Sater AA, Vandendris M. Abscess of corpus cavernosum. *The Journal of Urology* 1989; 141(4):949.
6. Moussa M and Chakra MA. Spontaneous cavernosal abscess: a case report and review of literature. *Journal of Surgical Case Reports* 2019; 4:1–3.
7. Garcia C, Winter M, Chalasani V, Dean T. Penile Abscess: a case report and review of literature. *Urol Case Rep*. 2014; 2(1):17–9.
8. Yamada K, Horikawa M, Shinmoto H. Magnetic resonance imaging findings of penile abscess. *Urology* 2019; 131:e5-6.
9. Sagar J, Sagar B, Shah DK. Spontaneous penile (cavernosal) abscess: case report with discussion of aetiology, diagnosis, and management with review of literature. *The Scientific World Journal* 2005; 5:39-41.
10. Ehara H, Kojima K, Hagiwara N, Phuoc NB, Deguchi T. Abscess of the corpus cavernosum. *International Journal of Infectious Diseases* 2007; 11(6):553-4.

PERKEMBANGAN PEMERIKSAAN *INTERFERON-GAMMA RELEASE ASSAY (IGRA) DENGAN METODE T-SPOT.TB SERTA ASPEK KLINIS PELAPORAN HASIL*

Juliani Dewi

Spesialis Patologi Klinis, Laboratorium Rampal Diagnostika - Malang

ABSTRAK

Screening dan pengobatan *latent tuberculosis infection* (LTBI) memainkan peranan penting dalam mengontrol *tuberculosis* (TB). *Centers for Disease Prevention and Control* (CDC) mengingatkan adanya risiko transmisi TB bagi para petugas kesehatan dan menganjurkan setiap pelayanan kesehatan memiliki program kontrol infeksi TB. CDC merekomendasikan penggunaan pemeriksaan *Interferon-Gamma Release Assay* (IGRAs) pada orang yang memiliki riwayat kontak dengan penderita *atypical mycobacteria*, pemeriksaan selama kehamilan, *screening* petugas kesehatan, serta evaluasi serial infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB).

Saat ini tersedia kit komersial untuk pemeriksaan IGRA yaitu QFT dan T-SPOT.TB. Penyebutan *indeterminate* digunakan pada QFT sebagai nilai *borderline*, sedangkan pada T-SPOT.TB digunakan untuk hasil *invalid*. Hanya T-SPOT.TB yang menggunakan zona *borderline* yang didesain untuk mengurangi ketidakpastian hasil pada rentang yang sempit di sekitar titik *cut-off* tunggal. Masih belum ada rekomendasi terkait penggunaan pemeriksaan IGRA untuk memantau keberhasilan terapi.

Kata kunci: LTBI, IGRA, QFT, T-SPOT.TB, *indeterminate*, *borderline*

ABSTRACT

Latent tuberculosis infection (LTBI) screening and its treatment play important role in controlling tuberculosis (TB). Healthcare workers are known to be at high risk of latent TB infection. CDC suggests that every healthcare service should have TB controlling program. CDC recommends IGRA test for people who have history of contact with atypical mycobacteria patients, screening in pregnancy, healthcare worker screening, and serial evaluation for *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infection.

IGRA test kits that are commercially available are QFT and T-SPOT.TB. Term "indeterminate" is used as a borderline value in QFT, but in T-SPOT.TB, it means the result is invalid. Term "borderline zone" is used in T-SPOT.TB, but not in QFT. T-SPOT.TB uses borderline zone which is designed to reduce uncertainty result in narrow range around single cut-off point. There are still no recommendations to use IGRA test for therapeutic monitoring.

Keywords: LTBI, IGRA, QFT, T-SPOT.TB, *indeterminate*, *borderline*

PENDAHULUAN

TB (*tuberculosis*) adalah salah satu dari 10 penyebab utama kematian di dunia serta penyebab paling banyak kematian dari kasus infeksi (melebihi HIV/AIDS). Pada tahun 2017, TB

menyebabkan sekitar 1,3 juta kematian pada penderita non-HIV dan 300.000 kematian pada penderita HIV. Sekitar 10 juta orang menderita penyakit TB di tahun 2017, sebagian di antaranya adalah anak-anak. Dari semua negara dan kelompok umur, 90% di antaranya adalah orang dewasa (berusia lebih dari 15 tahun), 9% merupakan penderita HIV (72% terdapat di Afrika) dan sisanya tersebar di 8 negara, termasuk Indonesia (8%).¹

Diagnosis TB merupakan sebuah tantangan, terutama di negara berkembang. Standar diagnostik yang pada umumnya digunakan berupa pemeriksaan basil tahan asam dengan menggunakan mikroskop memiliki nilai sensitivitas yang rendah. Pemeriksaan kultur kuman TB memerlukan waktu yang sangat lama, sementara pemeriksaan histopatologi relatif mahal dan invasif, sehingga jarang digunakan. Seluruh metode itu juga memiliki keterbatasan untuk mendiagnosis TB ekstrapulmonal. *Tuberculin Skin Test* (TST) juga telah digunakan secara luas untuk prosedur diagnostik. Meskipun prosedurnya relatif sederhana dan murah, spesifitas TST dipengaruhi oleh reaksi silang dengan vaksin *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) dan mikobakteria nontuberkulosa. Sensitivitas TST tidak stabil, terutama pada populasi dengan status imunitas yang rendah.² Qin dkk dalam penelitiannya merekomendasikan pemeriksaan T-SPOT.TB dibandingkan TST untuk penapisan *Latent Tuberculosis Infection* (LTBI) dan *Active Tuberculosis* (ATB) pada pasien dengan keganasan hematologi serta resipien transplantasi sel punca hematopoietik.³

Latent Tuberculosis Infection (LTBI) dapat dilihat dari hasil TST positif atau *Interferon-Gamma Release Assay* (IGRA) positif, namun foto rontgen toraks terlihat normal dan pasien tidak menunjukkan gejala ATB. Orang-orang yang memiliki riwayat kontak dengan pasien ATB dalam kurun waktu 2 tahun menjadi kelompok berisiko tinggi mengalami LTBI yang dapat berkembang menjadi ATB dan kelompok ini direkomendasikan untuk menjalani TST atau pemeriksaan IGRA untuk memulai terapi profilaksis.⁴

Penapisan dan pengobatan LTBI memainkan peranan penting dalam mengontrol keseluruhan infeksi TB. Perkembangan LTBI menjadi ATB lebih banyak terjadi pada kelompok orang lanjut usia dan pasien dengan status imunitas rendah, di mana LTBI tidak terdiagnosis, dan pasien tidak menerima terapi preventif. Frontini dkk mengatakan bahwa perkembangan LTBI menjadi ATB lebih sering terjadi pada pasien dengan status perawatan kesehatan yang buruk, kepatuhan minum obat antiretroviral pada pasien HIV yang rendah, serta terapi profilaksis pada pasien LTBI yang tidak teratur.⁵

Diagnosis akurat infeksi TB sangat penting dalam pengendalian penyakit ini dan sebagai bagian dalam usaha eliminasi penyakit pada jangka panjang. Selain itu, diagnosis yang akurat juga dapat membantu mencegah berkembangnya LTBI menjadi ATB. Hingga saat ini, belum terdapat tes diagnostik yang pasti untuk menegakkan diagnosis infeksi TB laten (LTBI). Oleh karena

itu, penapisan LTBI saat ini banyak mengandalkan kombinasi pemeriksaan laboratorium *in vivo* dan *in vitro*, riwayat infeksi TB, pengamatan radiologis, gejala klinis, serta melihat faktor risiko individual terkait adanya paparan.^{3,6}

Tersedianya kit komersial *interferon-gamma (IFN-γ) release assays* (IGRA) lebih dari satu dekade terakhir ini memungkinkan diagnosis LTBI semakin mudah dan tepat dibandingkan dengan TST. IGRA dikembangkan untuk mengatasi kelemahan TST, termasuk di antaranya kelemahan dalam hal spesifitas (terutama pada pasien yang telah menerima vaksin BCG), kebutuhan untuk datang 2 kali ke klinik, ketidakakuratan, serta bias dalam pembacaan hasil.⁶

Terdapat 2 jenis kit komersial untuk pemeriksaan IGRA, yaitu QuantiFERON-TB Gold (QFT, Celestis Ltd, Victoria, Australia) dan T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK). Perangkat ini berfungsi untuk mendeteksi secara *in vitro* kadar IFN-γ yang dilepaskan oleh sel T sebagai respons terhadap antigen spesifik MTB (*Mycobacterium tuberculosis*) sehingga dapat digunakan untuk mendiagnosis infeksi tuberkulosis (TB).⁷ Kadar IGRA dapat digunakan untuk mengukur respons imun adaptif terhadap infeksi TB dan variasi biologisnya besar pada setiap individu.⁶

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) mengingatkan bahwa transmisi TB adalah risiko bagi petugas kesehatan dan menganjurkan setiap pelayanan kesehatan untuk memiliki program kontrol infeksi TB. Semua tenaga kesehatan harus menjalani pemeriksaan *screening* TB serial untuk menentukan klasifikasi risiko. Tenaga kesehatan yang bekerja pada sebuah institusi memiliki beragam situasi dan setiap institusi memiliki kebijakan masing-masing untuk melakukan pemeriksaan.^{6,8}

CDC dan *American Thoracic Society* (ATS) belum lama ini mempublikasikan panduan baru untuk *screening* TB. Panduan itu dikeluarkan sebagai respons terhadap meningkatnya kebutuhan untuk dapat mengidentifikasi TB pada penderita terinfeksi, bahkan di negara dengan kejadian TB yang rendah seperti Amerika Serikat, serta sebagai usaha untuk mendukung target *World Health Organization* (WHO) untuk mengeliminasi TB di dunia pada tahun 2030. CDC merekomendasikan penggunaan pemeriksaan IGRA pada orang yang memiliki riwayat kontak dengan penderita ATB, *screening* selama kehamilan, *screening* pekerja kesehatan, serta evaluasi serial infeksi MTB.^{1,8,9,10,11}

CDC menyebutkan bahwa data penggunaan IGRA untuk anak-anak di bawah usia 5 tahun, orang yang baru saja terpapar MTB, orang dengan *immunocompromised*, dan pemeriksaan IGRA serial masih terbatas. Selain itu, pemeriksaan IGRA memang masih tergolong pemeriksaan yang mahal.⁸

INTERFERON-GAMMA (IFN-γ) RELEASE ASSAYS

Sebagai metode imunodiagnostik infeksi TB yang baru, saat

ini IGRA digunakan secara luas dan berkembang sebagai tes imunodiagnostik yang sensitif, spesifik, dan cepat untuk mendiagnosis adanya infeksi TB.¹² Karena IGRA memiliki sensitivitas yang tinggi, pemeriksaan ini baik jika digunakan untuk keperluan *screening* infeksi TB. Bila hasil tes IGRA negatif, maka kemungkinan infeksi TB dapat disingkirkan, sehingga pemberian terapi yang tidak perlu dapat dihindari. Di Cina, hampir 20% pasien bukan TB diterapi dengan pengobatan TB sementara 25% pasien dengan pleuritis TB tidak terdiagnosis.¹³

IGRA mendeteksi interferon- γ yang disekresi oleh sel T sebagai respons terhadap antigen spesifik MTB (*Mycobacterium tuberculosis*), yaitu *Early Secretory Antigenic Target-6* (ESAT-6) 6kD dan *Culture Filtrate Protein-10* (CFP-10) 10 kD. Penelitian membuktikan bahwa IGRA berkorelasi baik dengan waktu dan intensitas paparan pada pasien TB aktif dibandingkan TST, serta tidak terpengaruh oleh status vaksinasi BCG.² Dua kit komersial yang tersedia saat ini adalah QuantiFERON-TB Gold (QFT, Celestis Ltd, Victoria, Australia) dan T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK).

Metode yang digunakan pada kit QFT adalah *whole blood enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yang telah direkomendasikan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat sebagai alat diagnostik. Sementara itu, metode yang digunakan pada kit T-SPOT.TB adalah *enzyme-linked immunospot* (ELISPOT) assay yang direkomendasikan sebagai tes diagnostik di Eropa dan saat ini juga telah direkomendasikan oleh FDA.⁷ T-SPOT.TB juga telah mendapatkan sertifikasi dari *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA).⁶

Kedua kit ini menggunakan antigen yang sama, yaitu ESAT6 dan CFP-10. Keduanya juga membutuhkan waktu inkubasi yang sama yaitu semalam (*overnight*). Perbedaan utama antara keduanya terletak pada teknik deteksi IFN- γ , yaitu ELISA pada QFT dan ELISPOT pada T-SPOT.TB, serta pada spesimen yang digunakan. Spesimen pada QFT berupa *whole blood*, sementara T-SPOT.TB menggunakan sel mononuklear. Tes QFT terlihat lebih nyaman dan mudah dalam pengerjaan daripada T-SPOT.TB karena QFT menggunakan spesimen *whole blood*. Metode ELISA lebih umum digunakan dan relatif lebih sederhana dibandingkan dengan metode ELISPOT. Walaupun demikian, metode ELISPOT lebih sensitif untuk mendeteksi sel yang memproduksi IFN- γ .⁷

Pada T-SPOT.TB, IFN- γ ditangkap oleh antibodi spesifik pada permukaan membran, dan setelah penambahan substrat, terlihat sebagai titik-titik (*spot*). Jumlah titik-titik ini menggambarkan jumlah limfosit T yang tersensitisasi di dalam sampel. Hasil T-SPOT.TB dilaporkan sebagai positif, negatif, *invalid*, atau *borderline*, tergantung pada jumlah titik yang diproduksi. Dengan menggunakan *Receiver Operator Curve* (ROC), Rego dkk menentukan spesifitas maksimal dan sensitivitas optimal tes ini pada jumlah 6 titik, setelah dikurangi jumlah titik pada kontrol

negatif. Titik ini digunakan untuk titik *cut-off* antara hasil positif dan hasil negatif. Zona *borderline* dibuat dengan menambah ± 1 titik dari nilai *cut-off*. Oleh karena itu, hasil positif adalah jumlah titik ≥ 8 setelah dikurangi jumlah titik pada kontrol negatif. Hasil negatif adalah bila jumlah titik ≤ 4 setelah dikurangi jumlah titik pada kontrol negatif. Hasil *invalid* ditandai dengan jumlah titik pada kontrol negatif lebih dari 10 titik, atau kontrol positif kurang dari 20 titik.⁹

KELEMAHAN T-SPOT.TB

T-SPOT.TB sebenarnya bukan merupakan suatu alat diagnosis yang sempurna untuk mendiagnosis ATB karena terdapat beberapa faktor yang dapat memengaruhi hasil pemeriksaannya. Penelitian Zhang dkk menunjukkan bahwa riwayat TB atau gambaran radiologis yang menunjukkan adanya infeksi TB sebelumnya secara independen merupakan faktor risiko yang memengaruhi spesifitas pemeriksaan IGRA. Hal ini membuktikan bahwa reaksi sel T spesifik masih bertahan setelah sembuh dari ATB. Umur dan pemberian obat imunosupresan / *glucocorticoid* juga secara signifikan memengaruhi sensitivitas T-SPOT.TB. Zhang menemukan bahwa jumlah limfosit juga berpengaruh pada sensitivitas T-SPOT.TB dalam mendiagnosis ATB. Zhang menemukan bahwa hasil T-SPOT.TB akan positif bila jumlah limfosit pada penderita TB tersebut lebih dari 1500 sel/mm³.² Demikian juga pada penelitian Komiya dkk di Jepang, yang menunjukkan penurunan sensitivitas secara signifikan dengan adanya penurunan jumlah limfosit pada darah tepi pasien ATB pulmonal positif mikrobiologis. Hasil T-SPOT.TB pasien ATB pulmonal negatif bila jumlah limfosit kurang dari 500 sel/mm³.¹²

Walaupun demikian, penelitian Zhang menunjukkan bahwa *Negative Predictive Value* (NPV) pemeriksaan ini tergolong tinggi (91.2%), yang mengindikasikan bahwa hasil T-SPOT.TB negatif mampu digunakan untuk menyingkirkan diagnosis ATB. Pada daerah endemis, infeksi TB seringkali menyebabkan demam yang tidak diketahui sebabnya dan sering membutuhkan diagnosis banding. Penelitian menunjukkan bahwa 21,8-24,8% pasien yang mengalami *Febris Unknown Origin* (FUO) per tahun akhirnya didiagnosis dengan ATB dengan rata-rata waktu diagnosis 19 minggu. Oleh karena itu, hasil T-SPOT.TB negatif merupakan jalan yang efisien untuk menyingkirkan diagnosis ATB pada beberapa pasien, sehingga dapat mencegah pemberian obat anti-TB yang tidak perlu dan menghindari efek samping dari penggunaan obat-obat tersebut.²

Yang dkk memaparkan beberapa faktor risiko yang dapat menyebabkan hasil negatif palsu. Peningkatan umur merupakan salah satu faktor risiko terjadinya hasil T-SPOT.TB negatif palsu pada pasien ATB. Jumlah CD8+ yang lebih tinggi berkorelasi dengan penurunan angka kejadian hasil tes negatif palsu. Hal ini membuktikan bahwa respons sel T CD8+ lebih kuat pada pasien-pasien dengan ATB. Jumlah CD3+, CD4+, dan rasio CD4+/CD8+ ternyata tidak berkorelasi serupa. Jadi, sel T CD8+ memainkan

peranan yang lebih signifikan pada infeksi *M. tuberculosis*.¹⁴

Pada penelitian Yang dkk hasil negatif pada pemeriksaan BTA sputum dan kultur mikobakteria merupakan faktor risiko pula untuk terjadinya hasil T-SPOT.TB negatif palsu. Hal ini menunjukkan bahwa infeksi TB yang lebih berat berhubungan dengan respons imun yang lebih besar. Disebutkan pula pada penelitian tersebut bahwa TB ekstrapulmonal juga merupakan faktor risiko terjadinya hasil tes T-SPOT.TB negatif palsu, sedangkan diabetes melitus, limfopenia, peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP) dan *marker* inflamasi lain, serta penyakit keganasan, tidak memengaruhi terjadinya hasil tes T-SPOT.TB negatif palsu.¹⁴

Penelitian Gao dkk menyebutkan bahwa IGRA memiliki keterbatasan nilai diagnostik untuk penyingkir *Extrapulmonary Tuberculosis* (EPTB), terutama di negara dengan pendapatan rendah atau menengah. Status imun pasien tidak memengaruhi akurasi diagnostik IGRA pada EPTB. Dikatakan oleh Gao, pemeriksaan IGRA tergolong buruk sebagai alat diagnostik, menghabiskan waktu, dan mahal. Selain itu, pemeriksaan IGRA untuk memantau keberhasilan terapi (perubahan dari positif menjadi negatif) tidak memperlihatkan perubahan yang signifikan. Dikatakan juga bahwa pemeriksaan IGRA serial terbatas penggunaannya pada anak-anak yang mendapatkan pengobatan anti-TB.¹³

Sementara itu, Zhu dkk membuktikan bahwa T-SPOT.TB memiliki superioritas dalam diagnosis ATB pada populasi dengan risiko rendah infeksi TB, dengan sensitivitas sebesar 85,64% dan spesifitas sebesar 91,76%. Sedangkan pada populasi dengan risiko tinggi infeksi TB, terjadi penurunan sensitivitas dan spesifitas (sensitivitas 85,64% dan spesifitas 66,04%). Hal ini disebabkan karena interferensi tingginya insiden infeksi LTBI. Dalam kondisi ini, nilai prediktif negatif lebih baik daripada nilai prediktif positifnya. Sensitivitas T-SPOT.TB untuk diagnosa ATB pada kelompok dengan hasil BTA sputum positif lebih tinggi secara signifikan daripada kelompok dengan hasil BTA sputum negatif. Zhu berpendapat bahwa jumlah kuman TB memengaruhi hasil pemeriksaan dengan T-SPOT.TB. Sel T spesifik RD1 memproduksi IFN- γ yang secara langsung berhubungan dengan *bacterial load* pada pasien yang sedang mendapatkan terapi TB.¹⁵

INDETERMINATE

Kobashi dkk membuktikan pentingnya karakteristik klinis yang dapat menyebabkan hasil *indeterminate*, terutama pada metode QFT. Karakteristik klinis tersebut meliputi usia lanjut dan penyakit nonrespiratori yang mendapatkan terapi immunosupresan. Temuan laboratorium berupa penurunan jumlah limfosit, termasuk limfosit CD4, atau penurunan kadar protein serum, termasuk kadar albumin serum, dapat secara signifikan memengaruhi risiko terjadinya hasil *indeterminate* pada metode QFT.⁷ Sedangkan pada metode T-SPOT.TB, hasil *indeterminate* dapat diartikan juga sebagai hasil *invalid*, berbeda dengan pelaporan pada metode QFT, di mana penyebutan *indeterminate* dikonotasikan sebagai hasil *borderline*.

Hasil *indeterminate (invalid)* pada metode T-SPOT.TB dapat terjadi karena 3 hal di bawah ini:

1. Kurangnya respons mitogen kontrol positif.
2. Adanya kontaminan nonspesifik yang ikut terwarnai di dalam *well*.
3. Adanya zat nonspesifik interferon- γ yang dilepaskan oleh sel mononuklear di dalam *well* (menghasilkan *spot* pada kontrol negatif).⁷

Efek-efek ini dapat dipengaruhi oleh beberapa hal berikut:

1. Efek sistem imun pasien yang dapat menyebabkan lemahnya respons pada mitogen kontrol positif sehingga kurang banyak menghasilkan *spot* sebagai kontrol positif.
2. Kualitas sampel pasien yang menurun karena transportasi yang dapat menyebabkan viabilitas sel T dalam sampel menurun.
3. Kesalahan teknis dalam pengerjaan oleh personil laboratorium.

Bukti bahwa respons *indeterminate* ini tidak membaik pada semua sampel yang diperiksa ulang menunjukkan bahwa penyebab utama terjadinya hasil *indeterminate* adalah karena efek dari sistem imun pasien. Pengaruh dari sistem imun pasien ini juga termasuk penurunan fungsi sel-sel mononuklear dalam memproduksi bermacam-macam sitokin lebih jarang daripada menurunnya jumlah sel-sel mononuklear. Hal ini dibuktikan ketika dua macam kit ini memperlihatkan hasil *indeterminate* pada kegagalan kontrol positif.⁷

Karakteristik pasien yang memperlihatkan hasil *indeterminate* pada kedua kit ini seringkali adalah pasien lanjut usia atau pasien dengan penyakit parah seperti penyakit keganasan atau pasien yang sedang menjalani pengobatan dengan obat immunosupresan.⁷ Walaupun demikian, ternyata Frontini dkk dalam penelitiannya menemukan bahwa hasil T-SPOT.TB tidak tergantung pada penekanan status imun pasien dengan HIV.⁵

BORDERLINE

Pada prinsipnya, pemeriksaan IGRA mengukur jumlah sel yang memproduksi *interferon-gamma* (IFN- γ). Secara *in vitro*, sel T distimulasi dengan antigen spesifik TB. Interpretasi tes dapat berubah antara negatif dan positif dengan perubahan kecil pada penghitungan sekitar nilai tunggal *cut-off*. Untuk mengidentifikasi orang-orang yang terinfeksi TB secara lebih akurat, tes T-SPOT.TB (Oxford Immunotec Ltd., Oxford UK) memasukkan zona *borderline*. Pada pemeriksaan IGRA, hanya T-SPOT.TB yang menggunakan zona *borderline* yang didesain untuk meningkatkan batas jelas antara hasil positif dan negatif. Zona *borderline* ini mengurangi ketidakpastian hasil pada rentang yang sempit di sekitar titik *cut-off* tunggal.⁹

Oxford Diagnostic Laboratories (ODL), suatu divisi dari Oxford Immunotec, yang telah disertifikasi oleh CLIA dan diakreditasi oleh CAP, mengerjakan lebih dari 800.000 tes T-SPOT.TB per tahunnya. Mereka secara unik dan ekstensif memiliki hasil tes yang cukup untuk meneliti kegunaan zona *borderline* untuk mengurangi hasil positif dan negatif palsu akibat nilai titik *cut-off* tunggal.⁹

Analisis dari semua data yang dikumpulkan di Laboratorium Sentral Oxford Immunotec selama 10 bulan mengindikasikan bahwa >93% dari hasil pemeriksaan T-SPOT.TB adalah negatif, 4% positif, 1,8% *borderline*, dan 0,6% *invalid*. Banyaknya jumlah hasil tes negatif diperkirakan karena Amerika Serikat adalah negara dengan kejadian TB yang rendah. Hasil tes positif juga diperkirakan sebagai hasil *screening* TB untuk kelompok berisiko tinggi sesuai dengan perkiraan CDC sebesar 3% dari rata-rata penduduk Amerika.⁹

Hasil *borderline* harus diikuti dengan pengulangan tes menggunakan spesimen baru. Dengan cara demikian T-SPOT.TB memperlihatkan sensitivitas dan spesifitas lebih dari 95%. Penelitian King dkk sebelumnya membuktikan bahwa 79,8% dari hasil *borderline* akan menjadi positif atau negatif pada pengulangan tes. Karena 23% dari hasil *borderline* menjadi positif setelah pemeriksaan diulang, maka menjadi sangat penting untuk menetapkan kategori *borderline*. Penelitian tersebut menyarankan untuk tidak menggunakan metode yang memiliki spesifitas kurang dari 98,6% untuk pemeriksaan *screening* tenaga kesehatan. Metode T-SPOT.TB dinyatakan akurat dan dapat dipercaya sebagai metode pemeriksaan *screening* infeksi TB pada tenaga kesehatan.⁶

Sebagian besar pengulangan tes pada kasus *borderline* menjadi negatif sebesar 59%, menjadi positif sebesar 20%, dan 20% tetap menunjukkan hasil *borderline*. Faktor yang berpotensi menyebabkan hasil tes tetap *borderline* tidak sepenuhnya dimengerti. Bervariasinya respons imun terhadap paparan *Mycobacterium* pada kadar yang rendah dapat menghasilkan hasil tes di sekitar titik *cut-off*. Konsep ini didukung oleh tingginya hasil positif pada pengulangan tes yang *borderline* tinggi.⁹

Hasil pengulangan tes yang negatif dapat dipengaruhi oleh faktor lain seperti infeksi TB sementara, infeksi virus atau bakteri lain, bermacam-macam pengobatan, maupun variabilitas pemeriksaan. Variabilitas tes *intra-assay* menunjukkan koefisien variasi 3,64-5,76%, dan variabilitas *inter-assay* untuk penghitungan titik-titik hasil tes di dekat titik *cut-off* menunjukkan koefisien variasi sebesar 24,95%. Hasil tes *borderline* yang diperiksa ulang dalam 7 hari dan tetap terbaca *borderline* menunjukkan variabilitas penghitungan titik dekat dengan jumlah *cut-off* dengan koefisien variasi sebesar 26,9%.⁹

Kategori *borderline* terbagi ke dalam 3 kelompok jumlah titik; *low borderline* (5 titik), *borderline at the cut-off* (6 titik), dan *high borderline* (7 titik). Pada pengulangan tes, hasil sesuai dengan hipotesis, yaitu *low borderline* akan menjadi negatif pada pengulangan tes, dan *high borderline* mayoritas akan menjadi positif. Pada penelitian Regoa dkk 18,2% hasil *low borderline* menjadi positif pada pengulangan dan 50% *high borderline* menjadi negatif. Berdasarkan penelitian itu, maka penggunaan nilai titik *cut-off* tunggal dapat berpotensi memberikan hasil yang salah bila tidak disertai dengan hasil tes pengulangan untuk konfirmasi. Data atau faktor risiko yang mendukung interpretasi hasil pemeriksaan menjadi informasi yang berharga untuk menentukan pendekatan terapi. Ketika jumlah subyek penelitian kecil, terdeteksi bahwa tanpa kategori *borderline*, 48% menerima pengobatan yang tidak perlu dan 11% tidak diobati dengan semestinya. Oleh karena itu, kategori *borderline* sangat penting untuk membantu mengurangi hasil negatif atau positif palsu bila menggunakan *cut-off* tunggal.⁹

Frontini dkk menemukan bahwa 8% dari hasil *borderline* menjadi positif atau negatif pada pengulangan tes. Hasil *borderline* menjadi negatif pada 67% kasus *borderline* dan menjadi positif pada 13% kasus. Frontini membuktikan bahwa jumlah titik yang lebih tinggi pada pembacaan hasil tes berkorelasi lebih kuat pada pasien dengan riwayat menderita TB daripada pasien dengan status LTBI.⁵

PERKEMBANGAN

Belum terdapat penelitian besar yang melaporkan perkembangan hasil pemeriksaan IGRA secara serial. Namun dari penelitian King dkk terlihat bahwa rata-rata angka konversi sekitar 0,8% dan rata-rata angka reversi 17,6% dari 2,3% tenaga kesehatan yang positif pada

pemeriksaan T-SPOT.TB awal.⁶

Dalam penelitian Frontini dkk, pengulangan pemeriksaan T-SPOT.TB merupakan tes konfirmasi infeksi *Mycobacterium* TB, dengan peningkatan sensitivitas menjadi 85,2%. Rata-rata hasil pemeriksaan T-SPOT.TB dari positif menjadi negatif sebesar 58%.⁵

MONITORING TERAPI

Variabilitas respons IFN- γ dipengaruhi oleh berbagai macam faktor, termasuk karakteristik pemeriksaan, jumlah antigen pada berbagai stadium penyakit yang berbeda, serta respons sel T fungsional. Periode inkubasi yang pendek (16-24 jam) yang digunakan pada pemeriksaan IGRA untuk mendeteksi respons sel T efektor yang dengan cepat melepaskan IFN- γ juga menjadi faktor yang berkontribusi pada hasil pemeriksaan IGRA. Sebaliknya, sel T memori yang hidup dalam jangka waktu lama mungkin kurang melepaskan IFN- γ selama periode pendek paparan antigen yang digunakan pada pemeriksaan IGRA. Kemungkinan sel-sel ini akan dapat terdeteksi setelah stimulasi *in vitro* dengan periode yang lebih lama. Respons sel juga dipengaruhi oleh jumlah antigen, yang kemungkinan dipengaruhi adanya replikasi aktif *Mycobacterium* (ATB tanpa terapi) dan jumlah sel T efektor yang meningkat. Pada jumlah antigen yang rendah, yaitu pada pasien dengan terapi TB yang berhasil, jumlah sel-sel efektor spesifik *M. tuberculosis* dapat jauh lebih rendah di bawah nilai *cut-off*.¹⁶

Penurunan respons IFN- γ diobservasi selama pemberian terapi TB efektif. Namun hasil ini tidak terjadi pada pasien yang gagal terapi. Sauzullo dkk meneliti perubahan hasil IGRA sebesar 71% pada orang dewasa dengan ATB. Walaupun demikian, peneliti masih belum merekomendasikan pemeriksaan serial IGRA untuk pemantauan terapi TB.^{16,17} Rata-rata perubahan hasil IGRA lebih rendah pada laporan peneliti lain, yaitu sebesar 5,71-50%, sedangkan data pada anak-anak sangat terbatas. Chiappini juga meneliti bahwa IGRA serial selama pemberian terapi anti-TB memiliki kegunaan yang terbatas pada anak-anak.¹⁷

Beberapa penjelasan mengapa perubahan hasil IGRA tersebut rendah antara lain karena:

1. Paparan *Mycobacterium tuberculosis* atau *Mycobacteria* lain kemungkinan menyebabkan respons imun tetap berlangsung.
2. Limfosit T efektor sirkulasi menetap untuk jangka waktu lama pasca-infeksi teratasi.
3. Reversi atau konversi kemungkinan adalah gambaran fluktuasi biologis produksi IFN- γ , atau variabilitas prosedur laboratorium.¹⁷

Penurunan respons IFN- γ terhadap antigen *Mycobacteria* pada pasien dengan keberhasilan terapi ternyata tidak secara langsung dipengaruhi oleh penghambatan oleh obat anti-TB atau variabilitas pemeriksaan IGRA, tetapi lebih disebabkan karena penurunan jumlah bakteri.¹⁶

Katiyar dkk dalam penelitiannya menyebutkan bahwa respons IFN- γ yang lebih tinggi setelah 2 bulan merupakan indikator independen menetapnya kultur sputum positif MTB.^{16,18} Demikian juga pada penelitian lain, Carrara dkk menunjukkan bahwa penurunan pelepasan IFN- γ dapat menjadi indikator adanya respons buruk terhadap terapi yang diberikan. Alasan menetapnya peningkatan respons IFN- γ meskipun ATB telah berhasil diterapi belum terbukti.^{16,19}

KESIMPULAN

Dari beberapa penelitian yang dilakukan, pemeriksaan IGRA dengan metode T-SPOT.TB tetap lebih unggul daripada metode QFT, baik dalam hal sensitivitas, spesifitas, maupun interferensi hasil. Penetapan nilai *borderline* sangat penting untuk meningkatkan nilai sensitivitas dan spesifitas. Nilai *indeterminate* dilaporkan sebagai kegagalan pemeriksaan. Walaupun demikian, T-SPOT.TB masih belum direkomendasikan untuk pemantauan terapi.

Berdasarkan pengalaman lebih dari 1.000 pemeriksaan T-SPOT.TB yang telah kami kerjakan, dijumpai 2 kasus hasil *indeterminate* (0,2%). Walaupun demikian, dengan pengulangan pemeriksaan, hasil *indeterminate* berubah menjadi negatif. Beberapa pengulangan pemeriksaan dalam periode pengobatan menunjukkan perubahan dalam hasil T-SPOT.TB. Berkurangnya *spot* dalam pengulangan menunjukkan respons terhadap terapi. Walaupun demikian, karena keterbatasan data dan jumlah sampel kami, masih diperlukan penelitian lebih jauh.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274453>
2. Zhang L, et al. Analysis of Factors Influencing Diagnostic Accuracy of T-SPT.TB for Active Tuberculosis in Clinical Practice. *Scientific Reports*. 2017;7:1-8.
3. Qin LL, et al. T-SPOT.TB for Detection of Tuberculosis Infection Among Hematological Malignancy Patients and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:7415-9.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2013
5. Frontini M, et al. Characteristics of HIV/TB Co-Infected Patients with Data of T-Spot TB Testing: Review of Practice Pattern in an HIV outpatient Clinic in New Orleans, Louisiana. *J Tuberc Ther*. 2017;2(1):1-5.
6. King TC, et al. T-SPOT.TB Interferon-g Release Assay Performance in Healthcare Worker Screening at Nineteen U.S. Hospitals. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:367-73
7. Kobashi Y, Sugiu T, Shimizu H, Ohue Y, Mouri K, Obase Y, et al. Clinical Evaluation of the T-SPOT-TB Test for Patients with Indeterminate Results on the QuantiFERON TB-2G Test. *Inter Med*. 2009;48:137-42.
8. Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. MMWR 2010; 59 (No.RR-5). Citation in: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5905a1.htm?s_cid=rr5905a1_e
9. Rego K, et al. Utility of the T-SPOT®.TB Test's Borderline Category to Increase Test Resolution for Results Around The Cut-Off Point. *Tuberculosis* 2018;108:178-85
10. World Health Organization. The END TB Strategy. Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1/; 2014, Accessed date: 17 August 2017.
11. CDC fact sheet -TB in the United States: a snapshot. <https://www.cdc.gov/nchhstp/newsroom/docs/factsheets/TB-in-the-us-a-snapshot.pdf/>; 2017, Accessed date: 17 August 2017
12. Komiya K, et al. Impact of Peripheral lymphocyte Count on the Sensitivity of 2 IFN-g Release Assays, QFT-G and ELISPOT, in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Inter Med*. 2010;49:1849-55.
13. Gao Y, et al. The Overview of the Clinical Significance of Interferon-Gamma Release Assays for the Diagnosis of Tuberculosis. *SM J Pulm Med*. 2015;1:1001-2.
14. Yang C, et al. Evaluation of Risk Factors For False-Negative Results With An Antigen-Specific Peripheral Blood-Based Quantitative T Cell Assay (T-SPOT-TB) In The Diagnosis of Active Tuberculosis: A large-Scale Retrospective Study In China. *Journal of International Medical Research* 2018;46:1815-25.
15. Zhu C, et al. The Performance And limitation of T-SPOT.TB For The Diagnosis of TB in A High Prevalence Setting. *J Thorac Dis*. 2014;6:713-9.
16. Sauzullo I, et al. In Vivo and In Vitro Effects of Antituberculosis Treatment on Mycobacterial Interferon-g T Cell Response. *PloS ONE* 2009;4:e5187.
17. Chiappini E, et al. Serial T-SPOT.TB And Quantiferon-Tb-Gold In-Tube Assays To Monitor Response To Antitubercular Treatment In Italian Children With Active or latent Tuberculosis Infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2012;31(9):974-7.
18. Katiyar SK, et al. Use of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test to monitor treatment efficacy in active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(10):1146-52.
19. Carrara S, Vincenti D, Petrosillo N, Amicosante M, Girardi E, et al. Use of a T cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38(5):754-6.



Pilih Jawaban A, B, atau C, pada pertanyaan di bawah untuk jawaban yang benar dengan mencantumkan pilihan pada kotak jawaban (untuk Medicinus versi cetak)

NO	PERTANYAAN
1	<p>Pernyataan yang benar terkait pemeriksaan IGRA pada petugas kesehatan adalah</p> <p>A. Petugas kesehatan memiliki risiko TB laten sehingga tidak memerlukan <i>screening</i> menggunakan tes IGRA</p> <p>B. Petugas kesehatan memiliki risiko TB laten sehingga memerlukan <i>screening</i> menggunakan tes IGRA</p> <p>C. Petugas kesehatan tidak memiliki risiko TB laten sehingga tidak memerlukan <i>screening</i> menggunakan tes IGRA</p> <p>D. Petugas kesehatan tidak memiliki risiko TB laten sehingga memerlukan <i>screening</i> menggunakan tes IGRA</p>
2	<p>Jenis kit pemeriksaan IGRA yang tersedia secara komersial adalah</p> <p>A. QuantiFERON-TB Gold (QFT, Celestis Ltd, Victoria, Australia)</p> <p>B. T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK) Radioterapi</p> <p>C. A dan B benar</p> <p>D. A dan B salah</p>
3	<p>Variabel berikut memengaruhi efek total dari paparan asap rokok pada imunitas tubuh yaitu</p> <p>A. <i>Tuberculin Skin Test</i></p> <p>B. <i>Bacillus Calmette–Guérin</i></p> <p>C. <i>Peripheral blood smear</i></p> <p>D. <i>Atypical mycobacteria</i></p>
4	<p>Berikut adalah kriteria yang perlu dicurigai sebagai <i>latent tuberculosis infection</i> (LTBI), kecuali</p> <p>A. Hasil TST positif</p> <p>B. Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) positif</p> <p>C. Foto rontgen toraks terlihat normal</p> <p>D. Foto rontgen toraks menunjukkan karakteristik infeksi TB</p>
5	<p>Pernyataan yang salah mengenai <i>latent tuberculosis infection</i> (LTBI) adalah</p> <p>A. LTBI rentan dialami oleh petugas kesehatan</p> <p>B. Perkembangan LTBI menjadi ATB lebih banyak terjadi pada kelompok orang lanjut usia dan pasien dengan status imunitas rendah</p> <p>C. Penapisan dan pengobatan LTBI memainkan peranan penting dalam mengontrol keseluruhan infeksi TB</p> <p>D. LTBI tidak dapat menyerang orang dengan gangguan fungsi sistem imun</p>
6	<p>Perkembangan LTBI menjadi ATB lebih sering terjadi pada pasien berikut, kecuali</p> <p>A. Pasien dengan status imunitas yang baik</p> <p>B. Pasien dengan status perawatan kesehatan yang buruk</p> <p>C. Pasien HIV dengan kepatuhan minum obat antiretroviral yang rendah</p> <p>D. Terapi profilaksis pada pasien LTBI yang tidak teratur</p>





Pilih Jawaban A, B, atau C, pada pertanyaan di bawah untuk jawaban yang benar dengan mencantumkan pilihan pada kotak jawaban (untuk Medicinus versi cetak)

NO	PERTANYAAN
7	<p>Pernyataan yang tidak tepat mengenai pemeriksaan IGRA dengan kit QFT dan T-SPOT.TB adalah</p> <p>A. QFT menggunakan metode ELISA sementara T-SPOT.TB menggunakan metode ELISPOT assay</p> <p>B. QFT menggunakan spesimen <i>whole blood</i> sementara T-SPOT.TB menggunakan spesimen sel mononuclear</p> <p>C. QFT dan T-SPOT.TB menggunakan antigen yang sama, yaitu ESAT6 and CFP-10</p> <p>D. QFT dan T-SPOT.TB tidak memerlukan waktu inkubasi</p>
8	<p>Berikut adalah hal yang dapat menyebabkan hasil <i>indeterminate (invalid)</i> pada metode T-SPOT.TB yaitu</p> <p>A. Kurangnya respons mitogen kontrol positif</p> <p>B. Adanya kontaminan nonspesifik yang ikut terwarnai di dalam well.</p> <p>C. Adanya zat nonspesifik interferon-γ yang dilepaskan oleh sel mononuklear di dalam well (menghasilkan spot pada kontrol negatif)</p> <p>D. Semua benar</p>
9	<p>Pernyataan yang benar mengenai istilah <i>indeterminate</i> pada kedua jenis kit pemeriksaan IGRA adalah</p> <p>A. Pada kit QFT, <i>indeterminate</i> diartikan sebagai nilai <i>borderline</i></p> <p>B. Pada kit T-SPOT.TB, <i>indeterminate</i> diartikan sebagai nilai <i>invalid</i></p> <p>C. A dan B benar</p> <p>D. A dan B salah</p>
10	<p>Pernyataan yang benar mengenai pemeriksaan IGRA untuk tujuan pemantauan terapi anti-TB adalah</p> <p>A. Belum terdapat rekomendasi untuk menggunakan pemeriksaan IGRA untuk tujuan pemantauan terapi anti-TB</p> <p>B. Pemeriksaan IGRA direkomendasikan untuk tujuan pemantauan terapi anti-TB</p> <p>C. A dan B benar</p> <p>D. A dan B salah</p>

KETERANGAN:

- Sasaran dari program CME ini adalah untuk dokter umum/dokter spesialis.
- Peserta akan memperoleh **jumlah SKP yang tertera di bagian atas kuis CME.**
- Peserta akan memperoleh sertifikat jika bisa mencapai *grade* > 60%.
- Masa berlaku kuis CME untuk setiap edisi adalah 3 tahun sejak terbit.

CARA MENGIRIM JAWABAN:

- Artikel bisa diakses dengan cara **men-scan QR-Code di samping kanan ini dengan telepon seluler**, sehingga akan langsung terhubung dengan website CME Medicinus.
- Atau bisa langsung diakses melalui website: <http://cme.medicinus.co/>
- Atau dengan cara mengerjakan langsung di halaman kuis CME ini, lalu mengirimkan lembar kuis dan jawaban di atas ke alamat redaksi yang tertera di halaman depan kuis CME.



EKOKARDIOGRAFI PADA GAGAL JANTUNG

Nia Dyah Rahmianti

Ni Putu Alit Trisna

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
RSU. Dr. Soetomo – Universitas Airlangga Surabaya

PENDAHULUAN

Gagal jantung (*heart failure*) merupakan sindrom klinis kompleks yang ditandai dengan beberapa gejala umum seperti kesulitan bernapas, pembengkakan tungkai, dan rasa lelah yang mungkin disertai dengan peningkatan tekanan vena jugularis, *pulmonary crackles*, serta edema perifer yang dapat terjadi akibat perubahan struktur atau gangguan fungsi jantung yang menyebabkan penurunan *cardiac output* dan atau peningkatan tekanan *intracardiac*. Gagal jantung umumnya memiliki prognosis yang buruk dan biaya perawatan yang relatif besar. Prevalensi gagal jantung berkisar antara 1-3% dari total populasi orang dewasa di negara maju, dan dapat meningkat menjadi lebih dari 10% pada populasi berusia di atas 70 tahun. Di Amerika Serikat, terdapat lebih dari 5,8 juta kasus gagal jantung dan lebih dari 550.000 kasus baru didiagnosis setiap tahunnya.^{1,2}

Data dari *Framingham Heart Study* menyebutkan bahwa insiden tahunan gagal jantung pada pria sebesar 0,23% dan pada wanita sebesar 0,14%, kejadian pada pria lebih banyak daripada wanita, dengan usia rata-rata >55 tahun. Data sebuah penelitian lain menyatakan bahwa mortalitas di rumah sakit menurun hingga 9% tetapi tingkat kekambuhan meningkat menjadi 36,2%. Di Indonesia, tercatat tingkat kekambuhan 29% dengan persentase mortalitas sebesar 12%.³ Modalitas tambahan yang dapat digunakan untuk diagnosis gagal jantung antara lain pemeriksaan laboratorium (NT-proBNP), elektrokardiografi, ekokardiografi, *stress test*, *Multi-slice Computed Tomography* (MSCT), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), *Coronary Angiography*, serta biopsi miokard.¹ Modalitas ekokardiografi berguna dalam penilaian pasien gagal jantung.^{4,5} Ekokardiografi juga dapat mengukur banyak parameter klinis jantung yang penting, termasuk status hemodinamik, fraksi ejeksi ventrikel kiri (*left ventricular ejection fraction/LVEF*), volume, serta massa jantung yang penting dievaluasi pada pasien gagal jantung.⁶

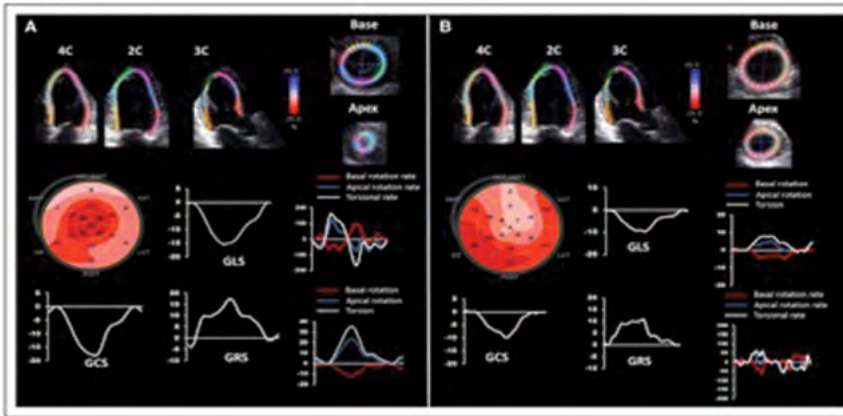
PEMBAHASAN

Peran Ekokardiografi dalam Gagal Jantung

Gagal jantung akibat disfungsi sistolik relatif mudah didiagnosis dengan ekokardiografi. Disfungsi diastolik ditunjukkan dengan adanya hipertrofi ventrikel kiri dengan fraksi ejeksi yang masih baik (*preserved*). Penggunaan ekokardiografi 2D memungkinkan penilaian volume ventrikel kiri dan penyakit valvular. Perkembangan ekokardiografi 3D meningkatkan akurasi dan *reliability* dengan adanya pengukuran volume dan fungsi ruang disertai dengan evaluasi mekanis dan regurgitasi. Ekokardiografi 3D juga mengatasi limitasi asumsi geometrik dalam penentuan fraksi ejeksi^{4,5}

Speckle-tracking echocardiography (STE) diperkenalkan kemudian sebagai teknik pencitraan deformasi miokard. STE tergantung pada sifat akustik anisotropik dari miokardium, yang disebabkan oleh adanya pola miokardium dari interferensi konstruktif-destruktif yang terlihat dalam gambar sebagai *noise* granular titik - titik terang dan gelap disebut *noise speckle*. Bintik-bintik ini adalah penanda akustik yang stabil pada gambar USG jantung yang dapat diidentifikasi baik dalam gambar 2D dan 3D untuk menghasilkan kurva deformasi miokard dalam arah yang berbeda.⁷

Meskipun keuntungan besar yang ditawarkan STE lebih besar dibandingkan pencitraan Doppler, namun STE juga memiliki beberapa keterbatasan. 2D-STE tergantung pada kualitas gambar; memiliki akurasi rendah akibat *through plane motion*; kualitas identifikasi biasanya lebih rendah di bagian distal dibandingkan dengan bintik proksimal; dan *frame rate* yang terlalu tinggi atau terlalu rendah akan menghasilkan identifikasi gambar yang buruk. 3D-STE bebas dari *through plane motion* namun memiliki resolusi temporal yang lebih rendah, kerentanan yang lebih besar terhadap kualitas gambar *greyscale*, dan membutuhkan tenaga ahli yang terlatih.⁷



Gambar 1. *Speckle-tracking echocardiography* pada pasien dengan gagal jantung. Gambar A, contoh pada pasien gagal jantung dengan fungsi fraksi ejeksi yang tetap dengan penyebab hipertensi kronik. Gambar B, contoh pasien gagal jantung dengan nilai fraksi ejeksi yang menurun pada pasien kardiomiopati dilatatif⁸

Fungsi Sistolik Ventrikel Kiri

Ekokardiografi merupakan modalitas noninvasif yang sering digunakan untuk menilai fraksi ejeksi ventrikel kiri (*left ventricular ejection fraction/LVEF*). Fungsi sistolik ventrikel kiri merupakan faktor prognostik dari penyakit jantung dan berperan penting dalam menentukan terapi. Meskipun metode M-mode dan 2D dapat digunakan untuk estimasi volume ventrikel kiri (*left ventricle/LV*) dan fraksi ejeksi (*ejection fraction/EF*), tetapi metode *biplane Simpson* adalah metode yang paling direkomendasikan. Teknik M-mode dapat digunakan untuk menilai dimensi LV, pergerakan, ketebalan dinding ventrikel, dan fraksi ejeksi. Ekokardiografi 2D sering digunakan untuk penilaian visual dan fungsi sistolik LV, baik fungsi global maupun fungsi regional. Fraksi ejeksi adalah pengukuran, yang dinyatakan sebagai persentase, jumlah darah yang dipompa ventrikel kiri pada setiap kontraksi. Perhitungan EF secara visual banyak digunakan, dan estimasi visual bermakna secara klinis namun kurang akurat pada pasien dengan *poor echo window* serta terbatas untuk penilaian evaluasi secara serial.⁹

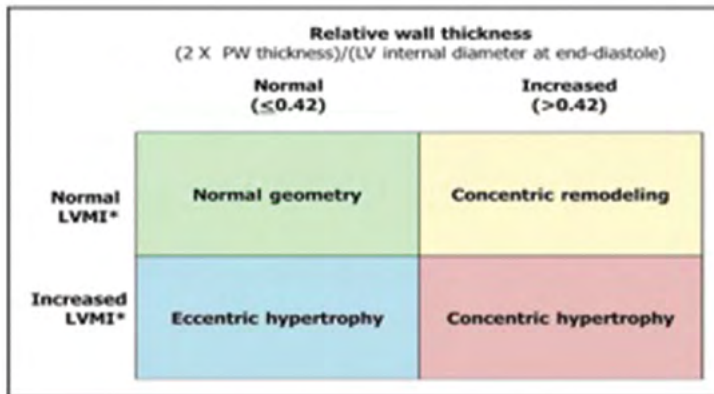
Penurunan LVEF merupakan tanda kegagalan remisi fungsi jantung dan disertai munculnya gejala klinis pada pasien. Nilai LVEF merupakan kriteria utama dalam penentuan terapi seperti pemberian terapi *implantable cardioverter defibrillator* (ICD) dan *cardiac resynchronization therapy* (CRT).^{8,11} LVEF $\leq 35\%$ merupakan nilai batas yang direkomendasikan untuk CRT pada pasien dengan kompleks QRS yang lebar. Faktor risiko seperti stroke, diabetes melitus, penyakit ginjal, yang disertai dengan *Left Ventricular Hypertrophy* (LVH) dapat memperberat klinis gagal jantung.

Massa dan Geometri Ventrikel Kiri

Pada pasien dengan *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF), miokardium ventrikel kirinya (*left ventricle/LV*) pada umumnya merespons dengan meningkatkan ketebalan radial otot, disertai dengan peningkatan deposit kolagen ekstraseluler. Hal ini menghasilkan peningkatan ketebalan dinding ventrikel kiri dan massa otot keseluruhan yang disebut sebagai hipertrofi ventrikel kiri konsentris (*concentric left ventricular hypertrophy/LVH*). Akan tetapi dalam beberapa kasus, massa LV absolut tidak meningkat secara signifikan melainkan terjadi peningkatan ketebalan dinding. Ini dikenal sebagai konsentris *remodelling*. Perbedaan antara kedua hal ini penting karena LVH konsentris dikaitkan dengan prognosis yang jauh lebih buruk dibandingkan dengan konsentris *remodelling*. Analisis gabungan dari studi epidemiologi skala besar dan studi klinis menunjukkan bahwa hampir 35% pasien dengan HFpEF memiliki LVH konsentris, sedangkan 30% pasien menunjukkan konsentris *remodelling*. Pada 7-9% pasien mungkin terdapat LVH eksentrik, yang

ditandai dengan peningkatan massa LV tanpa peningkatan ketebalan dinding LV yang proporsional. Geometri LV normal dijumpai pada 30% pasien yang tersisa.^{8,12,13}

Pada pasien dengan *heart failure with reduced ejection fraction* (HFrEF) dijumpai miosit jantung panjang tanpa peningkatan massa LV. Didapatkan adanya nekrosis miosit dan degradasi kolagen ekstraseluler karena peningkatan aktivitas matriks *metalloproteinase* dan enzim serupa lainnya. Akibatnya terjadi *remodelling* LV eksentrik dengan peningkatan ukuran rongga LV tanpa peningkatan massa dinding LV, atau bisa didapatkan penipisan dinding LV. Selain itu LV yang membesar cenderung memiliki bentuk sferis (lebih bulat), yang memungkinkan untuk mengakomodasi volume lebih besar untuk panjang miokardium yang sama. Namun, peningkatan sferisitas LV menjadi proses maladaptif karena meningkatkan tekanan dinding, menyebabkan *remodelling* LV lebih lanjut, serta dikaitkan dengan klinis yang buruk.¹³



Gambar 2. Pola hipertrofi dan *remodelling* ventrikel kiri
(LV, left ventricular; LVMI, left ventricular mass index; PW, posterior wall)⁸

Pengukuran estimasi massa LV pada ekokardiografi dilakukan dengan menggunakan metode luas wilayah. Dengan menggunakan metode 2D, massa LV normal adalah ≤ 88 g/m² pada wanita dan ≤ 102 g/m² pada pria. Ketebalan dinding relatif (*relative wall thickness*/RWT) dihitung sebagai $(2 \times \text{ketebalan dinding posterior}) / (\text{diameter internal LV pada akhir diastol})$. Nilai RWT $> 0,42$ menunjukkan adanya *remodelling* konsentris, sedangkan nilai $\leq 0,42$ menunjukkan *remodelling* eksentrik. Pada pasien dengan *remodelling* eksentrik, sferisitas LV dapat dinilai dengan mengukur indeks sferisitas, yang dihitung dengan membagi panjang LV dengan diameter LV pada bidang *apical 4-chamber*, di mana nilai $\leq 1,5$ dianggap sebagai nilai abnormal. Beberapa peneliti telah menggunakan rumus terbalik yaitu diameter LV dibagi dengan panjang LV, untuk menghitung indeks sferisitas. Dalam hal ini, nilai $\geq 0,7$ dianggap abnormal.⁸

Fungsi Diastolik Ventrikel Kiri

Pada pasien gagal jantung dapat ditemukan adanya perubahan fungsi diastolik vintrikel kiri (*left ventricle*/LV). Perubahan fungsi diastolik LV dipengaruhi oleh kekakuan dan relaksasi ventrikel saat kontraksi jantung. Pengosongan dari *left atrium* (LA) yang tidak efektif sehingga mengganggu pengisian LV dapat menyebabkan tekanan pulmonal meningkat dan berakibat pada terjadinya kongesti pulmonal. Relaksasi LV dan tekanan pengisian LV (*left-ventricular filling pressure*/LVFP) dapat diperiksa dengan ekokardiografi menggunakan pengukuran rasio kecepatan diastolik awal dan diastolik akhir pada *mitral inflow* (E/A), waktu deselerasi dari gelombang E, kecepatan diastolik awal anulus mitral (e'), dan rasio mitral E/e'.¹⁴

Guidelines dari *American Society of Echocardiography* merekomendasikan empat variabel dalam menilai fungsi diastolik LV, yaitu rasio E/A mitral, E/e', index volume LA (*indexed left atrial volume*/LAVi), dan kecepatan puncak regurgitasi trikuspid. Dengan kombinasi variabel tersebut, dapat ditentukan fungsi diastolik LV dan *left ventricular filling pressure* (LVFP). Pada pasien dengan gagal jantung, pola pengisian mitral restriktif merupakan prediktor independen terhadap kondisi klinis. Peningkatan E/e' juga merupakan prediktor pada gagal jantung, baik pada HFrEF atau HfpEF.¹⁹

Dilatasi dan Disfungsi Atrium Kiri

Dilatasi atrium kiri (*left atrium*/LA) sebagian besar dilaporkan pada pasien HFrEF dan 50-60% pada HFpEF. Adanya dilatasi LA

merupakan penanda prognostik buruk dan dikaitkan dengan terjadinya atrial fibrilasi, hospitalisasi, stroke dan kematian karena kejadian kardiovaskular. Ekokardiografi merupakan metode yang paling sering digunakan untuk mengukur volume LA dengan menggunakan biplane area-length formula. Disfungsi LA juga sering terjadi pada pasien gagal jantung, yakni berupa berkurangnya kontraktilitas LA sehingga menyebabkan gejala simptomatis pada pasien gagal jantung.^{8,15}

Hemodinamik

Penilaian hemodinamik penting dilakukan pada pasien gagal jantung. Evaluasi aliran transmitral memberikan gambaran tentang tekanan pengisian ventrikel kiri (*left ventricle/LV*). Namun yang terpenting adalah menentukan nilai *pulmonary artery systolic pressure* (PASP), yang dihitung dari kecepatan regurgitasi katup trikuspid dan perkiraan tekanan atrium kiri.⁵ Penghitungan nilai *cardiac output* tergantung dari *tracing* volume sistol dan diastol atau dengan metode Doppler dengan menghitung isi sekuncup dari aliran darah, diameter *outflow tract* dan denyut jantung.⁵

Hipertensi Pulmonal dan Disfungsi Ventrikel Kanan

Hipertensi pulmonal, dengan atau tanpa disertai dengan disfungsi ventrikel kanan (*right ventricle/RV*) sekunder merupakan hal yang umum terjadi pada pasien gagal jantung. Meskipun pengukuran *pulmonary artery systolic pressure* (PASP) dengan ekokardiografi memiliki keterbatasan, namun peningkatan PASP pada pasien gagal jantung merupakan penanda prognostik yang buruk. Adanya disfungsi sistolik RV juga merupakan penanda prognostik pada gagal jantung. Beberapa parameter ekokardiografi untuk mengukur fungsi sistolik RV yaitu M-mode dari *tricuspid annular plane systolic excursion*, perubahan area fraksional (2D), dan *free wall strain* RV.¹⁶

Dyssynchrony Ventrikel Kiri

Hampir sepertiga pasien dengan HFrEF memiliki *dyssynchrony* ventrikel. Adanya *dyssynchrony* ventrikel pada pasien gagal jantung merupakan penanda klinis yang buruk, yang ditandai dengan kompleks QRS yang lebar, di mana terapi dengan *Cardiac Resynchronisation Therapy* (CRT) dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas pada pasien. Beberapa parameter ekokardiografi telah dikembangkan untuk menilai *dyssynchrony* mekanik dan memperkirakan respons pasien terhadap CRT, namun hingga saat ini belum terdapat parameter yang dapat digunakan untuk melakukan evaluasi rutin pada pasien.¹⁷

Regurgitasi Mitral Fungsional

Remodelling ventrikel kiri pada pasien dengan fraksi ejeksi yang menurun sering dikaitkan dengan terjadinya regurgitasi mitral (*mitral regurgitation/MR*) fungsional. Ekokardiografi dapat digunakan untuk penilaian secara komprehensif, meliputi derajat keparahan MR, mekanisme MR, katup mitral dan geometri ventrikel kiri. Ekokardiografi 3D jauh lebih unggul dibandingkan dengan ekokardiografi 2D untuk penilaian fungsi katup mitral dan derajat keparahan MR. Adanya MR fungsional merupakan penanda prognostik yang buruk pada klinis pasien.¹⁸

PROGNOSIS PASIEN GAGAL JANTUNG

Prognosis gagal jantung dapat diperkirakan dari *remodelling* ventrikel kiri, fraksi ejeksi, disfungsi diastolik, tekanan pengisian ventrikel kiri, fungsi ventrikel kanan, dan regurgitasi mitral. Secara umum *strain* ventrikel kiri dapat digunakan sebagai penanda gagal jantung. Penilaian yang lebih kompleks terhadap gagal jantung dapat menggunakan hemodinamik, yaitu tekanan pengisian ventrikel kiri, hipertensi pulmonal, dan tekanan atrium kanan.⁵

KESIMPULAN

Pemeriksaan pencitraan jantung sangat diperlukan dalam penatalaksanaan gagal jantung. Ekokardiografi merupakan metode noninvasif yang aman digunakan dan dapat diaplikasikan dengan mudah oleh operator. Ekokardiografi merupakan modalitas yang paling banyak digunakan dan memberikan informasi tentang fraksi ejeksi, volume ventrikel kiri, fungsi diastolik, fungsi ventrikel kanan, hemodinamik, serta regurgitasi katup yang memiliki penanda prognostik dan terapi yang penting. Ekokardiografi memiliki peranan yang penting pada setiap tahap dari gagal jantung.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* 2016; 37: 2129–200.
2. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circulation Research* 2013; 113(6): 646–59.
3. Otto CM, 2007. *The Practice of Clinical Echocardiography*. 3rd ed. Saunders, London.
4. Feigenbaum H, 2005. *Echocardiography*, 6th edn. Lea & Febiger, Philadelphia.
5. Marwick TH. The Role of Echocardiography in Heart Failure. *J Nucl Med* 2015; 56(4): 31S-8S.
6. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in Heart Failure. *JACC* 2007; 50(5): 381-96.
7. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24: 277-313.
8. Omar AMS, Bansal M, Sengupta PP. Advances in Echocardiographic Imaging in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction. *Circulation Research* 2016; 119: 357–74.
9. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(1): 77–84.
10. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The cardiovascular continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med*. 2010; 15(6):461-8.
11. National Institute for Health and Care Excellence, 2014. *Implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronisation therapy for arrhythmias and heart failure*. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/ta314>.
12. Marwick TH. Methods used for the assessment of LV systolic function: common currency or tower of Babel? *Heart* 2013; 99: 1078–86.
13. Komajda M, Lam CSP. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *European Heart Journal* 2014; 35: 1022–32.
14. Chung CS, Shmuylovich L, Kovács SJ. What global diastolic function is, what it is not, and how to measure it. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309: H1392–406.
15. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2) :295-303.
16. Burke MA, Katz DH, Beussink L, et al. Prognostic Importance of Pathophysiologic Markers in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2014; 7(2): 288–99.
17. Park J, Negishi K, Grimm RA, et al. Echocardiographic Predictors of Reverse Remodeling After Cardiac Resynchronization Therapy and Subsequent Events. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2013; 6(6): 864-72.
18. Thavendiranathan P, Phelan D, Thomas JD, et al. Quantitative assessment of mitral regurgitation: validation of new methods. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1470–83.
19. Nagueh SF, Smieth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2016; 29: 277–314.