

VOLUME 5 | ISSUE 1

E-ISSN 2809-0039

P-ISSN 2809-2678

JURNAL KLINIK DAN RISET KESEHATAN (JK-RISK)



Editorial

Nur Samsu

*JOURNAL OF CLINICAL AND HEALTH RESEARCH
(JOUCHER)*

DAFTAR ISI

1. Heparin: Indikasi Klinis dan Strategi Pencegahan Risiko Perdarahan

(Nur Samsu)

2. Analisa Trombositosis, Leukositosis dan Kombinasi Trombositosis-Leukositosis terhadap Hasil RECIST 1.1, Progression Free Survival dan Stadium pada Pasien Karsinoma Paru Bukan Sel Kecil yang mendapatkan Kemoterapi

(Hendri Wiyono, Ungky Agus Setyawan, Suryanti Dwi Pratiwi)

3. Karakteristik Klinis, Keluhan Utama, dan Gambaran Pencitraan MRI pada Pasien Makroadenoma Pituitari di RSUD Dr. Saiful Anwar

(Anggadha Yuniarko Saputra, Indrastuti Normahayu)

4. Analisis Activated Clotting Time pada Intervensi Koroner Perkutan Elektif dengan Heparin Bolus dan Kontinu di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

(Aloysius Yuwono Suprpta, Sasmojo Widito, Setyasih Anjarwani)

5. Optimalisasi Hasil pada Ruptur Septal Ventrikel: Strategi Integratif dan Tantangan Modern

(Muhammad Azhar Rosyidi, Setyasih Anjarwati, Valerinna Yogibuana)

6. Pendekatan Terkini dan Masa Depan pada Penyakit Jantung Koroner Prematur

(Achmad Jauhar Firdaus, Budi Satrijo)

7. Tindakan Invasif sebagai Pilihan Tatalaksana pada Kasus Trombosis Vena Dalam

(Yuke Fawziah Kemala, Novi Kurnianingsih)

8. Sebuah Laporan Kasus Penurunan Fungsi Sistolik Ventrikel Kiri pada Pasien Hamil dengan Tetralogy of Fallot yang Telah Dikoreksi: Kardiomiopati Peripartum atau yang Lainnya?

(Yosafat Gultom, Heny Martini)

9. Kewaspadaan terhadap Kejadian Stroke pada Pasien Pasca Bedah Pintas Arteri Koroner

(Zaki Saidi, Sasmojo Widito)

Heparin: Indikasi Klinis dan Strategi Pencegahan Risiko Perdarahan ***Heparin: Clinical Indications and Strategies for Bleeding Risk Prevention***

Nur Samsu

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

Penulis Koresponding:

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

Email: samsu_nrs@yahoo.com

Heparin adalah obat antikoagulan dan antitrombotik yang paling awal dan paling banyak digunakan dalam berbagai indikasi klinis. Sejak ditemukan pada tahun 1916, heparin belum tergantikan oleh obat lain hingga saat ini.⁽¹⁾ Pada tahun 1980-an, pengembangan low-molecular-weight heparin (LMWH) memperluas dan meningkatkan penggunaan heparin, dan dalam banyak indikasi LMWH telah menggantikan senyawa induknya.⁽¹⁾ Selain efek antikoagulan dan antitrombotik, heparin juga memiliki aktivitas antitumor, antiinflamasi, antivirus, dan aktivitas farmakologis lainnya.⁽²⁻⁴⁾ Heparin banyak digunakan secara klinis pada penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular, penyakit paru-paru, penyakit ginjal, kanker, dan sebagainya.⁽¹⁾

Karena mempunyai waktu paruh yang pendek dan klirensnya tidak bergantung pada fungsi ginjal, heparin juga dapat tetap digunakan untuk situasi klinis tertentu, termasuk insufisiensi ginjal berat, pencegahan oklusi pada kateter vena sentral, prosedur jantung, bridging perioperatif, dan pengobatan tromboemboli vena pada pasien dengan risiko perdarahan tinggi.⁽⁶⁻⁸⁾ Meskipun demikian, kesalahan pengobatan akibat heparin, seperti pendarahan, trombositopenia, peningkatan transaminase, reaksi alergi, dan lain-lain, merupakan salah

satu efek samping layanan kesehatan yang paling sering ditemukan.^(1, 9,10)

Strategi Standarisasi Penggunaan Heparin

Heparin merupakan penyebab utama kesalahan pengobatan berbahaya yang sebenarnya dapat dicegah. Jika digunakan secara tidak tepat, heparin memiliki risiko bahaya yang tinggi secara signifikan. Perdarahan yang disebabkan oleh heparin yang berlebihan dapat menyebabkan morbiditas serius, yang mengakibatkan kecacatan atau bahkan kematian terutama pada pasien dengan kondisi komorbiditas atau pasien yang menjalani prosedur bedah atau invasif. Risiko penggunaan heparin juga meningkatkan lama rawat inap dan biaya medis.⁽¹¹⁾ Meskipun demikian, seringkali terdapat kekurangan praktik terstandar untuk memitigasi risiko ini secara efektif.⁽⁵⁾

Sejumlah faktor berkontribusi terhadap kerentanan penggunaan heparin terhadap kesalahan, meliputi variabilitas dalam protokol dosis dan pemantauan, perbedaan metode pemberian dan konsentrasi vial serta kesenjangan pengetahuan penggunaan heparin.⁽⁵⁾ Oleh karena itu, rumah sakit perlu menerapkan strategi intervensi dengan standarisasi penggunaan heparin berdasar

pertimbangan praktis untuk mencegah kesalahan penggunaannya, yaitu:

1. Standarisasi konsentrasi vial heparin. Misalnya rumah sakit hanya menyediakan vial heparin 1000 unit/mL untuk digunakan disemua area perawatan pasien.
2. Standarisasi protokol heparin termasuk protokol infus heparin dan titrasi heparin. Misalnya standarisasi protokol infus heparin menjadi dua target dosis: (a) dosis terapeutik (target aPTT: 55–80 detik) dan (b) dosis rendah (target aPTT: 45–60 detik). Semua dokter, perawat, dan apoteker yang terlibat dalam penggunaan heparin harus menggunakan pedoman standar ini untuk semua area perawatan. Untuk mengurangi kesalahan laju infus akibat kesalahan perhitungan, dapat dikembangkan kalkulator heparin yang secara otomatis menghitung dosis heparin berdasarkan target aPTT.
3. Modul pembelajaran elektronik (e-learning) heparin sebagai sarana edukasi dokter dan perawat tentang pentingnya kepatuhan terhadap protokol heparin. Modul pembelajaran elektronik tersebut terdiri dari serangkaian topik terkait antikoagulasi, meliputi: mekanisme kerja antikoagulan, memahami prinsip-prinsip infus heparin intravena, protokol heparin yang diterapkan di rumah sakit dan prosedur reversal heparin.⁽⁵⁾

Pada akhirnya dalam mencapai keselamatan pasien dan nol bahaya yang dapat dicegah, kerja sama tim adalah hal yang sangat penting. Begitu juga keterlibatan dan dukungan dari para pemangku kepentingan, serta dukungan dari manajemen. Melibatkan para ahli yang relevan juga membantu dalam mengatasi isu-isu spesifik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Qiu M, Huang S, Luo C, et al. Pharmacological and clinical application of heparin progress: an essential drug for modern medicine. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111561.
2. Paschoa AF. Heparin: 100 years of pleiotropic effects. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(4):636–43.
3. Alyahya R, Sudha T, Racz M, Stain SC, Mousa SA. Anti-metastasis efficacy and safety of non-anticoagulant heparin derivative versus low molecular weight heparin in surgical pancreatic cancer models. *Int J Oncol*. 2015;46(3):1225–31.
4. Mulloy B, Hogwood J, Gray E, Lever R, Page CP. Pharmacology of heparin and related drugs. *Pharmacol Rev*. 2016;68(1):76–141.
5. Lui PL, Tan SC, Goh PW, et al. Improving the safety of heparin usage by standardisation of practice. *BMJ Open Qual*. 2025;14(2):e002952. doi:10.1136/bmjopen-2024-002952.
6. Robson JP Jr. A review of hemodialysis vascular access devices: improving client outcomes through evidence-based practice. *J Infus Nurs*. 2013;36:404–10.
7. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, et al. Guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103:2994–3018.
8. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160:e545–608.
9. Bates DW, Cullen DJ, Laird N. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. *JAMA*. 1995;274:29–34. doi:10.1001/jama.1995.03530010043033.
10. Davies EC, Green CF, Taylor S, et al. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*. 2009;4:e4439.
11. Piazza G, Nguyen TN, Cios D, et al. Anticoagulation-associated adverse drug events. *Am J Med*. 2011;124:1136–42.

Artikel Penelitian

Analisa Trombositosis, Leukositosis dan Kombinasi Trombositosis-Leukositosis terhadap Hasil RECIST 1.1, Progression Free Survival dan Stadium pada Pasien Karsinoma Paru Bukan Sel Kecil yang mendapatkan Kemoterapi
The Analysis of Thrombocytosis, Leukocytosis, Combination of Thrombocytosis and Leukocytosis to The Result of RECIST 1.1, Progression Free Survival, Stadium of Non Small Cell Lung Cancer Patients who Received Chemotherapy

Hendri Wiyono¹, Ungky Agus Setyawan², Suryanti Dwi Pratiwi²

¹ RSUD Kanjuruhan

² Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Diterima 7 September 2024; direvisi 20 Januari 2025; publikasi 31 Oktober 2025

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Ungky Agus Setyawan, Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya - RSUD Dr Saiful Anwar Malang, Jalan Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur - Indonesia

Email:

dr_ungky_paru@ub.ac.id

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker paru merupakan penyakit keganasan terbanyak yang menyebabkan mortalitas dan morbiditas tertinggi. Salah satu pilihan terapi kanker paru stadium lanjut dengan kemoterapi dan dievaluasi menggunakan *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) 1.1. Kondisi trombositosis dan atau leukositosis pada kanker paru, secara teoritis menunjukkan kondisi penyakit yang berat. Tujuan dari penelitian ini untuk menganalisis apakah trombositosis dan atau leukositosis dapat menjadi faktor prognostik dibandingkan dengan RECIST, *Progression Free Survival* (PFS) dan stadium kanker paru.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain cross-sectional analitik retrospektif. Data diambil dari rekam medis pasien kanker paru yang mendapatkan kemoterapi RS Saiful Anwar tahun 2018-2021, diolah dengan uji *Chi square*, *Mann-Whitney*, dan *Fisher Exact*.

Hasil: Hasil *Chi square* trombositosis dan leukositosis terhadap hasil RECIST pertama adalah $\chi^2(1) = 59,659$; $p = 0,000$ dan $\chi^2(1) = 5,707$; $p = 0,017$. Median PFS 5,66 bulan dengan hasil $\chi^2(1) = 51,776$; $p = 0,000$; $\chi^2(1) = 4,259$; $p = 0,039$. Kondisi progresivitas dengan hasil $\chi^2(1) = 15,171$; $p = 0,000$; $\chi^2(1) = 2,226$; $p = 0,329$. Sedangkan stadium kanker berdasarkan uji *Mann-Whitney* 1145,00; $Z = -1,026$; $p = 0,305$ dan 1040,500; $Z = -1,393$; $p = 0,164$.

Kesimpulan: Terdapat signifikansi secara statistik antara trombositosis atau leukositosis terhadap hasil RECIST 1.1 pertama, median PFS 5,66 bulan, tetapi tidak ada pengaruhnya terhadap stadium kanker paru. Trombositosis dan atau leukositosis dapat menjadi faktor prognosis akibat kemoterapi.

Kata Kunci: KPKBSK, Trombositosis, Leukositosis, RECIST, PFS.

ABSTRACT

Background: Lung cancer is the most common malignancies that lead to highest mortality and morbidity. Advanced lung cancer is treated with chemotherapy and the evaluation is using RECIST. Thrombocytosis and or leukocytosis in lung cancer, theoretically stand with bad condition. The aim of this study is to analyse whether thrombocytosis and or leukocytosis can be a prognostic factor compare to the result of RECIST, Progression Free Survival and the stadium of lung cancer.

Method: This study uses retrospective analytic cross-sectional design. Data were taken from medical record at Saiful Anwar Hospital, 2018-2021, processed with *Chi square*, *Mann-Whitney*, and *Fisher Exact* test.

Result: The result of *Chi square* Thrombocytosis and Leukocytosis to the first result of RECIST are $\chi^2(1) = 59,659$; $p = 0,000$ and $\chi^2(1) = 5,707$; $p = 0,017$. To the median PFS 5,66 months the test are $\chi^2(1) = 51,776$; $p = 0,000$; $\chi^2(1) = 4,259$; $p = 0,039$. To the state of progression, the test are $\chi^2(1) = 15,171$; $p = 0,000$; $\chi^2(1) = 2,226$; $p = 0,329$. To stadium, *Mann-Whitney* test are: 1145,00; $Z = -1,026$; $p = 0,305$ and 1040,500; $Z = -1,393$; $p = 0,164$.

Conclusion: *There is statistically significance between thrombocytosis or leukocytosis to the first result of RECIST, median PFS 5,66 months. No significance to the stadium of lung cancer. Thrombocytosis and or leukocytosis can be a prognostic factor for result of chemotherapy.*

Keywords: *NSCLC, Thrombocytosis, Leucositis, RECIST, PFS.*

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan keganasan pada epitel saluran napas dan merupakan salah satu kanker yang sering ditemukan yang banyak menyebabkan kematian. Berdasarkan data profil kanker menurut WHO pada tahun 2020, kanker paru di Indonesia menduduki urutan ketiga kasus baru dari seluruh kanker yaitu 8,8%, sedangkan untuk kasus kematian akibat kanker menduduki peringkat pertama sekitar 13,2%.⁽¹⁾ Seperti halnya kanker lain, penyebab pasti kanker paru belum diketahui dengan jelas. Namun, faktor risiko terjadinya kanker paru saat ini sudah diketahui dan harus menjadi perhatian pada saat menegakkan diagnosa kanker paru, dan merokok merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker paru. Faktor genetik dan faktor lingkungan juga dapat berkontribusi terhadap terjadinya dan perkembangan kanker paru.⁽²⁾

Menurut klasifikasi WHO, kanker paru dibagi menjadi dua golongan besar yaitu, Karsinoma Paru Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dan Karsinoma Paru Sel Kecil (KPKSK).⁽³⁾ KPKBSK menyumbang sekitar 85% dari keseluruhan kanker paru, sedangkan untuk KPKSK hanya menyumbang 15%.⁽⁴⁾ Di antara pasien dengan KPKBSK, lebih dari 65% stadium lanjut. Sayangnya, kurang dari 15% pasien dengan kanker paru dapat bertahan lebih dari lima tahun.⁽⁴⁾

Kemoterapi merupakan salah satu modalitas terapi kanker paru yang banyak digunakan saat ini.⁽⁴⁻⁶⁾ Kemoterapi kanker paru menggunakan kombinasi obat berbasis platinum. Pemberian kemoterapi perlu dilakukan evaluasi, baik efek samping yang ditimbulkan dan evaluasi keberhasilan kemoterapi secara obyektif.⁽³⁾ *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1* (RECIST 1.1) ditujukan untuk menilai respons

keberhasilan terapi sistemik, termasuk respon keberhasilan kemoterapi. RECIST dilakukan setelah pemberian kemoterapi dua siklus dengan pemeriksaan fisik dan foto toraks.^(7,8) RECIST dilakukan pada siklus ketiga dengan pemeriksaan fisik dan CT-scan toraks dengan kontras.^(9,10)

Selama perjalanan penyakit kanker paru, dapat terjadi sindrom paraneoplastik.^(11,12) Salah satu manifestasi sindrom paraneoplastik yang sering terjadi yaitu peningkatan nilai leukosit (leukositosis) dan peningkatan nilai trombosit (trombositosis).⁽¹²⁾ Leukositosis terjadi umumnya pada kanker paru stadium lanjut.⁽¹²⁾ Trombositosis berperan penting dalam kejadian sindrom hiperkoagulasi pada kanker paru. Leukositosis dan trombositosis sebelum kemoterapi dapat digunakan sebagai prediktor keberhasilan kemoterapi.^(11,13-15)

Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengetahui lebih jauh, apakah leukositosis dan atau trombositosis sebelum kemoterapi dapat digunakan sebagai prediktor keberhasilan kemoterapi kanker paru yang dinyatakan dalam RECIST 1.1 dan juga ingin mengetahui lebih dalam, apakah leukositosis dan atau trombositosis berhubungan dengan keberhasilan kemoterapi yang dinyatakan dalam RECIST 1.1 dan dipengaruhi oleh stadium kanker paru. Penelitian ini juga ingin menganalisa hubungan leukositosis dan atau trombositosis dengan *Progression Free Survival* (PFS).

METODE

Penelitian ini berupa penelitian analitik *cross-sectional restrospektif*. Data yang diambil merupakan data rekam medis pasien kanker paru KPKBSK *wild type* yang mendapatkan kemoterapi *platinum base* pada Januari 2018-Desember 2021 di RSUD

Dr. Saiful Anwar Malang. Memenuhi kriteria inklusi seperti tidak demam dalam 7 hari sebelum kemoterapi diberikan, tidak mendapatkan steroid sistemik dalam 14 hari sebelum kemoterapi diberikan. Data kanker paru yang diambil meliputi data klinis, histologis, demografis, dan terapi kanker paru yang digunakan. Data kemudian dikumpulkan melalui *google form* dan dianalisis dengan SPSS. Penelitian ini telah lulus etik oleh Komisi Etik RSUD dr. Saiful Anwar (No. Etik 400/084/K.3/102.7/2022).

Definisi operasional dikatakan leukositosis bila sel darah putih dengan jumlah $> 11.000/\text{mm}^3$ dan trombositosis bila sel trombosit dengan jumlah $> 450000/\text{mm}^3$. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumor* adalah sekelompok kuesioner untuk menilai evaluasi hasil terapi sistemik pada solid tumor dalam hal ini kanker paru. RECIST yang dilakukan sesudah dilakukan kemoterapi minimal tiga siklus. *Progression Free Survival* (PFS) adalah seberapa banyak waktu yang didapatkan dari seseorang mulai mendapatkan kemoterapi sampai terjadi tumor progresif atau ada event kematian selama pengobatan kemoterap.

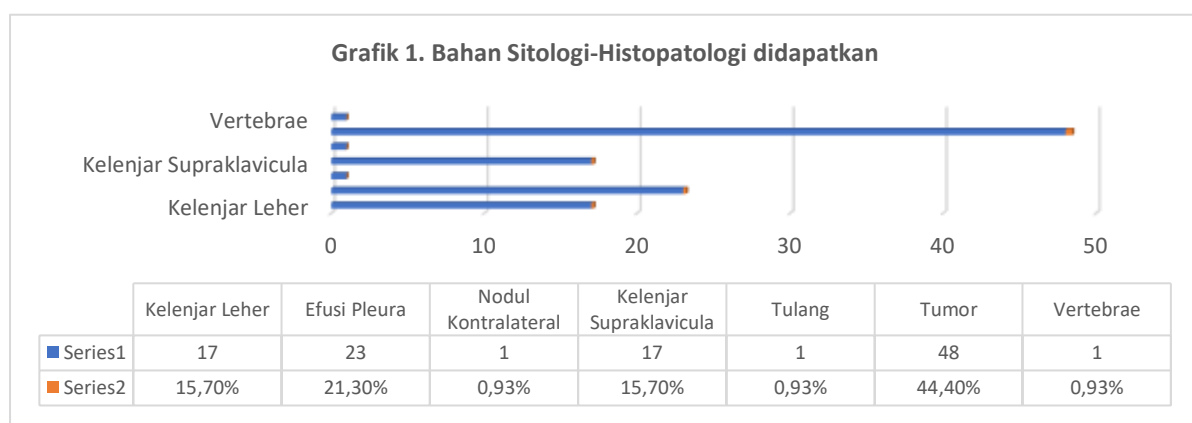
HASIL

Terdapat **108** pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR *Wild Type* yang memenuhi kriteria

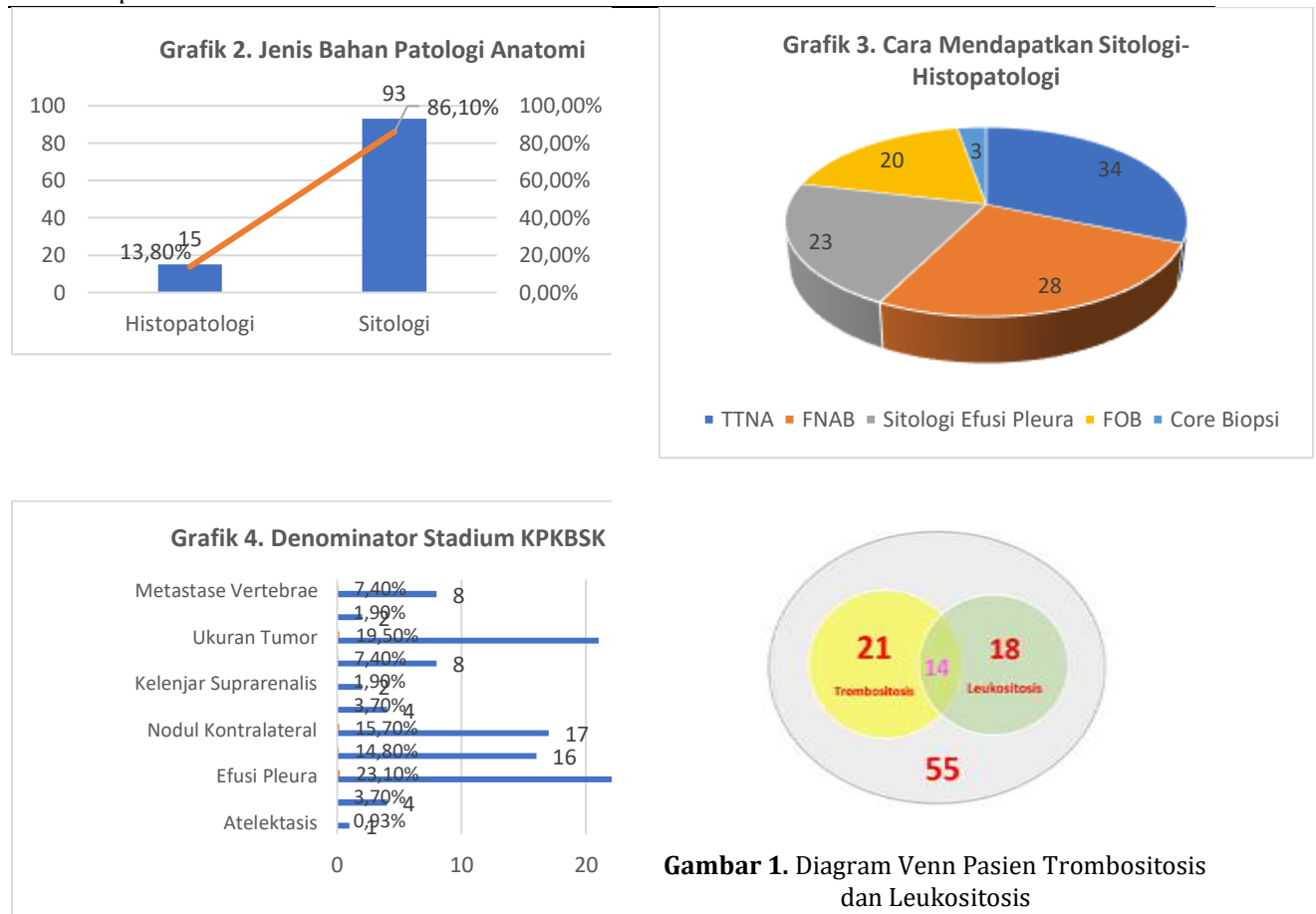
inklusi. Karakteristik pasien dapat dilihat pada tabel dan grafik berikut ini berikut.

Tabel 1. Data Deskripsi Pasien Kanker Paru

Parameter	N (%)
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	77 (71,3)
• Perempuan	31 (28,7)
Umur	
• 20-40 tahun	6 (5,6)
• 41-60 tahun	72 (66,7)
• 61-80 tahun	30 (27,8)
Hasil Patologi Anatomi	
• Adeno Carcinoma	97 (5,6)
• Squamos Cell Carcinoma	10 (66,7)
• Large Cell Carcinoma	1 (27,8)
Stadium	
• III A	5 (4,8)
• III B	10 (9,3)
• III C	1 (0,9)
• IV A	70 (64,9)
• IV B	22 (20,4)
Cara mendapatkan bahan Patologi Anatomi	
• Biopsi/Histopatologi	15 (13,8)
• Sitologi	93 (86,1)
Regimen Chemotherapy	
• Carboplatin-Gemcitabin	24 (22,2)
• Cisplatin-Gemcitabin	1 (0,9)
• Carboplatin-Paklitaksel	36 (33,3)
• Carboplatin-Pemetreksed	44 (40,7)
• Carboplatin-Vinorelbin	1 (0,9)
• Cisplatin-Vinorelbin	1 (0,9)



Analisa Trombositosis, Leukositosis dan Kombinasi Trombositosis-Leukositosis terhadap Hasil RECIST 1.1, Progression Free Survival dan Stadium pada Pasien Karsinoma Paru Bukan Sel Kecil yang mendapatkan Kemoterapi



Tabel 2. Data Deskriptif Median KPKBSK

	Median	(Min – Max)
Umur	54,981 tahun	(30-79) tahun
Leukosit	10385,75/mm ³	(4308 – 33400) /mm ³
Trombosit	386014.78/mm ³	(156000 – 789000) /mm ³
PFS	5,66 bulan	(0,5 – 13,75) bulan

Pada penelitian ini dilakukan uji statistik , dan didapatkan hasil disarikan dalam table berikut ini:

Tabel 3. Tabel Uji Statistik

No	Variabel Bebas	Variabel Terikat	Uji Statistik	p
1.	- Trombositosis - Tidak Trombositosis	- Hasil RECIST Pertama Progresif - Hasil RECIST Pertama Tidak Progresif	Chi square, hasil: $\chi^2 (1) = 59,659 ; 0,0000$	0.000
2.	- Trombositosis - Tidak Trombositosis	- Median PFS <5,66 bulan - Median PFS >5,66 bulan	Chi square, hasil: $\chi^2 (1) = 51,776 ; 0,000$	0.000
3.	- Trombositosis - Tidak Trombositosis	Keterangan Progresivitas: - Kasus Kematian - Lesi Baru - Ukuran bertambah	Chi Square for Trend, hasil: $\chi^2 (2) = 15,171 ; 0,001$	0.000
4.	- Leukositosis - Tidak Leukositosis	- Hasil RECIST pertama Progresif - Hasil RECIST pertama tidak progresif	Chi square, hasil: $\chi^2 (1) = 5,707 ; 0,017$	0,017
5.	- Leukositosis - Tidak Leukositosis	- Median PFS <5,66 bulan - Median PFS >5,66 bulan	Chi square, hasil: $\chi^2 (1) = 4,259 ; 0,039$	0,039

No	Variabel Bebas	Variabel Terikat	Uji Statistik	p
6	- Leukositosis - Tidak Leukositosis	Keterangan Progresivitas: - Kasus Kematian - Lesi Baru - Ukuran bertambah	<i>Chi Square for Trend</i> , hasil: $\chi^2 (2) = 2,226 ; 0,329$	0,329
7	- Trombositosis dan Leukositosis - Bukan (Trombositosis dan Leukositosis)	- Hasil RECIST Pertama Progresif - Hasil RECIST Pertama Tidak Progresif	<i>Chi Square</i> tidak memenuhi syarat, $\chi^2 (1) = 17,477 ; 0,000'$ Digunakan Uji statistik alternatif dengan Fisher Exact Test , didapatkan $p = 0,000$	0,000
8.	- Trombositosis dan Leukositosis - Bukan (Trombositosis dan Leukositosis)	- Median PFS <5,66 bulan - Median PFS >5,66 bulan	<i>Chi Square</i> , hasil: $\chi^2 (1) = 13,441 ; 0,000$	0,000
9	- Trombositosis dan Leukositosis - Bukan (Trombositosis dan Leukositosis)	- Median PFS <4,62 bulan - Median PFS >4,62 bulan	<i>Chi Square</i> , hasil: $\chi^2 (1) = 18,886 ; 0,000$	0,000
10.	- Trombositosis dan Leukositosis - Bukan (Trombositosis dan Leukositosis)	Keterangan Progresivitas: - Kasus Kematian - Lesi Baru - Ukuran bertambah	<i>Chi Square for Trend</i> , tidak memenuhi syarat, hasil: $\chi^2 (2) = 5,286 ; 0,71$ Dilakukan Uji Statistik Alternatif dengan Mann-Whitney Tes : 434.00; Z:-2,271; p:0,023	0,023
11.	- Trombositosis - Tidak Trombositosis	Stadium: - III A - III B - III C - IV A - IV B	<i>Chi Square for Trend</i> , tidak memenuhi syarat, hasil: $\chi^2 (4) = 1,804 ; 0,772$ Dilakukan Uji Statistik Alternatif dengan Mann-Whitney Tes : 1145,00 ; Z:-1,026 ; p = 0,305	0,305
12	- Leukositosis - Tidak Leukositosis	Stadium: - III A - III B - III C - IV A - IV B	<i>Chi Square for Trend</i> , tidak memenuhi syarat, hasil: $\chi^2 (4) = 3,889 ; 0,450$ Dilakukan Uji Statistik Alternatif dengan Mann-Whitney Tes : 1040,500 ; Z:-1,393 ; p = 0,164	0,164
13	- Trombositosis dan Leukositosis - Bukan (Trombositosis dan Leukositosis)	Stadium: - III A - III B - III C - IV A - IV B	<i>Chi Square for Trend</i> , tidak memenuhi syarat, hasil: $\chi^2 (4) = 1,975 ; 0,740$ Dilakukan Uji Statistik Alternatif dengan Mann-Whitney Tes : 610,500; Z:--513 ; p = 0,608	0,608

*. Keterangan: Dengan $p < 0,05$: signifkans

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan metode *analitik cross-sectional retrospective* yang dilakukan di RSUD dr.Saiful Anwar Malang, pada bulan Agustus-Oktober 2022 dengan memilah data pasien KPKBSK, *Wild-type* tahun 2018-2021. Sampel diambil dengan kriteria inklusi dengan teknik pengambilan *total sampling*. Didapatkan 108 pasien yang memenuhi kriteria inklusi.

Rerata usia pasien adalah 54,981 tahun (KI 95%; 30-79). Pada penelitian secara nasional menunjukkan rerata usia pasien KPKBSK adalah 58 tahun. Sementara menurut *Gobocan (2020)*, rerata pasien KPKBSK 68 tahun.(16) Temuan rerata usia pasien, pada penelitian ini mendukung bahwa panduan proses *screening* pasien kanker paru di Indonesia harus dilakukan 10 tahun lebih muda dibandingkan dengan

panduan screening pasien Kanker Paru secara Internasional- WHO.

Jenis kelamin pasien pada penelitian ini juga menunjukkan 77 pasien laki-laki (71,3%) dan 31 pasien perempuan (28,7%). Sesuai dengan data Globocan 2020, jumlah pasien laki-laki masih lebih banyak terdiagnosa KPKBSK.⁽¹⁶⁾

Penegakan diagnosa jenis kanker paru pada penelitian ini, didapatkan dengan melakukan tindakan pengambilan contoh jaringan kanker. Terdapat 15 pasien ditegakkan dengan sediaan histopatologis (13,8%) dan 93 pasien (86,1%) dengan sediaan sitologi. Ini juga sesuai dengan kenyataan di lapangan, bahwa penegakan diagnosa kanker paru lebih banyak dengan sediaan sitologi.⁽¹⁷⁾

Tempat atau bahan pengambilan contoh jaringan kanker terbanyak dilakukan pada tumor paru itu sendiri (*primary site*) pada 48 pasien (44,4%), kelenjar leher 17 pasien (15,7%), sitologi efusi pleura 23 pasien (23,3%), kelenjar supraklavikula 17 pasien (15,7%). Metode yang dilakukan untuk mendapatkan contoh jaringan adalah dengan *Transthorakal Needle Aspirasi* pada 34 pasien (31,5%), *Aspirasi jarum halus/ Fine Needle Aspiration Biospy* (FNAB) 28 pasien (25,9%), Sitologi efusi pleura 23 pasien (21,3%), *Fiberoptik Broncoscopy* (biopsi, washing, sitologi) pada 20 pasien (18,5%), dan core biopsi pada 3 pasien (2,8%). Tentu, metode yang digunakan disesuaikan dengan kemudahan untuk mendapatkan akses jaringan, akses ketersediaan alat dan keahlian.

Diagnosa jenis KPKBSK meliputi *Adenocarcinoma* pada 97 pasien (89,8%), *Squamous cell carcinoma* 10 pasien (9,3%) dan 1 pasien *Large cell carcinoma* (0,9%). Satu pasien *Large cell carcinoma* tersebut, jika ditelusuri lebih teliti juga sudah menggunakan kriteria ekresi menggunakan pemeriksaan imunohistokimia, dimana pada pasien ini didapatkan pemeriksaan *synaptophysin* negatif, *chromogranin* negatif dan *p40* negatif dengan gambaran sitologi sesuai *Large cell carcinoma*. Sesuai dengan referensi, didapatkan jenis adenocarcinoma lebih banyak dibandingkan *squamous cell carcinoma*.⁽¹⁷⁾

Stadium KPKBSK pada penelitian ini, terbanyak pada stadium IV-A (70 pasien,

64,9%), berikut IV-B (22 pasien, 20,4%), III-C (1 pasien, 0,9%), III-B (10 pasien, 9,3%), dan III-A (5 pasien, 4,8%). Penelitian kali ini juga menunjukkan kesesuaian dengan data GLOBOCAN, bahwa sebagian besar pasien terdiagnosa kanker paru sudah pada stadium lanjut.⁽¹⁶⁾

Denominator stadium kanker paru pada penelitian ini adalah efusi pleura (25 pasien; 23,1%), metastase hepar (16 pasien; 14,8%), ukuran kanker (21 pasien; 19,5%), penyebaran pada sisi kontralateral (17 pasien; 15,7%), penyebaran ke tulang belakang (8 pasien, 7,4%), penyebaran tulang *costae* (8 pasien, 7,4%), perbesaran kelenjar leher (4 pasien, 3,7%), perbesaran kelenjar *supraclavicular* (4 pasien, 3,7%), sindrom vena kava superior (2 pasien, 1,9%), penyebaran ke kelenjar *suprarenalis* 2 pasien (1,9%) dan *atelektasis* (1 pasien, 0,93%). Pola denominator stadium seperti tergambar dapat dipahami, karena dengan tampilan denominator seperti efusi pleura memberikan gejala sesak, metastase liver memberikan gejala nyeri atau sensasi tidak nyaman pada area *hypokondrium* kanan, ukuran tumor yang besar memberikan gejala batuk dan sesak, perbesaran kelenjar leher dan *supraclavicular* bisa merubah tampilan yang bisa memicu pasien untuk mengakses fasilitas kesehatan.

Terapi pada penelitian ini menggunakan kemoterapi. Pada stadium III-A, terdapat 5 pasien (4,8%) dengan keterlibatan N2 atau kelenjar limfe mediastinum, sehingga juga dilakukan kemoterapi. Regimen kemoterapi terbanyak yang digunakan adalah Carboplatin-Pemetreksed 44 pasien (40,7%), Carboplatin-Paklitaxel 36 pasien (33,3%), Carboplatin-Gemcitabin 24 pasien (22,2%), Cisplatin-Gemcitabin 1 pasien (0,9%), Carboplatin-Vinorelbin 1 pasien (0,9%), Cisplatin-Vinorelbin 1 pasien (0,9%). Pola pemberian regimen kemoterapi disesuaikan dengan jenis sel KPKBSK terbanyak yaitu adenokarsinoma dimana untuk jenis skuamous sel carcinoma tidak dapat diberikan regimen pemetreksed dan pemberian regimen kemoterapi memperhatikan resiko sosial kemoterapi serta keterlibatan sistem penjaminan kesehatan sosial yang berlaku.

Sebelum kemoterapi diberikan, dilakukan pemeriksaan darah untuk

persyaratan dilakukan kemoterapi. Data trombosit didapatkan dari nilai trombosit pemeriksaan laboratorium darah lengkap sesaat sebelum pertama kali dilakukan kemoterapi, Median trombosit adalah $380014,78/\text{mm}^3$ ($156000-789000/\text{mm}^3$). Data trombosit digolongkan trombositosis jika nilai trombosit $>450000/\text{mm}^3$. Data leukosit darah didapatkan dari nilai leukosit absolut pemeriksaan laboratorium darah lengkap sesaat sebelum kemoterapi pertama kali dilakukan. Median leukosit didapatkan $10385,75/\text{mm}^3$ ($4308 - 33400/\text{mm}^3$). Data leukosit digolongkan leukositosis jika nilai leukosit $>11000/\text{mm}^3$.

Sesudah kemoterapi dilakukan evaluasi dengan menggunakan RECIST. RECIST pertama dilakukan sesudah tiga siklus pemberian kemoterapi. RECIST pertama dapat memberikan hasil progresif atau nonprogresif (partial respon, stable disease) dan kasus kematian sesudah kemoterapi.

Progression Free survival pada penelitian ini ditentukan sebagai waktu acak dari dimulainya kemoterapi sampai terjadinya objektif progresif atau kematian karena sebab apapun mana yang terjadi terlebih dulu. Penelitian ini menggunakan PFS, daripada *Time To Progression* (TTP), karena dalam perhitungan PFS menyertakan kasus kematian sesudah kemoterapi karena sebab apapun dan ini lebih mencerminkan *Overall Survival* (OS) sebagai *golden endpoint* berbagai penelitian onkologi. Namun, dibandingkan dengan OS, PFS lebih dipilih karena memiliki rentang waktu yang lebih pendek dalam penggunaannya.

Progression Free Survival meliputi lamanya waktu selama dan setelah pengobatan (kemoterapi) penyakit, bahwa pasien masih hidup dengan penyakitnya, tetapi tidak dalam keadaan progresif. Redaksionalnya adalah pasien tetap hidup, penyakitnya tidak progresif dan sesudah pengobatan (kemoterapi).

Kasus kematian sesudah kemoterapi adalah hal yang jelas, meski beberapa pendapat memperlakukan penyebab kematian, apakah karena kanker, pengobatan kemoterapi atau sebab lain. Referensi banyak menyatakan, tanpa memandang penyebab kematian, asalkan terdiagnosa kanker dan sesudah mendapatkan

kemoterapi dapat dimasukkan ke dalam perhitungan menentukan waktu PFS.⁽¹⁸⁾

Progresivitas merupakan perdebatan yang panjang tentang apakah progresivitas itu sendiri, kapan dinyatakan progresif. Dancey dkk (2009) mengidentifikasi ada empat kriteria progresif, yaitu; (1) lesi baru pada pembacaan CT-toraks, (2) penambahan ukuran lesi pada pembacaan CT-toraks, (3) penambahan jumlah lesi target, dan (4) perburukan gejala nonradiologis. Jadi, menurut Dancey dkk, ada tiga kriteria radiologis dan satu kriteria nonradiologis dengan menggunakan gejala.⁽¹⁹⁾

Pada penelitian ini, tidak dipakai gejala sebagai kriteria progresif karena subjektivitas yang besar dan rekam data sekunder tidak mencerminkan keadaan yang sebenarnya dalam monitoring gejala pasien. Cleeland, dkk (2013), menggunakan gejala dan menggunakan kriteria nonradiologis sebagai *endpoint* penelitian untuk menentukan progresivitas. Cleeland, dkk (2013), membakukan gejala dengan *Assesing the Symptoms of Cancer Using Pasien Reported Outcome* (ASCPRO), dan hasilnya masih dibutuhkan penelitian lanjutan dengan kombinasi radiologis untuk hasil yang lebih baik. Untuk itu, pada penelitian kali ini, digunakan kriteria progresif berdasarkan radiologis dengan RECIST 1.1 dan kasus kematian sesudah kemoterapi sebagai dasar menentukan progresivitas penyakit.⁽²⁰⁾

Pada penelitian ini, didapatkan kriteria progresif sebagai berikut: lesi baru pada 25 pasien (23,14%), ukuran lesi target bertambah $>20\%$ sesuai kriteria RECIST pada 59 pasien (54,63%) dan kasus kematian sesudah mendapatkan kemoterapi pada 24 pasien (22,22%).

Penentuan progresivitas berdasarkan kriteria radiologis sesuai RECIST dapat memberikan bias. Gutman, dkk, (2013), seperti *bias assesment*, yaitu waktu tepatnya terjadinya progresif tidak diketahui secara tepat. Gutman, dkk menyatakan progresivitas berdasarkan kriteria radiologis sudah terjadi pada satu titik antara evaluasi terakhir dan saat ditetapkan progresif oleh pembacaan radiologis.⁽²¹⁾ Freidlin, dkk (2007) menyarankan menggunakan tanggal tengah waktu antara CT toraks dasar (*CT toraks baseline*) dengan tanggal CT toraks yang menyatakan progresif.⁽²²⁾

Panageas dkk (2007) menyatakan penentuan progresif pada saat CT toraks menyatakan hasil progresif sebenarnya sudah terjadi keadaan progresif sebelumnya, namun penentuan progresif berdasarkan tanggal dimana pencitraan (radiologi) menyatakan hasil progresif adalah hal yang lebih mudah, lebih operator-depent, lebih objektif asalkan dilakukan secara teratur, terjadwal ketat.⁽²³⁾

Penelitian kali ini menggunakan tanggal dimana CT toraks menyatakan progresif sesuai kriteria RECIST 1.1 sebagai acuan, berdasarkan kemudahan, keteraturan jadwal dan lebih operator peneliti-depent. Bias evaluator juga bisa terjadi pada penggunaan kriteria radiologis sebagai penentu progresifitas. Maka penggunaan RECIST sebagai sarana membakukan adalah tindakan yang paling *reliable* saat ini dan tentunya dengan penggunaan data sekunder sebagai dasar, mengakibatkan dokter radiologi tidak mengetahui penelitian ini, sehingga subjektivitas dokter radiologi dalam penggunaan RECIST dapat diminimalkan.

Pada penelitian ini, didapatkan median PFS 5,66 bulan (IK:95%; 0,5– 17,75). Penelitian yang dilakukan oleh Kaneda, dkk (2018), mendapatkan median PFS 4,62 bulan (IK: 95%; 4,0 – 5,07) pada pasien KPKBSK yang mendapat terapi cisplatin-pemetreksed.⁽²⁴⁾ Sementara, penelitian oleh Zhou, dkk (2017), mendapatkan median PFS sebesar 5,3 bulan (IK:95%; 2,2 – 8,5) pada pasien yang mendapat terapi carboplatin-pemetreksed.⁽²⁵⁾

Dalam kaitan dengan trombositosis dan leukositosis dengan progresivitas, baik hasil RECIST pertama dan RECIST hasil progresif serta PFS, sesuai tujuan penelitian ini, dilakukan uji statisik. Terdapat 35 pasien (32,4%) dengan keadaan trombositosis. Sementara Deyan (2014) mencatat sebanyak 22,3% (77 dari 247) pasien dalam penelitiannya yang dalam keadaan trombositosis sebelum kemoterapi pertama dilakukan.⁽²⁶⁾

Uji statistik untuk menganalisa trombositosis dengan hasil RECIST pertama dilakukan dengan uji chi square, dan didapatkan hasil χ^2 (1) =59,659; 0.0000. dengan $p < 0,05$. Ini berarti, pada pasien dengan keadaan trombositosis sesaat sebelum kemoterapi pertama dilakukan berkorelasi

signifikan dengan hasil RECIST pertama hasil Progresif. Berarti pada pasien dengan keadaan trombositosis sebelum kemoterapi pertama dilakukan secara statistik signifikans hasil RECIST pertama akan Progresif dibandingkan dengan pasien dengan nilai trombosit normal.

Uji chi square juga dilakukan untuk menganalisa keadaan trombositosis dengan median Progesion Free Survival 5,66 bulan, dengan hasil χ^2 (1) =5,707 ; 0,017 ($p < 0,05$). Ini menunjukkan bahwa pasien dengan keadaan trombositosis sesaat sebelum kemoterapi pertama dilakukan memiliki median PFS lebih pendek dibandingkan dengan kelompok pasien dengan nilai trombosit normal dan secara statistik signifikan

Uji *Chi Square for trend* dilakukan lebih jauh untuk menganalisa, apakah trombositosis berhubungan dengan keadaan progresif yaitu adanya kasus kematian sesudah kemoterapi, timbulnya lesi baru dan penambahan ukuran tumor. Hasilnya χ^2 (2) =15,171; 0,001 (dengan $p < 0,05$). Ini menunjukkan juga bahwa trombositosis berkorelasi dengan kasus kematian sesudah kemoterapi, timbulnya lesi baru dan penambahan ukuran tumor.

Trombositosis dan aktivasi sistem koagulasi sering terjadi pada berbagai keganasan termasuk kanker paru. Mekanisme pasti belum jelas, namun diduga sel kanker mensekresi faktor humoral pemicu trombositosis. Pada penelitian ini, trombositosis berkorelasi dengan hasil RECIST pertama progresif. Penelitian ini juga secara statistik signifikan menunjukkan pasien dalam keadaan trombositosis memiliki median PFS yang lebih pendek. Kyung, dkk (2004), juga mendapatkan hasil penelitian yang sama. Kyung dkk, melakukan penelitian dengan menganalisa trombositosis, kadar interleukin-6 (IL-6) dan kadar fibrinogen pada pasien kanker paru dengan ketahanan (*survival*) pasien dengan uji *Kaplan Meier*. Hasilnya, pada pasien dengan trombositosis dengan peningkatan IL-6 dan peningkatan kadar fibrinogen, maka pasien kanker paru memiliki kesintasan lebih pendek.⁽²⁷⁾ IL-6 diduga adalah senyawa yang disekresikan oleh sel kanker dan IL-6 akan memecah megakaryosite sehingga terjadi trombositosis. Chen YQ, dkk (1992) juga menyatakan, trombositosis merupakan awal terjadinya

proses metastasis.⁽²⁸⁾ Namun, penelitian kali ini, menunjukkan tidak ada hubungan antara pasien dalam keadaan trombositosis dengan tingkat stadium pasien. Temuan sama dalam analisa trombositosis dan tingkat stadium KPKBSK juga dinyatakan oleh Kyung, dkk (2010).⁽²⁹⁾

Sindrom paraneoplastik merupakan gangguan yang terjadi pada pasien kanker dan tidak secara langsung terkait dengan invasi atau metastasis tumor. Pada kanker paru, leukositosis dan trombosis paraneoplastik merupakan manifestasi yang menonjol. Leukositosis paraneoplastik ditandai dengan peningkatan jumlah sel darah putih akibat produksi sitokin oleh tumor, terutama *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF). Kondisi ini berhubungan dengan prognosis yang buruk dan dapat disalahartikan sebagai infeksi atau malignansi hematologi.⁽³⁰⁾

Deyan dkk (2014), melakukan penelitian dengan pengambilan nilai trombosit sebelum kemoterapi dilakukan pada karsinoma paru bukan sel kecil dengan stadium III B dan IV dan yang mendapatkan kemoterapi lini pertama *platinum based* pada 347 populasi. Dilakukan uji kesintasan, dan didapatkan OS lebih pendek pada pasien dengan trombositosis dibandingkan kelompok nontrombositosis (8,4 bulan versus 9,6 bulan).⁽²⁶⁾

Penelitian ini, dibandingkan dengan penelitian lain dengan metode uji statistik yang berbeda dengan objek pembandingan berbeda memberikan hasil yang relatif sama, yaitu trombositosis berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk. Bukti prognosis bisa berupa hasil RECIST, median PFS atau angka kesintasan.

Pada penelitian ini, ditemukan 32 pasien (29,6%) pasien dalam keadaan leukositosis sesaat sebelum kemoterapi pertama dilakukan. Penelitian oleh Ikuma, dkk (2001), mendapatkan pasien 33 orang dari 227 pasien (14,5%) dalam keadaan leukositosis sebelum dilakukan kemoterapi pertama.⁽³¹⁾ Boddu, Villines, dkk (2016) dalam analisa paraneoplastik leukositosis dan paraneoplastik trombositosis sebagai prognostik biomarker KPKBSK, didapatkan 66 pasien (11,5%) dari 571 dalam keadaan leukositosis, trombositosis atau keduanya. Lebih jauh lagi, Boddu, dkk mendapatkan

pasien dalam keadaan leukositosis, trombositosis atau keduanya tersebut, 10,5% (60 pasien dari 571 orang) berada pada stadium III dan IV, seperti pada penelitian ini.⁽³²⁾

Uji statistik untuk menganalisa keadaan leukositosis sesaat sebelum dilakukan kemoterapi pertama juga dilakukan dengan menggunakan uji *chi square* terhadap hasil RECIST pertama progresif dan memberikan hasil χ^2 (1) = 5,707; 0,017 ($p < 0,05$). Uji statistik ini menunjukkan bahwa pasien dalam keadaan leukositosis sesaat sebelum dilakukan kemoterapi, maka hasil RECIST pertama akan progresif secara statistik signifikan dibandingkan dengan pasien dengan leukosit normal.

Analisa keadaan leukositosis juga dilakukan terhadap median PFS 5,66 bulan dengan uji *chi square*. Didapatkan hasil χ^2 (1) = 4,259; 0,039 ($p < 0,05$). Jadi, secara statistik signifikan, pasien dengan keadaan leukositosis memiliki median PFS lebih pendek dibandingkan dengan pasien dengan nilai leukosit normal.

Namun, terhadap keterangan progresif yaitu kasus kematian sesudah kemoterapi, penambahan lesi baru, bertambahnya ukuran tumor, uji statistik *chi square* gagal mencapai signifikansi χ^2 (2) = 2,226; 0,329 ($p > 0,05$). Ini berarti, pasien dengan keadaan leukositosis tidak dapat menunjukkan keadaan progresif seperti kasus kematian sesudah kemoterapi, penambahan lesi baru, bertambahnya ukuran tumor. Keadaan leukositosis pada pasien sesaat sebelum kemoterapi, hanya menunjukkan RECIST pertama akan progresif lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol.

Leukositosis sering ditemukan pada kanker paru baik pada saat diagnosis maupun akibat terapi yang diberikan. Pada penelitian ini, pasien diambil darah tepi sesaat sebelum kemoterapi pertama dilakukan. Leukositosis yang terjadi dapat merupakan manifestasi infeksi, akibat metastasis pada sumsum tulang atau akibat pemberian steroid. Leukositosis akibat infeksi berhubungan dengan peningkatan marker inflamasi lain, seperti *c-reactive protein* atau laju endap darah. Leukositosis akibat metastasis sumsum tulang berhubungan dengan stimulasi atau deplesi sel-sel myelohemopoietik lainnya.

Leukositosis akibat kanker tidak memberikan gejala panas badan, dan pada pemberian antibiotik, tidak terjadi penurunan leukosit darah. Penelitian ini memberikan kriteria eklusi seperti bebas panas 7 hari, tidak ada pemakaian antibiotik dan tidak ada pemakaian steroid dalam 7 hari terakhir guna memastikan leukositosis bukan karena infeksi atau sebab lain.

Ikuma dkk (2001), meneliti 277 orang pasien KPKBSK, leukositosis, kadar G-CSF, kadar IL-6 dan pengecatan imunohistokimia G-CSF pada sel tumor. Hasil penelitian Ikuma, dkk mengungkapkan pada pasien KPKBSK dengan leukositosis, peningkatan kadar IL-6 dan pengecatan G-CSF pada tumor positif, akan memiliki angka kesintasan yang lebih jelek dibandingkan kelompok kontrol *nonleukositosis* dan Ikuma berpendapat leukositosis dapat digunakan sebagai faktor prognostik pada KPKBSK.⁽³¹⁾

Pada penelitian ini, keadaan leukositosis secara statistik ternyata tidak bermakna dalam hubungan dengan keterangan progresif seperti kasus kematian sesudah kemoterapi, lesi baru tumor ataupun penambahan ukuran tumor. Leukositosis hanya berkorelasi terhadap hasil RECIST progresif saja.

Uji statistik terhadap pasien dengan keadaan leukositosis dan trombositosis secara bersama-sama sebelum kemoterapi pertama dilakukan terhadap hasil RECIST pertama, diuji dengan Uji *Test exact Fisher*, karena uji *chi square* tidak memenuhi syarat (ada nilai kolom *expected count* >20%). Hasil uji Fisher didapatkan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$). Hasil ini menunjukkan bahwa pasien dengan keadaan trombositosis dan leukositosis secara bersamaan sesaat sebelum kemoterapi pertama dilakukan, maka hasil RECIST pertama akan memberikan hasil progresif dibandingkan dengan kelompok pasien yang dalam keadaan leukositosis saja, trombositosis saja atau nilai trombosit dan leukosit normal.

Terhadap median PFS 5,66 bulan, dilakukan uji statistik *chi square* dengan kelompok pasien trombositosis dan leukositosis bersamaan, hasilnya $\chi^2 (1) = 13,441$; $0,000$ ($p<0,05$). Hasil uji statistik menunjukkan bahwa menunjukkan bahwa pasien dengan keadaan trombositosis dan leukositosis secara bersamaan sesaat sebelum

kemoterapi pertama dilakukan, maka akan memiliki median PFS yang lebih pendek dibandingkan dengan kelompok pasien yang dalam keadaan leukositosis saja, trombositosis saja atau nilai trombosit dan leukosit normal. Penelitian Kaneda, dkk (2018) memberikan hasil median PFS 4,62 bulan pada pasien KPKBSK yang mendapatkan kemoterapi. Bila median PFS 4,62 bulan ini dipakai sebagai pengganti median PFS 5,66 bulan dan dilakukan uji statistik *chi square*, didapatkan hasil $\chi^2 (1) = 18,886$; $0,000$ ($p<0,05$).⁽²⁴⁾ Ini juga menunjukkan menunjukkan bahwa pasien dengan keadaan trombositosis dan leukositosis secara bersamaan sesaat sebelum kemoterapi dilakukan, maka akan memiliki median PFS (4,62 bulan) yang lebih pendek dibandingkan dengan kelompok pasien yang dalam keadaan leukositosis saja, trombositosis saja atau nilai trombosit dan leukosit normal.

Terhadap keterangan progresif yaitu kasus kematian sesudah kemoterapi, penambahan lesi baru, bertambahnya ukuran tumor dengan keadaan pasien trombositosis dan leukositosis secara bersamaan uji statistik *chi square* tidak memenuhi syarat karena ada dua kolom dengan nilai *expected count* >20%, maka dilakukan uji statistik alternatif dengan *Mann-Whitney Tes*: 434.000; $Z:-2,271$; $p:0,0023$ ($p<0,05$). Hasil ini menunjukkan juga bahwa dalam keadaan trombositosis dan leukositosis secara bersamaan, berkorelasi dengan kasus kematian sesudah kemoterapi, timbulnya lesi baru dan penambahan ukuran tumor.

Pada penelitian ini juga dicari analisa pasien keadaan leukositosis dan trombositosis dengan tingkat stadium KPKBSK. Hasil analisa dengan *chi square* tidak memenuhi syarat, sehingga digunakan uji statistik dengan *Mann-Whitney Tes* dan untuk analisa trombositosis dengan tingkat stadium: 1145,00; $Z:-1,026$; $p=0,305$ ($p>0,05$) dan uji statistik untuk analisa leukositosis dengan tingkat stadium dengan *Mann-Whitney Tes*: 1040,500; $Z:-1,393$; $p=0,164$ ($p>0,05$). Jadi, baik pasien dengan keadaan trombositosis atau leukositosis sesaat sebelum kemoterapi dilakukan, secara statistik tidak berkorelasi dengan tingkat stadium KPKBSK.

Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan beberapa keterbatasan, antara lain jumlah sampel yang kurang seimbang dan memadai karena adanya pandemi COVID-19 sehingga memungkinkan terjadinya bias dan banyak data yang kurang lengkap. Signifikansi hasil yang diperoleh dipengaruhi oleh besar dan sebaran data penelitian.

SIMPULAN

Trombositosis berhubungan dengan hasil RECIST 1.1 pertama progresif, median PFS lebih pendek, dan keterangan progresif (kasus kematian sesudah kemoterapi, bertambahnya lesi baru, dan bertambahnya ukuran tumor). Leukositosis berhubungan dengan hasil RECIST pertama progresif, median PFS lebih pendek, namun *tidak* berhubungan dengan keterangan progresif (kasus kematian sesudah kemoterapi, bertambahnya lesi baru, dan bertambahnya ukuran tumor).

Pasien dengan keadaan leukositosis dan trombositosis secara bersamaan sesaat sebelum kemoterapi pertama diberikan berhubungan dengan RECIST pertama progresif, median PFS lebih pendek, dan keterangan progresif (kasus kematian sesudah kemoterapi, bertambahnya lesi baru, dan bertambahnya ukuran tumor). Trombositosis, leukositosis dan keadaan trombositosis dan leukositosis secara bersamaan sesaat sebelum kemoterapi pertama dilakukan tidak berhubungan dengan tingkat stadium KPKBSK.

Saran, perlu dilakukan penelitian leukositosis dan trombositosis dapat dipakai sebagai faktor prognostik untuk hasil RECIST pertama progresif, selain itu leukositosis dan trombositosis dapat dipakai sebagai faktor prognostik untuk median PFS yang lebih pendek. Penelitian lanjut dengan menggunakan tambahan marker lain (misalnya IL-6 darah) sebagai faktor prognostik pendamping leukosit dan trombosit darah.

Terimakasih

Terimakasih kepada Tim penelitian ini Diana Yuswanti Putri, Muhammad Vico Rizkita Wisnu Laksana dan yang lainnya yang tidak kami sebutkan satu per satu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Globocan. Indonesia [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 18]. p. 1–2. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
2. Ruszel K, Pieciewicz-Szczęśna H. Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC)-analysis of epidemiology and cure-review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(8):204–13.
3. Kloecker G, Arnold SM, Fraig MM, Perez CA. Lung cancer : standards of care. 2021. 492 p.
4. American Cancer Society. About Lung Cancer [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 18]. p. 1–15. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8703.00.pdf>
5. Stahel RA, Peters S, Garassino M, Ghilmini M. Thoracic Tumours: Essentials for Clinician, 2nd edition [Internet]. 2014. 1–131 p. Available from: www.esmo.orgwww.esmo.orgESMOPressTHORAC-ICTUMOURS
6. O'Brien M (Oncologist), Besse B, Awad MM. Non-Small-Cell Lung Cancer. 2nd Editio. Oxford: Karger; 2022. 1–146 p.
7. Nishino M, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD. Revised RECIST guideline version 1.1: what oncologists want to know and what radiologists need to know. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(2):281–9.
8. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
9. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2016;25(3):447–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>
10. Schwartz LH, Litière S, De Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1—Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132–7.
11. Tas D. Paraneoplastic Syndromes in Lung Cancer. In: *Lung Cancer - Strategies for Diagnosis and Treatment*. InTech; 2018.
12. Suega K. Paraneoplastic Syndromes. *Penyakit Dalam*. 2011;12(1):61–75.
13. Boddu P, Villines D, Aklilu M. Paraneoplastic leukocytosis and thrombocytosis as prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer*. 2016;19(11):725–30.
14. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. Vol. 5, *World Journal of Clinical Oncology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2014. p. 197–223.
15. Liu K, Jiang G, Fang N, Cai L, Du W, Jia J. Platelet/lymphocyte ratio is a significant prognostic factor for targeted therapy in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(12).
16. Santoso H, Chalidyanto D, Laksono AD. The Prevalence of Cancer in Indonesia: An Ecological Analysis. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2021;15(3):3170–6.
17. Zheng M. Classification and pathology of lung cancer. *Surgical Oncology Clinics* [Internet]. 2016 [cited 2024

- Dec 29];25(3):447–68. Available from: DOI:10.1016/j.SOC.2016.02.003
18. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2008 [cited 2024 Dec 29];26(12):1987–92. Available from: DOI:10.1200/JCO.2007.10.8407
19. Dancey JE, Dodd LE, Ford R, Kaplan R, Mooney M, Rubinstein L, et al. Recommendations for the assessment of progression in randomised cancer treatment trials. *Eur J Cancer* [Internet]. 2009 [cited 2024 Dec 29];45(2):281–9. Available from: DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.042
20. Cleeland CS, Sloan JA, Cella D, Chen C, Dueck AC, Janjan NA, et al. CPRO (Assessing the Symptoms of Cancer Using Patient-Reported Outcomes) Multisymptom Task Force: Recommendations for including multiple symptoms as endpoints in cancer clinical trials: a report from the ASCPRO (Assessing the Symptoms of Cancer Using Patient-Reported Outcomes) Multisymptom Task Force. *Cancer* [Internet]. 2013 [cited 2024 Dec 29];119(2):411–20. Available from: DOI:10.1002/cncr.27744
21. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Olinisky DM, Aronson N. Progression-free survival: what does it mean for psychological well-being or quality of life? 2013;
22. Freidlin B, Korn EL, Hunsberger S, Gray R, Saxman S, Zujewski JA. Proposal for the use of progression-free survival in unblinded randomized trials. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2007 [cited 2024 Dec 29];25(15):2122–6. Available from: DOI:10.1200/JCO.2006.09.6198
23. Panageas KS, Ben-Porat L, Dickler MN, Chapman PB, Schrag D. When you look matters: the effect of assessment schedule on progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2007 [cited 2024 Dec 29];99(6):428–32. Available from: DOI:10.1093/jnci/djk091
24. Kaneda T, Yoshioka H, Tamiya M, Tamiya A, Hata A, Okada A, et al. Differential efficacy of cisplatin plus pemetrexed between L858R and Del-19 in advanced EGFR-mutant non-squamous non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2024 Dec 29];18:1–8. Available from: DOI:10.186/s12885-017-3952-7
25. Zhou F, Zhou CC. Targeted therapies for patients with advanced NSCLC harboring wild-type EGFR: whats new and whats enough. *Cancer Commun* [Internet]. 2015 [cited 2024 Dec 29];34. Available from: DOI:10.1186/s40880-015-0036-4
26. Davidov D. Thrombocytosis as prognostic factor for survival in patients with advanced non small cell lung cancer treated with first-line chemotherapy. *Journal of IMAB–Annual Proceeding Scientific Papers* [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 29];20(6):560–4. Available from: DOI:10.5272/jimab.2014206.560
27. Kim KH, Park TY, Lee JY, Lee SM, Yim JJ, Yoo CG, et al. Prognostic significance of initial platelet counts and fibrinogen level in advanced non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2014 [cited 2024 Dec 29];29(4):507–11. Available from: DOI:https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.4.507
28. Honn K V, Tang DG, Chen YQ. Platelets and cancer metastasis: more than an epiphenomenon. In: *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* [Internet]. Copyright© 1992 by Thieme Medical Publishers, Inc.; 1992 [cited 2024 Dec 29]. p. 392–415. Available from: DOI:10.1055/s-2007-1002578
29. Kim KH, Park TY, Lee JY, Lee SM, Yim JJ, Yoo CG, et al. Prognostic significance of initial platelet counts and fibrinogen level in advanced non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci*. 2014;29(4):507–11.
30. Abukhiran IA, Jasser J, Syrbu S. Paraneoplastic leukemoid reactions induced by cytokine-secreting tumours. *J Clin Pathol* [Internet]. 2020 [cited 2025 Jan 20];73(6):310–3. Available from: https://doi.org/10.1136/jclinpath-2019-206340
31. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2001 [cited 2024 Dec 29];92(9):2399–405. Available from: https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011101)92::AID-CNCR1588>3.0.CO;2-W
32. Boddu P, Villines D, Aklilu M. Paraneoplastic leukocytosis and thrombocytosis as prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer* [Internet]. 2016 [cited 2024 Dec 29];19(11):725. Available from: DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2016.11.02

Artikel Penelitian

Karakteristik Klinis, Keluhan Utama, dan Gambaran Pencitraan MRI pada Pasien Makroadenoma Pituitari di RSUD Dr. Saiful Anwar

Clinical Characteristics, Chief Complaints, and MRI Imaging Features of Pituitary Macroadenomas at Dr. Saiful Anwar General Hospital

Anggadha Yuniarko Saputra¹, Indrastuti Normahayu²

¹ Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya - RSUD dr Saiful Anwar Malang – Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran IAIN Maulana Malik Ibrahim Malang

² Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya - RSUD dr Saiful Anwar Malang

Diterima 9 Januari 2025; direvisi -; publikasi 31 Oktober 2025

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Anggadha Yuniarko Saputra. Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya - RSUD dr Saiful Anwar Malang – Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran IAIN Maulana Malik Ibrahim Malang

Email:

anggadhasaputra@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Makroadenoma pituitari merupakan neoplasma jinak pada kelenjar hipofisis yang sering menimbulkan efek massa signifikan, seperti kompresi kiasma optik dan sinus kavernosus, serta gangguan hormonal. Studi terkait karakteristik demografis, keluhan utama, dan pencitraan makroadenoma pituitari di Indonesia masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran yang komprehensif mengenai karakteristik pasien dengan makroadenoma pituitari di RSUD Dr. Saiful Anwar.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis distribusi demografis, keluhan klinis, dan karakteristik pencitraan MRI pada pasien dengan makroadenoma pituitari.

Metode: Penelitian deskriptif retrospektif ini melibatkan 23 pasien yang menjalani pemeriksaan MRI kepala di RSUD Dr. Saiful Anwar selama periode Januari 2020 hingga Desember 2024. Data demografis, keluhan utama, dan hasil pencitraan MRI dianalisis secara deskriptif. Variabel yang dievaluasi meliputi usia, jenis kelamin, keluhan utama, konsistensi tumor, dan intensitas sinyal pada sekvens T1 dan T2.

Hasil: Dari 23 pasien, 82,6% adalah perempuan dengan usia rata-rata 46,95 tahun. Keluhan utama paling banyak dilaporkan adalah pandangan kabur (43,5%) akibat kompresi kiasma optik. Sebagian besar tumor bersifat solid (69,6%) dengan dominasi hiperintensitas pada sekvens T2 (78,3%). Ekstensi suprasellar ditemukan pada mayoritas pasien, disertai keterlibatan kiasma optik dan sinus kavernosus.

Kesimpulan: Makroadenoma pituitari lebih sering ditemukan pada perempuan usia dewasa pertengahan dengan gangguan penglihatan sebagai keluhan dominan. Pemeriksaan MRI menunjukkan karakteristik konsistensi solid dengan heterogenitas sinyal, menekankan pentingnya evaluasi radiologis untuk diagnosis dini dan perencanaan terapi. Pendekatan multidisiplin diperlukan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

Kata Kunci: Pituitari, Makroadenoma, MRI.

ABSTRACT

Introduction: Pituitary macroadenomas are benign neoplasms of the pituitary gland that often cause significant mass effects, such as compression of the optic chiasm and cavernous sinus, as well as hormonal disturbances. Studies on the demographic characteristics, chief complaints, and imaging features of pituitary macroadenomas in Indonesia remain limited. This study aims to provide a comprehensive overview of patients with pituitary macroadenomas at Saiful Anwar General Hospital.

Objective: This study aims to analyze the demographic distribution, clinical complaints, and MRI imaging characteristics of patients with pituitary macroadenomas.

Methods: This retrospective descriptive study involved 23 patients who underwent brain MRI at Saiful Anwar General Hospital between January 2020 and December



2024. Demographic data, chief complaints, and MRI imaging findings were analyzed descriptively. Variables evaluated included age, gender, chief complaints, tumor consistency, and signal intensity on T1- and T2-weighted sequences.

Results: Among the 23 patients, 82.6% were female, with a mean age of 46.95 years. The most frequently reported complaint was blurred vision (43.5%), caused by optic chiasm compression. Most tumors were solid (69.6%), with hyperintensity dominance on T2-weighted sequences (78.3%). Suprasellar extension was observed in most patients, involving the optic chiasm and cavernous sinus.

Conclusion: Pituitary macroadenomas are more commonly found in middle-aged females, with visual disturbances being the dominant complaint. MRI revealed solid consistency with signal heterogeneity, emphasizing the importance of radiological evaluation for early diagnosis and therapeutic planning. A multidisciplinary approach is essential to improve patient quality of life.

Keywords: Pituitary, Macroadenoma, MRI.

PENDAHULUAN

Adenoma pituitari merupakan neoplasma jinak yang paling sering ditemukan pada kelenjar hipofisis, mencakup 10-15% dari semua tumor intrakranial.^[1] Berdasarkan ukuran, adenoma pituitari dibagi menjadi mikroadenoma, dengan diameter kurang dari 10 mm, dan makroadenoma, dengan diameter lebih dari 10 mm.^[2] Makroadenoma memiliki signifikansi klinis yang lebih besar karena ukurannya yang substansial sering menimbulkan efek massa pada struktur anatomis di sekitarnya, seperti kiasma optik, sinus kavernosus, dan hipotalamus. Efek tersebut dapat menyebabkan gangguan neurologis, seperti hemianopsia bitemporal dan sakit kepala kronis, serta disfungsi hormonal yang berujung pada hipopituitarisme.^[3] Makroadenoma juga dapat bersifat fungsional, di mana tumor menghasilkan hormon berlebihan seperti prolaktin, hormon pertumbuhan, atau ACTH, sehingga memicu sindrom klinis seperti hiperprolaktinemia, akromegali, atau penyakit Cushing.^[4]

Secara global, insidensi adenoma pituitari cukup tinggi. Studi radiologi dan otopsi menunjukkan prevalensi adenoma pituitari berkisar antara 10-20% pada populasi umum, di mana sebagian besar bersifat asimtomatik atau ditemukan secara kebetulan.^[5] Namun, makroadenoma pituitari yang menimbulkan gejala klinis memiliki prevalensi yang lebih rendah, diperkirakan terjadi

pada 1 dari 1.000 individu.^[6] Kondisi ini menjadi tantangan klinis karena gejala yang muncul sangat bervariasi, tergantung pada ukuran tumor, lokasi, serta sifat fungsional atau non-fungsionalnya. Tumor ini tidak hanya mengganggu fungsi pituitari normal tetapi juga berpotensi menginvasi struktur neurovaskular di sekitarnya, yang dapat memperburuk morbiditas pasien.

Dalam proses diagnosis makroadenoma pituitari, pencitraan radiologis memainkan peran penting, terutama Magnetic Resonance Imaging (MRI) yang menjadi modalitas pilihan. MRI memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam mendeteksi tumor, menggambarkan ukuran, lokasi, serta ekstensi tumor ke struktur sekitarnya secara lebih jelas dibandingkan CT-Scan.^[7] Pemeriksaan ini juga memberikan informasi yang akurat untuk perencanaan tatalaksana, baik pembedahan maupun terapi lanjutan, serta evaluasi pascaoperasi.^[8] Dengan kemampuannya dalam memberikan detail struktur jaringan lunak, MRI memungkinkan identifikasi dini terhadap keterlibatan kiasma optik, sinus kavernosus, dan komponen kistik atau hemoragik pada tumor.

Meskipun makroadenoma pituitari memiliki dampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien, studi terkait karakteristik demografis, keluhan utama, dan gambaran pencitraan pada populasi lokal, khususnya di Indonesia, masih terbatas. Data yang ada umumnya bersifat global dan belum

merefleksikan karakteristik spesifik pasien di tingkat regional atau institusi tertentu. Hal ini penting untuk dipelajari lebih lanjut, mengingat adanya perbedaan karakteristik populasi, akses terhadap layanan kesehatan, serta variasi praktik klinis dalam diagnosis dan manajemen penyakit ini.^[9]

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik demografis dan gambaran pencitraan pada pasien dengan diagnosis makroadenoma pituitari di RSUD Saiful Anwar. Fokus penelitian ini meliputi distribusi jenis kelamin, rentang usia, keluhan utama yang dialami pasien, serta karakteristik radiologis tumor berdasarkan hasil pemeriksaan MRI kepala. Data ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai kondisi makroadenoma pituitari di lingkungan klinis setempat serta menjadi dasar dalam pengembangan protokol diagnostik dan tatalaksana yang lebih efektif.^[10] Selain itu, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan, khususnya dalam diagnosis dan penanganan pasien dengan makroadenoma pituitari, serta menjadi referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

Dengan memahami distribusi demografis, gejala klinis, dan karakteristik radiologis yang muncul, penelitian ini dapat memberikan manfaat langsung, baik secara akademis maupun klinis. Data yang diperoleh diharapkan dapat membantu dokter spesialis radiologi, endokrinologi, serta bedah saraf dalam merancang pendekatan yang lebih tepat untuk diagnosis dini dan pengelolaan makroadenoma pituitari.^[11] Selain itu, penelitian ini juga dapat memberikan informasi yang bermanfaat bagi pasien untuk meningkatkan pemahaman mereka terhadap kondisi penyakit yang dialami serta mendorong kepatuhan terhadap pengobatan yang direkomendasikan. Pemahaman yang lebih mendalam terhadap makroadenoma pituitari dapat mendukung

kualitas layanan kesehatan di tingkat lokal.^[12]

METODE

Penelitian ini menggunakan desain deskriptif retrospektif yang bertujuan untuk menganalisis karakteristik demografis dan gambaran pencitraan MRI pada pasien dengan diagnosis makroadenoma pituitari. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Saiful Anwar, Malang, yang merupakan rumah sakit rujukan dengan fasilitas pemeriksaan pencitraan yang memadai. Penelitian ini dilaksanakan selama periode Januari 2020 hingga Desember 2024.

Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini meliputi semua pasien dengan diagnosis makroadenoma pituitari yang telah menjalani pemeriksaan MRI kepala di RSUD Dr. Saiful Anwar. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis makroadenoma pituitari yang dikonfirmasi melalui hasil pencitraan MRI dan memiliki data rekam medis yang lengkap, termasuk data demografis, keluhan utama, dan hasil evaluasi radiologis. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan data tidak lengkap, riwayat prosedur pembedahan sebelumnya, atau memiliki lesi intrakranial lain yang dapat mengganggu interpretasi gambaran MRI. Teknik purposive sampling digunakan untuk mendapatkan sampel sesuai dengan kriteria penelitian.^[13]

Variabel Penelitian

Variabel bebas dalam penelitian ini meliputi data demografis, seperti jenis kelamin dan usia pasien. Variabel tergantung adalah karakteristik gambaran pencitraan MRI, yang mencakup ukuran tumor, lokasi, ekstensi suprasellar, keterlibatan kiasma optik, sinus kavernosus, serta komponen kistik atau hemoragik pada tumor.^[14]

Pengumpulan Data

Data dikumpulkan secara retrospektif dari rekam medis pasien dan arsip pencitraan MRI di bagian radiologi RSUD Dr. Saiful Anwar. Interpretasi gambaran MRI dilakukan oleh dokter spesialis radiologi yang berpengalaman dengan menggunakan protokol pemeriksaan standar. Parameter yang dievaluasi meliputi ukuran tumor dalam milimeter, lokasi tumor (sellar, suprasellar, atau ekstensi ke struktur lain), serta karakteristik internal tumor (kistik, padat, atau hemoragik).^[15]

Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif menggunakan distribusi frekuensi, persentase, serta nilai rata-rata dan simpangan baku untuk variabel kontinu. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan grafik untuk memudahkan interpretasi data. Seluruh proses analisis dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak statistik yang sesuai.^[16]

Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Saiful Anwar dengan nomor 400/267/K.3/102.7/2024. Seluruh data pasien yang dikumpulkan dijaga kerahasiaannya sesuai prinsip etik penelitian medis.

HASIL

Gambaran Demografis Pasien Makroadenoma Pituitari

Penelitian ini melibatkan 23 pasien dengan diagnosis makroadenoma pituitari yang menjalani pemeriksaan pencitraan MRI di RSUD Dr. Saiful Anwar. Usia termuda pasien adalah 8 tahun, sedangkan usia tertua mencapai 77 tahun. Rata-rata usia pasien adalah 46,95 tahun dengan simpangan baku $\pm 14,76$ tahun, yang menunjukkan variasi yang cukup besar dalam rentang usia. Nilai modus usia adalah 45, 48, 54, 58, dan 59 tahun, di mana masing-masing usia tersebut diisi oleh 2 pasien. Hal ini menggambarkan

bahwa sebagian besar pasien berada pada usia dewasa pertengahan hingga lanjut.^[17]

Distribusi jenis kelamin menunjukkan dominasi pasien perempuan sebanyak 19 orang (82,6%), sedangkan pasien laki-laki hanya 4 orang (17,4%). Proporsi ini memperlihatkan ketidakseimbangan yang signifikan antara jenis kelamin, dengan insidensi makroadenoma pituitari lebih banyak ditemukan pada perempuan.^[18]

Gambaran Distribusi Keluhan Utama Pasien Makroadenoma Pituitari

Keluhan utama yang paling banyak dilaporkan oleh pasien adalah pandangan kabur, yang dialami oleh 10 orang (43,5%). Gangguan penglihatan ini erat kaitannya dengan kompresi kiasma optik akibat ekstensi suprasellar dari tumor. Keluhan kombinasi antara nyeri kepala dan pandangan kabur dilaporkan oleh 8 orang (34,8%), yang menunjukkan adanya efek massa tumor yang menekan struktur sekitarnya serta peningkatan tekanan intrakranial.^[19]

Sebanyak 3 orang (13,0%) hanya melaporkan nyeri kepala sebagai keluhan utama, tanpa gangguan penglihatan yang menyertai. Keluhan ini mungkin disebabkan oleh iritasi dura mater atau peningkatan tekanan intrakranial lokal akibat tumor yang membesar. Sementara itu, lapang pandang menyempit merupakan keluhan yang paling jarang dilaporkan, hanya ditemukan pada 2 orang (8,7%) dari total pasien. Data ini menunjukkan bahwa gangguan penglihatan merupakan manifestasi klinis yang dominan pada pasien makroadenoma pituitari.^[20]

Karakteristik Gambaran MRI Pasien Makroadenoma Pituitari

Berdasarkan pemeriksaan pencitraan MRI, karakteristik konsistensi tumor menunjukkan bahwa mayoritas lesi bersifat solid, yang ditemukan pada 16 kasus (69,6%). Konsistensi kistik lebih jarang ditemukan, dengan jumlah 7 kasus (30,4%). Konsistensi solid pada lesi menunjukkan adanya kepadatan jaringan yang lebih kompak, sedangkan komponen kistik

mengindikasikan proses degeneratif atau perubahan sekunder dalam tumor.^[9]

Pada pemeriksaan sekuens T1-weighted MRI, hipointensitas adalah temuan yang paling umum ditemukan, terlihat pada 10 kasus (43,5%). Hyperintensitas ditemukan pada 7 kasus (30,4%), sedangkan isointensitas dilaporkan pada 6 kasus (26,1%). Variasi ini mencerminkan heterogenitas jaringan tumor makroadenoma pituitari.^[16]

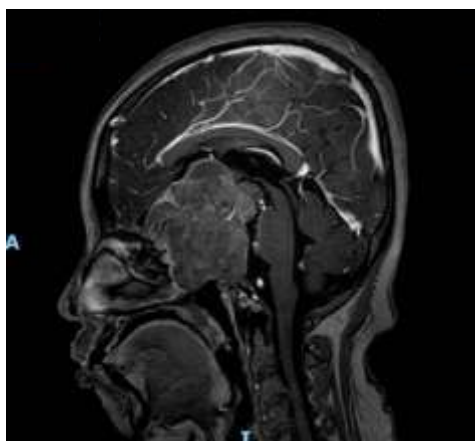
Sementara itu, pada sekuens T2-weighted MRI, gambaran hyperintensitas mendominasi, ditemukan pada 18 kasus (78,3%). Hipointensitas terlihat pada 4 kasus (17,4%), sedangkan isointensitas hanya

muncul pada 1 kasus (4,3%). Dominasi hyperintensitas pada sekuens T2 menunjukkan adanya komponen dengan kandungan air yang tinggi di dalam lesi tumor.^[14]

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa makroadenoma pituitari lebih sering ditemukan pada pasien perempuan dengan usia rata-rata 46,95 tahun. Keluhan utama yang dominan adalah gangguan penglihatan, seperti pandangan kabur. Pencitraan MRI mengidentifikasi karakteristik konsistensi solid pada sebagian besar lesi, dengan intensitas sinyal yang bervariasi, baik pada sekuens T1 maupun T2.^[15]



Gambar 1 T1 Pre Kontras (Solid Makroadenoma)



Gambar 2 T1 Post Kontras (Solid Makroadenoma)



Gambar 3 T2 Axial (Solid Makroadenoma)

Tabel 1. Gambaran Demografis Pasien Makroadenoma Pituitari

Parameter	Tahun
Usia	
Min	8
Mean ($\pm$ SD)	46,95 $\pm$ 14,76
Max	77
Modus	45, 48, 54, 58, 59
Parameter	Jumlah, n (%)
Jenis Kelamin	23 (100)
Pria	4 (17,4)
Wanita	19 (82,6)

Tabel 2. Gambaran Distribusi Keluhan Utama Pasien Makroadenoma Pituitari

Keluhan Utama	Jumlah n, (%)
Nyeri Kepala dan Pandangan Kabur	8 (34,8)
Nyeri Kepala Saja	3 (13,0)
Pandangan Kabur Saja	10 (43,5)
Lapang Pandang Menyempit	2 (8,7)

Tabel 3. Karakteristik Gambaran MRI Pasien Makroadenoma Pituitari

Karakteristik Gambaran MRI	Jumlah, n(%)
Konsistensi	
Solid	16 (69,6)
Kistik	7 (30,4)
Gambaran T1	
Hipointens	10 (43,5)
Isointens	6 (26,1)
Hyperintens	7 (30,4)
Gambaran T2	
Hipointens	4 (17,4)
Isointens	1 (4,3)
Hyperintens	18 (78,3)

PEMBAHASAN

Interpretasi Karakteristik Demografis Pasien Makroadenoma Pituitari

Penelitian ini menunjukkan bahwa

makroadenoma pituitari lebih banyak ditemukan pada perempuan, dengan proporsi 82,6%, dibandingkan laki-laki yang hanya mencapai 17,4%. Temuan ini sejalan

dengan beberapa studi sebelumnya yang melaporkan tingginya insidensi adenoma pituitari, termasuk makroadenoma, pada populasi perempuan. Salah satu alasan yang dapat menjelaskan fenomena ini adalah perbedaan faktor hormonal antara laki-laki dan perempuan. Estrogen, yang memiliki efek proliferasi terhadap jaringan hipofisis, diyakini berperan dalam perkembangan adenoma, terutama prolaktinoma, yang seringkali ditemukan pada pasien perempuan usia produktif.^[21]

Dari segi usia, hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata usia pasien adalah 46,95 tahun dengan simpangan baku 14,76 tahun. Usia ini berada pada rentang dewasa pertengahan hingga lanjut, yang merupakan kelompok usia dengan risiko tertinggi untuk mengalami makroadenoma pituitari. Hal ini konsisten dengan literatur yang menyebutkan bahwa makroadenoma lebih sering terdiagnosis pada usia 40–60 tahun, meskipun kasus pada usia muda dan lanjut usia juga tetap ditemukan.^[9] Usia termuda dalam penelitian ini, yaitu 8 tahun, menunjukkan adanya potensi manifestasi makroadenoma pituitari pada usia anak-anak, meskipun jarang terjadi.

Dalam konteks usia lanjut, pasien tertua yang berusia 77 tahun menegaskan bahwa makroadenoma pituitari juga dapat berkembang seiring proses penuaan, di mana mekanisme degenerasi seluler dan gangguan regulasi hormon pertumbuhan mungkin berperan.^[22] Perbedaan rentang usia ini menggarisbawahi pentingnya pemantauan klinis yang lebih cermat pada pasien di kelompok usia ekstrem, baik anak-anak maupun lanjut usia, karena manifestasi klinis dan tatalaksana dapat berbeda dibandingkan populasi usia dewasa.^[23]

Analisis Keluhan Utama Pasien

Keluhan utama yang paling sering dilaporkan dalam penelitian ini adalah pandangan kabur, yang dialami oleh 43,5% pasien. Gejala ini erat kaitannya dengan

kompresi kiasma optik, struktur saraf yang terletak di atas sella turcica. Pada makroadenoma pituitari, pertumbuhan tumor yang meluas ke arah suprasellar dapat menekan kiasma optik, menyebabkan gangguan lapang pandang klasik berupa hemianopsia bitemporal. Pandangan kabur menjadi keluhan dominan karena struktur optik ini sangat rentan terhadap efek massa yang ditimbulkan oleh tumor yang membesar.^[24]

Keluhan kombinasi antara nyeri kepala dan pandangan kabur dilaporkan oleh 34,8% pasien, yang mengindikasikan adanya tekanan intrakranial akibat peningkatan volume massa tumor. Nyeri kepala umumnya bersifat frontotemporal atau retro-orbital dan muncul akibat peregangannya dura mater atau kompresi struktur vaskular di sekitar sella.^[25] Hubungan antara nyeri kepala dan gangguan penglihatan ini menggarisbawahi pentingnya evaluasi klinis yang menyeluruh untuk mendeteksi keterlibatan struktur otak di sekitarnya.

Keluhan nyeri kepala saja, yang dilaporkan oleh 13,0% pasien, mungkin terjadi pada fase awal perkembangan makroadenoma, di mana efek massa masih terbatas pada peningkatan tekanan lokal. Sementara itu, keluhan lapang pandang menyempit ditemukan pada 8,7% pasien, yang menunjukkan tingkat progresivitas lebih lanjut dari kompresi kiasma optik. Rendahnya proporsi keluhan ini dapat disebabkan oleh kurangnya deteksi dini atau keterbatasan pasien dalam mengenali perubahan lapang pandang.^[19]

Temuan ini konsisten dengan literatur yang menyebutkan bahwa gejala neurologis dan visual adalah manifestasi utama makroadenoma pituitari. Namun, penting untuk diingat bahwa variasi keluhan klinis dapat dipengaruhi oleh ukuran, lokasi, dan sifat tumor (fungsional atau non-fungsional), sehingga pendekatan diagnostik berbasis pencitraan menjadi krusial dalam praktik klinis.^[18]

Karakteristik Gambaran MRI dan Implikasinya

Pencitraan MRI menjadi modalitas pilihan dalam evaluasi makroadenoma pituitari karena kemampuannya dalam memberikan gambaran anatomi jaringan lunak dengan resolusi tinggi. Penelitian ini menunjukkan bahwa konsistensi solid adalah karakteristik yang paling umum ditemukan pada 69,6% pasien, sedangkan kistik hanya ditemukan pada 30,4% pasien. Lesi solid umumnya mencerminkan proliferasi seluler yang lebih padat, yang dapat dikaitkan dengan tumor non-fungsional atau agresif. Sementara itu, komponen kistik dapat mengindikasikan proses degeneratif, nekrosis, atau perdarahan intratumoral, yang sering ditemukan pada makroadenoma berukuran besar.^[9]

Pada sekuens T1-weighted MRI, hasil penelitian menunjukkan bahwa hipointensitas merupakan temuan paling dominan, ditemukan pada 43,5% pasien. Gambaran hipointens ini biasanya menggambarkan jaringan dengan densitas rendah, seperti edema atau nekrosis, yang sering ditemukan pada tumor jinak dengan ukuran besar. Hyperintensitas, yang terlihat pada 30,4% pasien, dapat mengindikasikan adanya komponen kistik atau perdarahan subakut dalam lesi. Sementara itu, isointensitas, yang dilaporkan pada 26,1% pasien, menunjukkan sifat jaringan yang relatif serupa dibandingkan jaringan otak sekitarnya.^[16]

Pada sekuens T2-weighted MRI, hyperintensitas mendominasi, ditemukan pada 78,3% pasien. Gambaran ini menunjukkan kandungan air yang tinggi di dalam lesi, yang sering dikaitkan dengan edema atau perubahan kistik pada tumor. Sebaliknya, hipointensitas, yang terlihat pada 17,4% pasien, mungkin mencerminkan perdarahan kronis atau komponen fibrotik dalam tumor. Variasi ini menunjukkan heterogenitas karakteristik internal makroadenoma pituitari dan pentingnya interpretasi radiologis yang komprehensif dalam menentukan

diagnosis serta perencanaan terapi.^[15]

Ekstensi tumor ke struktur sekitarnya juga menjadi perhatian penting dalam penelitian ini. Mayoritas tumor menunjukkan ekstensi suprasellar, yang bertanggung jawab atas kompresi kiasma optik dan manifestasi visual. Beberapa kasus menunjukkan keterlibatan sinus kavernosus, yang berpotensi menyebabkan kompresi saraf kranial III, IV, V, dan VI, memicu gejala seperti oftalmoplegia, diplopia, atau nyeri wajah. Evaluasi lokasi dan ekstensi tumor melalui MRI menjadi dasar penting dalam menentukan pendekatan terapi, baik pembedahan transsphenoidal maupun radioterapi.^[26]

Implikasi Klinis dan Keterbatasan Penelitian

Hasil penelitian ini memiliki beberapa implikasi klinis yang penting. Pertama, dominasi gangguan visual sebagai keluhan utama menekankan pentingnya pemeriksaan oftalmologi rutin pada pasien dengan kecurigaan makroadenoma pituitari. Evaluasi visual dini dapat membantu mendeteksi kompresi kiasma optik sebelum kerusakan permanen terjadi, yang sering kali ditemukan pada pasien dengan tumor berukuran besar.^[13]

Kedua, karakteristik gambaran MRI yang bervariasi menunjukkan perlunya pendekatan individual dalam penanganan, terutama dalam mengevaluasi agresivitas tumor dan merencanakan tindakan bedah. Lesi dengan invasi sinus kavernosus atau komponen kistik dapat memengaruhi strategi pengobatan dan prognosis pasien.^[9]

Dalam konteks diagnosis banding, penting untuk mempertimbangkan beberapa lesi sellar dan parasellar yang dapat menyerupai makroadenoma pituitari pada gambaran MRI. Kraniofaringioma dapat menunjukkan gambaran kistik dengan kalsifikasi^[27], meningioma sellar memiliki karakteristik "dural tail sign" dan enhancement yang homogen^[28], sedangkan metastasis dapat menunjukkan peningkatan yang cepat

dengan erosi tulang yang lebih agresif.^[29] Selain itu, kista Rathke's cleft biasanya memiliki intensitas sinyal yang khas pada T1 dan T2^[30], sementara aneurisma arteri karotis interna dapat menunjukkan signal void pada MRI konvensional.^[31] Oleh karena itu, interpretasi yang cermat terhadap karakteristik spesifik pada MRI, dikombinasikan dengan pemeriksaan klinis dan endokrin yang komprehensif, sangat penting untuk menegaskan diagnosis yang tepat.

Namun, penelitian ini memiliki keterbatasan yang perlu diperhatikan. Desain retrospektif membuat penelitian ini bergantung pada data sekunder dari rekam medis, yang mungkin tidak selalu lengkap dan beberapa kasus makroadenoma, pasien tidak kembali untuk follow up diagnosis dan tindakan. Selain itu, jumlah sampel yang relatif kecil dan lokasi penelitian yang terbatas pada satu pusat kesehatan dapat memengaruhi generalisasi temuan ini.^[32]

Untuk mengatasi keterbatasan tersebut, penelitian prospektif dengan ukuran sampel yang lebih besar dan melibatkan beberapa pusat kesehatan direkomendasikan. Selain itu, evaluasi fungsi hormonal melalui pengukuran kadar hormon hipofisis akan memberikan gambaran yang lebih komprehensif tentang profil klinis makroadenoma pituitari. Penelitian lanjutan yang mengkaji outcome klinis setelah intervensi, seperti pembedahan atau radioterapi, juga akan sangat bermanfaat untuk memahami efektivitas terapi dan prognosis pasien.^[33]

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa makroadenoma pituitari lebih banyak ditemukan pada perempuan dengan usia rata-rata 46,95 tahun, dan keluhan utama berupa gangguan penglihatan seperti pandangan kabur (43,5%). Pencitraan MRI mengidentifikasi lesi solid pada sebagian besar pasien (69,6%) dengan intensitas sinyal bervariasi, di mana hiperintensitas pada T2 menjadi temuan dominan. Ekstensi tumor ke

kiasma optik dan sinus kavernosus sering menyebabkan komplikasi visual dan neurologis. Pemeriksaan MRI berperan penting dalam diagnosis dan perencanaan terapi, menekankan pentingnya evaluasi dini dan pendekatan multidisiplin untuk meningkatkan kualitas hidup pasien dengan makroadenoma pituitari.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada RSUD Dr. Saiful Anwar, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, serta para dokter dan staf radiologi atas kontribusi dan dukungan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Daly A, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 2020;49 3:347–55.
2. Molitch M. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA* 2017;317:516.
3. Mehta G, Lonser R. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. *Neuro-Oncology* 2016;19:762.
4. Chin S. Epidemiology of Functioning Pituitary Adenomas. *Endocrinology and Metabolism* 2020;35:237–42.
5. Melmed S, Kaiser U, Lopes M, Bertherat J, Syro L, Raverot G, et al. Clinical Biology of the Pituitary Adenoma. *Endocrine Reviews* 2022;43:1003–37.
6. Ntali G, Wass J. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary* 2018;21:111–8.
7. Gillett D, MacFarlane J, Bashari W, Crawford R, Harper I, Mendichovszky I, et al. Molecular Imaging of Pituitary Tumors. *Seminars in nuclear medicine* [Internet] 2023; Available from: <https://consensus.app/papers/molecular-imaging-of-pituitary-tumors-gillett-macfarlane/fdfd0e6dd64c530d96a1f0b41f731a58/>
8. Bashari W, Senanayake R, Fernández-Pombo A, Gillett D, Koulouri O, Powlson A, et al. Modern imaging of pituitary adenomas. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* [Internet] 2019; Available from: <https://consensus.app/papers/modern-imaging-of-pituitary-adenomas-bashari-senanayake/6b012a160a39564692e1cfea0485f559/>
9. Gupta K, Sahni S, Saggar K, Vashisht G. Evaluation of clinical and magnetic resonance imaging profile of pituitary macroadenoma: A

- prospective study. Journal of natural science, biology, and medicine 2018;9(1):34.
10. Chen W. Host innate immune responses to *Acinetobacter baumannii* infection. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2020;10:486.
11. Boertien T, Booi J, Majoie C, Drent M, Pereira A, Biermasz N, et al. 68Ga-DOTATATE PET imaging in clinically non-functioning pituitary macroadenomas. European Journal of Hybrid Imaging [Internet] 2020;4. Available from: <https://consensus.app/papers/68gadotatate-pet-imaging-in-clinically-nonfunctioning-boertien-booi/49987fe9f8f759dd9ea7d1f4a92b5670/>
12. Tresoldi A, Carosi G, Betella N, Del Sindaco G, Indirli R, Ferrante E, et al. Clinically Nonfunctioning Pituitary Incidentalomas: Characteristics and Natural History. Neuroendocrinology 2019;110:595–603.
13. Najmaldin A, Malek M, Madani NH, Ghorbani M, Akbari H, Khajavi A, et al. Non-functioning pituitary macroadenoma: surgical outcomes, tumor regrowth, and alterations in pituitary function—3-year experience from the Iranian Pituitary Tumor Registry. Hormones 2019;18:197–205.
14. Chen J, Wan Q, Zhu H, Ge Y, Wu L, Zhai J, et al. [The value of conventional magnetic resonance imaging based radiomic model in predicting the texture of pituitary macroadenoma]. Zhonghua yi xue za zhi 2020;100 45:3626–31.
15. Hassan R, Almalki Y, Basha M, Alduraibi S, Hassan AH, Aboualkheir M, et al. Predicting the Consistency of Pituitary Macroadenomas: The Utility of Diffusion-Weighted Imaging and Apparent Diffusion Coefficient Measurements for Surgical Planning. Diagnostics [Internet] 2024;14. Available from: <https://consensus.app/papers/predicting-the-consistency-of-pituitary-macroadenomas-hassan-almalki/10d80b6e09905b2f89b0359ec8331228/>
16. Romano A, Coppola V, Lombardi M, Lavorato L, Di Stefano D, Caroli E, et al. Predictive role of dynamic contrast enhanced T1-weighted MR sequences in pre-surgical evaluation of macroadenomas consistency. Pituitary 2016;20:201–9.
17. Bauman C, Milligan J, Labreche T, Riva J. Non-functioning pituitary macroadenoma: a case report from the patient perspective. Chiropractic & Manual Therapies [Internet] 2016;24. Available from: <https://consensus.app/papers/non-functioning-pituitary-macroadenoma-a-case-report-from-bauman-milligan/48a903a2618e5343b755edadeaf3314e/>
18. Krivosheeva Y, Ilovayskaya I. Primary signs of pituitary macroadenomas of different hormonal activity and specialists to whom patients referred at the first time. Medical Herald of the South of Russia [Internet] 2022; Available from: <https://consensus.app/papers/primary-signs-of-pituitary-macroadenomas-of-different-krivosheeva-ilovayskaya/47d18a452cdc5775b39b3439476c4d43/>
19. Jang M, Oh E, Lee H, Kim E, Kim S. Postoperative Symptoms and Quality of Life in Pituitary Macroadenomas Patients. Journal of Neuroscience Nursing [Internet] 2019; Available from: <https://consensus.app/papers/postoperative-symptoms-and-quality-of-life-in-pituitary-jang-oh/f40ecacc12de529296c8ee11adab6bc0/>
20. Shah D, Sen J. Pituitary Macroadenoma: A Comprehensive Case Study of Surgical Intervention and Postoperative Management. Cureus [Internet] 2024;16. Available from: <https://consensus.app/papers/pituitary-macroadenoma-a-comprehensive-case-study-of-shah-sen/2ae4b12180c5524b8cb099e118aba06b/>
21. Di Somma C, Scarano E, de Alteriis G, Barrea L, Riccio E, Arianna R, et al. Is there any gender difference in epidemiology, clinical presentation and co-morbidities of non-functioning pituitary adenomas? A prospective survey of a National Referral Center and review of the literature. Journal of Endocrinological Investigation 2021;44:957–68.
22. Rosinha P, Fonseca L, Amaral C, Ribeiro I, Cardoso M. Pituitary adenomas in the elderly: Retrospective comparative analysis of clinical/tumor features and surgical data by age group. Medicine [Internet] 2022;101. Available from: <https://consensus.app/papers/pituitary-adenomas-in-the-elderly-retrospective-roshina-fonseca/3fc997dfde8c584f87d69c24e67fd6de/>
23. Zhao Y, Lian W, Xing B, Wang R. The characteristics of and surgical treatment for pituitary adenomas in patients under 14 years old. Clinical neurology and neurosurgery 2019;184:105423.
24. Tran L, Papasavvas I, Herbort C. Pituitary Macroadenoma: Fooling the Ophthalmologist before Giving Him the Role of the Whistle-Blower. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2022;239 4:468–75.
25. Siddiqui MYA, Mohammed A, Fatih MA, Masoodi N, Elzouki AN. Benign tumor mimicking malignancy: Atypical presentation of hemorrhagic macroadenoma. Libyan Journal of Medical Sciences 2020;4:84–6.
26. Alashwah MA, Moharram M, Allakany A. Role of diffusion weighted magnetic resonance imaging DW-MRI in choice of the surgical approach for pituitary macroadenoma resection. The

- Egyptian Journal of Radiology and Nuclear medicine 2017;48:983–9.
27. Lee IH, Zan E, Bell WR, Burger PC, Sung H, Yousem DM. Craniopharyngiomas : Radiological Differentiation of Two Types. J Korean Neurosurg Soc 2016;59(5):466–70.
 28. Husni H, Hamrahian AH. Dural tail sign in meningiomas. AACE Clinical Case Reports 2021;7(3):226–7.
 29. Sitanggang FP, Ayusta IMDP, Suastari NMP. Peran MRI dalam pencitraan diagnostik tumor cerebellopontine angle (CPA). Baswara Press; 2021.
 30. Aydin S, Darko K, Detchou D, Barrie U. Rathke's cleft cysts: from pathophysiology to management. Neurosurgical Review 2024;47(1):522.
 31. Allaw S, Khabaz K, Given TC, Montas DM, Alcazar-Felix RJ, Srinath A, et al. A review of intracranial aneurysm imaging modalities, from CT to state-of-the-art MR. American Journal of Neuroradiology 2024;
 32. Constantinescu S, Duprez T, Fomekong E, Raftopoulos C, Alexopoulou O, Maiter D. Natural history and surgical outcome of incidentally discovered clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. Endocrine Connections [Internet] 2023;12. Available from: <https://consensus.app/papers/natural-history-and-surgical-outcome-of-incidentally-constantinescu-duprez/6d07fba141b2523f99b2468f02e20fb4/>
 33. Lelotte J, Mourin A, Fomekong E, Michotte A, Raftopoulos C, Maiter D. Both invasiveness and proliferation criteria predict recurrence of non-functioning pituitary macroadenomas after surgery: a retrospective analysis of a monocentric cohort of 120 patients. European journal of endocrinology 2017;178 3:237–46.

Artikel Penelitian

Analisis *Activated Clotting Time* pada Intervensi Koroner Perkutan Elektif dengan Heparin Bolus dan Kontinu di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Activated Clotting Time Analysis in Elective Percutaneous Coronary Intervention Using Bolus and Continuous Heparin at Dr. Saiful Anwar Hospital Malang

Aloysius Yuwono Suprpta¹ Sasmojo Widito¹, Setyasih Anjarwani¹

¹ Departemen Kardiovaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr Saiful Anwar Malang

Diterima 4 Februari 2025; direvisi 13 Februari 2025; publikasi 31 Oktober 2025

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Aloysius Yuwono Suprpta, Departemen Kardiovaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya-RSUD Dr Saiful Anwar Malang, Jalan Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia

Email:

ABSTRAK

Latar Belakang: Heparin tak terfraksi efektif mencegah trombotosis selama intervensi koroner perkutan (IKP). Analisis antara jenis kelamin, usia, IMT, diabetes, merokok, gagal jantung kronik (GJK), hipertensi, stroke, karakteristik lesi, skor CHA2DS2-VASc, trombosit, eGFR, dan kejadian perdarahan dengan pencapaian *activated clotting time* (ACT) bertujuan untuk menjelaskan korelasinya pada prosedur IKP elektif menggunakan pemberian heparin bolus diikuti oleh heparin kontinu.

Tujuan: Untuk mengevaluasi hubungan jenis kelamin, usia, BMI, diabetes, merokok, GJK, hipertensi, stroke, karakteristik lesi, skor CHA2DS2-VASc, trombosit, eGFR, dan kejadian perdarahan dalam mencapai ACT ≥ 300 detik pada pasien IKP elektif di RSSA.

Metode: Studi observasional ini menggunakan rekam medis pasien IKP elektif di RSSA dari Juli 2022 hingga Agustus 2024. Data dikumpulkan melalui Teknik *consecutive sampling*. Analisis univariat menggambarkan karakteristik sampel, sementara analisis bivariat menilai hubungan antar variabel. Regresi logistik digunakan untuk mengembangkan model prediktif jika ditemukan variabel signifikan.

Hasil: Di antara 43 sampel, 34,8% mencapai ACT ≥ 300 detik. Tidak ditemukan hubungan signifikan antara jenis kelamin, usia, BMI, diabetes, merokok, GJK, hipertensi, stroke, karakteristik lesi, skor CHA2DS2-VASc, trombosit, dan eGFR ($p=0,078$; $p=0,936$; $p=0,264$; $p=0,139$; $p=0,063$; $p=0,535$; $p=0,64$; $p=0,324$; $p=0,349$; $p=0,885$; $p=0,677$; $p=0,15$), namun didapatkan hubungan terbalik pada kelompok usia 60 – 69 tahun. Tidak ada pendarahan setelah prosedur.

Kesimpulan: Tidak didapatkan hubungan antara variabel jenis kelamin, usia, IMT, diabetes, merokok, GJK, hipertensi, stroke, karakteristik lesi, skor CHA2DS2-VASc, trombosit, dan eGFR terhadap pencapaian ACT pada pasien IKP elektif yang menerima bolus dan heparin berkelanjutan. Penelitian lebih lanjut dengan ukuran sampel yang lebih besar dan pengukuran ACT yang terstandarisasi direkomendasikan.

Kata Kunci: Waktu Pembekuan Aktif, Heparin, Merokok, CHA2DS2-VASc.

ABSTRAK

Background: Unfractionated heparin effectively prevents thrombosis during percutaneous coronary intervention (IKP). Analysis between sex, age, BMI, diabetes, smoking, chronic heart failure (CHF), hypertension, stroke, lesion characteristics, CHA2DS2-VASc score, platelet, eGFR, and bleeding events with activated clotting time (ACT) achievement aims to elucidate the correlation in elective IKP procedures using heparin bolus administration followed by continuous heparin.

Objective: To evaluate the relationship of sex, age, BMI, diabetes, smoking, CHF, hypertension, stroke, lesion characteristics, CHA2DS2-VASc score, platelet, eGFR, and bleeding events on achieving an ACT of ≥ 300 seconds in elective PCI patients at RSSA.

Methods: This observational study analysed medical records of elective IKP patients at RSSA from July 2022 to August 2024. Data were collected via consecutive sampling. Univariate analysis described sample characteristics, while bivariate analysis assessed variable relationships. Logistic regression was used to develop a predictive model if significant variables was found.

Results: Among 43 samples, 34.8% achieved ACT ≥ 300 seconds. No significant relationship was found among sex, age, BMI, diabetes, smoking, CHF, hypertension, stroke, lesion characteristics, CHA2DS2-VASc score, platelet, and eGFR ($p=0.078$; $p=0.936$; $p=0.264$; $p=0.139$; $p=0.063$; $p=0.535$; $p=0.64$; $p=0.324$; $p=0.349$; $p=0.885$; $p=0.677$; $p=0.15$ respectively), but there are reverse relationship in 60 – 69 years group. There is no bleeding event after procedure.

Conclusion: There is no relationship between variables sex, age, BMI, diabetes, smoking, CHF, hypertension, stroke, lesion characteristics, CHA2DS2-VASc score, platelet, and eGFR to ACT achievement in elective PCI patients receiving bolus and continuous heparin. Further research with larger sample sizes and standardized ACT measurements is recommended.

Keywords: Activated Clotting Time, Heparin, Smoking, CHA2DS2-VASc.

PENDAHULUAN

Meningkatnya kasus penyakit jantung koroner berkorelasi dengan peningkatan intervensi koroner perkutan (IKP). Data di Indonesia menunjukkan tren peningkatan prevalensi penyakit jantung koroner, dari 0,5% pada tahun 2013 menjadi 1,5% pada tahun 2018.^(1,2) Sementara pada tahun 2022, RSUD dr. Saiful Anwar Malang melaporkan telah menjalankan 674 prosedur (dari total 985) tindakan intervensi koroner perkutan (IKP) elektif, meningkat pada tahun 2023 menjadi 956 prosedur (dari total 1385).

Heparin tak terfraksi/heparin tetap menjadi komponen mendasar dalam intervensi koroner perkutan elektif, meskipun mulai bermunculan antikoagulan baru.^(3,4) Ketika diberikan secara intravena, heparin menimbulkan respons bervariasi karena permukaannya yang bermuatan negatif mudah berinteraksi dengan entitas bermuatan positif, termasuk protein, trombosit, protein plasma, dan sel endotel.^(5–7) Oleh karena itu, pemantauan konsentrasi heparin selama IKP

menggunakan activated clotting time (ACT) sangat penting.^(8,9)

Capaian heparin dalam kisaran terapeutik, target ACT 300-350 detik pada perangkat Hemochron, dapat mencegah kejadian trombosis selama IKP.^(8,9) Sebuah studi tentang heparin yang digunakan dalam ablasi fibrilasi atrium menunjukkan bahwa pemberian heparin bolus diikuti dengan secara efektif mempertahankan kisaran target ACT 300-400 detik sepanjang prosedur.⁽¹⁰⁾ Untuk mencapai dosis puncak dari pemberian heparin bolus secara teoritis memerlukan durasi singkat dalam hitungan menit, sedangkan pemberian intravena kontinu akan mencapai dosis puncak dalam waktu 4 hingga 6 jam sejak dimulainya.⁽⁸⁾ Waktu paruh pemberian heparin bolus bervariasi tergantung dosisnya, berkisar antara 30 menit pada dosis 25 IU/jam hingga 60 menit pada dosis 100 IU/jam.⁽¹⁰⁾ Waktu paruh infus heparin berkisar antara 60 hingga 90 menit.⁽⁸⁾ Dosis bolus yang disarankan untuk IKP elektif berkisar antara 70-100 IU per berat badan.⁽⁴⁾ Penelitian terdahulu dalam angioplasti koroner

transluminal perkutan menunjukkan bahwa bolus heparin 1000 IU diikuti oleh 2000 IU/jam menghasilkan antikoagulan yang memadai pada sebagian besar pasien dengan target ACT >250 detik.⁽¹¹⁾ Namun, belum ada data terkait capaian ACT pada dosis bolus heparin berdasarkan berat badan diikuti oleh heparin kontinu pada IKP elektif.

Selain permukaan heparin yang bermuatan negatif, variasi respons heparin dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti jenis kelamin, usia, obesitas, penyakit penyerta pasien termasuk diabetes, dan kebiasaan merokok.⁽¹²⁻¹⁶⁾ Penelitian menunjukkan bahwa pasien wanita dan usia tua mencapai kadar heparin yang lebih tinggi dengan dosis yang sama.^(17,18) Pasien yang menunjukkan faktor risiko diabetes atau merokok mengalami tantangan lebih besar dalam mencapai kadar heparin target dibandingkan dengan mereka yang tidak.^(15,16)

Skor CHA₂DS₂-VASc terutama digunakan untuk menilai risiko tromboemboli pada pasien dengan fibrilasi atrium.⁽¹⁹⁾ Komponen skor CHA₂DS₂-VASc (misalnya, gagal jantung kongestif, hipertensi, diabetes, stroke sebelumnya, penyakit pembuluh darah, dan usia) juga dikaitkan dengan disfungsi endotel, aterosklerosis, dan keadaan pro-trombotik, yang semuanya berkontribusi terhadap beban trombotik yang lebih tinggi.⁽²⁰⁻²²⁾ Di sisi lain, pasien dengan penyakit pembuluh darah multiple sering kali memiliki prognosis yang lebih buruk dan beban trombotik yang meningkat dibandingkan dengan mereka yang menderita penyakit pembuluh darah tunggal.⁽²³⁾ Pasien dengan beban trombotik yang lebih tinggi (high burden thrombus) akan meningkatkan aktivasi kaskade koagulasi^(24,25) dan lebih mungkin memerlukan dosis heparin yang lebih tinggi untuk mencapai efek antikoagulasi dan mencegah trombosis selama IKP.

Penelitian kami menganalisis jenis kelamin, usia, IMT, diabetes, merokok, gagal jantung kronik (GJK), hipertensi, stroke,

karakteristik lesi, skor CHA₂DS₂-VASc, trombosit, eGFR, dan kejadian perdarahan dikaitkan dengan pencapaian ACT untuk menjelaskan hubungannya pada prosedur IKP elektif yang menggunakan bolus heparin yang disesuaikan dengan berat badan dilanjutkan heparin kontinu. Penelitian ini juga diharapkan menjadi studi pendahuluan karena, sejauh ini, belum ada penelitian yang dipublikasikan terkait topik ini.

METODE

Desain studi

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional dengan metode pengambilan sampel secara konsekutif. Data sekunder dikumpulkan dari rekam medis IKP yang dilakukan pada bulan Juli 2022 sampai dengan Agustus 2024 di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

Persetujuan etis

Proyek penelitian ini telah mendapat persetujuan etis dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar, nomor referensi 400/051/K.3/102.7/2024.

Peserta & kriteria kelayakan

Peserta meliputi pasien yang menjalani IKP elektif yang menerima terapi heparin bolus yang disesuaikan dengan berat badan, diikuti oleh heparin kontinu dosis 2000 IU/jam. Data hasil ACT dikumpulkan selama pemeriksaan dalam waktu 60 menit setelah pemberian bolus heparin. Perangkat Hemochron digunakan untuk pengukuran ACT. Kriteria eksklusi meliputi pasien dengan catatan medis yang tidak lengkap (seperti berat badan, tinggi badan, dan riwayat medis), gangguan hemostasis seperti trombositopenia dan anemia, sebagaimana dikumpulkan dari data catatan medis pasien.

Pengukuran

Usia dikategorikan ke dalam skala nominal: kelompok 1 (<49 tahun), kelompok

2 (50-59 tahun), kelompok 3 (60-69 tahun), dan kelompok 4 (≥ 70 tahun). Indeks massa tubuh dihitung menurut WHO, menggunakan berat badan yang tercatat (dalam kg) pada saat datang dibagi dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter). IMT dikategorikan ke dalam skala ordinal: kelompok 1 (≤ 25) dan kelompok 2 (> 25). Diabetes dikategorikan ke dalam dua kelompok: kelompok diabetes dan kelompok non-diabetes, berdasarkan data rekam medis. Status merokok dikategorikan ke dalam dua kelompok: perokok (didefinisikan sebagai individu yang telah merokok secara teratur setidaknya satu batang rokok per minggu selama enam bulan atau total setidaknya 100 batang rokok dalam hidup mereka), dan bukan perokok (didefinisikan sebagai mereka yang tidak merokok secara teratur, khususnya telah merokok kurang dari 100 batang rokok dan tidak lebih dari satu batang rokok per minggu selama tidak lebih dari enam bulan dalam hidup mereka). Hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah istirahat $> 140/90$ mmHg setidaknya dua kali, atau riwayat hipertensi dan pengobatan antihipertensi saat ini. Stroke didefinisikan sebagai stroke sebelumnya, serangan iskemik transien (TIA), atau tromboemboli arteri dalam bentuk iskemia tungkai akut. Gagal jantung kronis didefinisikan sebagai gejala dan tanda gagal jantung (terlepas dari LVEF, termasuk HFpEF, HFmrEF, dan HFrEF), atau adanya LVEF asimtomatik $\leq 40\%$. Skor VASc CHA2DS2 merupakan indikator risiko tromboemboli yang terdiri dari parameter gagal jantung kronis, hipertensi, usia, diabetes, riwayat stroke, penyakit vaskular, dan jenis kelamin. Program MEDCALC digunakan untuk menghitung skor. Penyakit pembuluh darah multiple (multivessel

disease, MVD) adalah stenosis luminal minimal 70% pada minimal dua arteri koroner utama atau pada satu arteri koroner ditambah stenosis 50% atau lebih pada pembuluh koroner utama kiri (left main). Variabel ini dibagi menjadi kelompok lesi *multivessel* dan kelompok lesi *non-multivessel*. Trombosit dan eGFR diperoleh dari data rekam medis selama perawatan dan dimasukkan sebagai data numerik. Perdarahan adalah kejadian setelah prosedur IKP yang secara klinis nyata menurut kriteria TIMI. Semua variabel akan dikorelasikan dengan hasil pencapaian ACT, dikategorikan menjadi dua kelompok: ACT tercapai (≥ 300 detik) dan ACT tidak tercapai (< 300 detik).

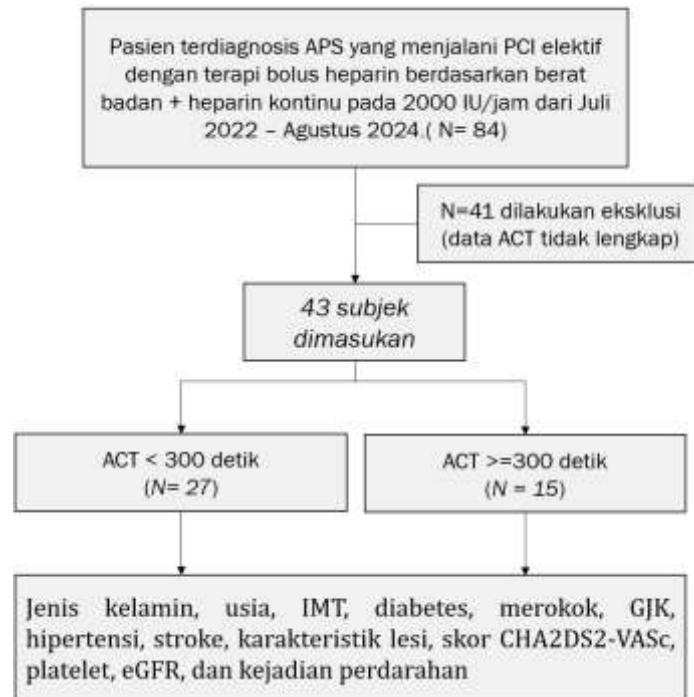
Analisis Statistik

Analisis menggunakan metode univariat dan bivariat. Hasil analisis univariat akan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi. Analisis bivariat menggunakan uji hipotesis tak berpasangan (Chi square, uji Fisher exact, Kolmogorov-Smirnov), yang menyajikan *odd ratio (OR)* dan signifikansi korelasi. Jika ditemukan variabel signifikan, analisis multivariat digunakan untuk mengevaluasi koefisien variabel independen dan menyusun model prediktif. Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 27.

HASIL

Pemilihan pasien

Selama Juli 2022 hingga Agustus 2024, total 84 sampel diperoleh menggunakan teknik pengambilan sampel berurutan. Dari jumlah tersebut, 41 sampel dikeluarkan karena kurangnya data. Akhirnya, 43 sampel dimasukkan dalam penelitian kami (gambar 1).



Gambar 1. Diagram alur pemilihan pasien

Karakteristik dasar

Tabel 1. Karakteristik awal pasien

Karakteristik	Jumlah, N (%)	EVALUASI		OR	95% CI	nilai p
		ACT <300 (n=28)	ACT ≥300 (n=15)			
Karakteristik Dasar						
Jenis Kelamin				4,7	0,75-29,7	0,078*
Laki-laki	37 (86)	26 (92.9)	11 (73.3)			
Perempuan	6 (14)	2 (7.1)	4 (26.7)			
Usia						0,936^
< 49 th	8 (18.6)	6 (21.4)	2 (13.3)			
50 – 59 th	13 (30.2)	6 (21.4)	7 (46.7)			
60 – 69	15 (34.9)	13 (46.4)	2 (13.3)			
>=70	7 (16.3)	3 (10.7)	4 (26.7)			
Tinggi Badan						
Rerata	162,37±6,7	162,6±6,3	161,93±7,7			
Maksimal	175	175	175			
Minimal	145	150	145			
Berat Badan						
Rerata	63,76±9,1	63,21±9,6	64,8±8,3			
Maksimal	83	83	78			
Minimal	40	40	51			
Indeks Massa Tubuh (IMT)				2.057	0,57-7,36	0,264*
<= 25	25 (58.1)	18 (64.3)	7 (46.7)			
> 25	18 (41.9)	10 (35.7)	8 (53.3)			
TDS						
Rerata	124,86±13,48	122,57±9,8	129,13±18,1			
Maksimal	161	141	161			
Minimal	100	100	104			
TDD						
Rerata	77,13±6,9	76,28±7	78,73±6,6			
Maksimal	92	92	90			
Minimal	60	60	69			
Faktor Risiko						

Merokok				0,292	0,07-1,09	0,063*
TIDAK	15 (34.9)	7 (25)	8 (53.3)			
Ya	28 (65.1)	21 (75)	7 (46.7)			
Diabetes				0,364	0,09-1,42	0,139*
TIDAK	25 (58.1)	14 (50)	11 (73.3)			
Ya	18 (41.9)	14 (50)	4 (26.7)			
Hipertensi				0,738	0,20-2,62	0,64*
TIDAK	18 (41.9)	11 (39)	7 (46,6)			
Ya	25 (58,1)	17 (61)	8 (53,4)			
Stroke/TIA/Tromboemboli Arteri				3,25	0,47-22,06	0,324**
TIDAK	38 (88,4)	26 (92,8)	12 (80)			
Ya	5 (11,6)	2 (7,2)	3 (20)			
Gagal Jantung Kronis				1,57	1,25-1,99	0,535**
TIDAK	2 (4,6)	2 (7)	0 (0)			
Ya	41 (95,4)	26 (93)	15 (100)			
Angiografi						
Penyakit multivessel				3	1,95-4,60	0,349**
TIDAK	1 (2,2)	0 (0)	1 (6,7)			
Ya	42 (97,8)	28 (100)	14 (93,3)			
Skoring						
CHA2DS2-VaSc						0,885#
Rerata	3,67±1,40	3,67±1,33	3,66±1,58			
Maksimal	7	7	7			
Minimal	2	2	2			
Laboratorium						
Trombosit (dalam ribuan)						0,677§
Rerata	272,11±59,52	274,92±62,26	266,86±55,75			
Maksimal	448	448	402			
Minimal	176	176	195			
eGFR (ml/menit/1,73)						0,15§
Rerata	70,2±22,2	73,81±21,8	63,48±22,39			
Maksimal	118	118	96,2			
Minimal	24,6	24,6	28,2			
HbA1C				0,464	0,10-2,07	0,308*
< 7% dari	27 (65,9)	17 (60,7)	10 (76,9)			
≥7%	14 (34,1)	11 (39,3)	3 (23,1)			
Bolus Heparin (IU/bb)						
Rerata	82±9,28	82,82±8,78	80,46±10,3			0,435#
Maksimal	109	100	109			
Minimal	60	60	68			

*Uji chi kuadrat; **Uji eksak Fisher; **Uji Kolmogorov-Smirnov; **Uji Mann-Whitney; **Uji T tidak berpasangan

TDS, Tekanan Darah Sistolik; TDD, Tekanan Darah Diastolik; BMI, Indeks Massa Tubuh; HbA1C, Hemoglobin A1C; eGFR, perkiraan laju filtrasi glomerulus; ACT, Activated Clotting Time; OR, Odd Ratio; CI, Confident Interval 95%; IU, Satuan Internasional; bb, berat badan.

Tabel 1 menyajikan distribusi karakteristik sampel. Sebanyak 15 sampel (34,8%) mencapai ACT ≥300 detik. Dari sampel tersebut, 86% adalah laki-laki (n=37) dan 14% adalah perempuan (n=6). Kelompok usia 3 (60 hingga 69 tahun) menunjukkan jumlah tertinggi, dengan n=15 (34,9%). Sampel dengan BMI ≤25 mencapai 58,1% (n=25) dan BMI >25 mencapai 41,9% (n=18). Sebagian besar sampel adalah perokok (n=28, 65,1% vs n=15, 34,9%). Sampel lebih sedikit menderita diabetes (n=18,

41,9% vs n=25, 58,1%) maupun stroke (n=5, 11,6% vs n=38, 88,2%), namun lebih banyak mengalami hipertensi (n=25, 58,1% vs n=18, 41,9%). Lebih dari separuh sampel mengalami CHF (n=41, 95,4% vs n=2, 4,6%). Karakteristik angiografi menunjukkan 97,8% sampel mengalami penyakit multivessel. Rata-rata skor CHA2DS2 VASc adalah 3,67 (3,67 pada kelompok ACT <300 vs 3,66 pada kelompok ACT ≥ 300). Rata-rata bolus heparin adalah 82 IU/kg bb (82,82 pada kelompok ACT <300 vs 80,46 pada

kelompok ACT ≥ 300). Tidak ada perdarahan yang dilaporkan pada seluruh sampel setelah prosedur IKP.

Temuan utama

Analisis bivariat variabel kategorik tidak berpasangan menggunakan uji Chi-square menunjukkan besaran signifikansi hasil variabel jenis kelamin ($p=0,078$), BMI ($p=0,264$), merokok ($p=0,063$), diabetes ($p=0,139$), dan hipertensi ($p=0,64$).

Uji Fisher exact dilakukan untuk stroke ($p=0,324$), GJK ($p=0,535$), dan penyakit *multivessel* ($p=0,349$).

Uji Kolmogorov - Smirnov dilakukan pada variabel usia dengan hasil $p=0,215$. Uji Mann-Whitney dilakukan pada skor CHA2DS2-VASc, yang menunjukkan peringkat rata-rata kelompok ACT <300 detik sedikit lebih tinggi ($p=0,885$). Dosis bolus rata-rata heparin yang diberikan adalah $82,81 \pm 8$ pada ACT <300 detik dan $80,46 \pm 10$ pada ACT ≥ 300 detik ($p=0,435$). Analisis Uji-T tidak berpasangan untuk jumlah trombosit dan eGFR tidak menunjukkan hubungan yang signifikan (masing-masing $p=0,677$; $p=0,15$).

DISKUSI

Dalam penelitian kami, kurang dari setengah sampel mencapai ACT ≥ 300 detik (34,9%). Penelitian Rath dan Bennett menunjukan efek antikoagulasi yang adekuat dengan menggunakan heparin bolus 10.000 IU diikuti oleh 2000 IU/jam dalam prosedur angioplasti koroner perkutan.⁽¹¹⁾ Analisis internal oleh Lee et al. menunjukkan bahwa pemberian bolus heparin 50 IU/kg berdasar berat badan rata-rata diikuti oleh 15 IU/kg/jam pada prosedur IKP menyebabkan antikoagulasi yang cepat dan efisien.⁽⁶⁾ Kim et al. juga menunjukkan hasil ACT yang lebih stabil dengan pemberian heparin bolus diikuti dengan infus berkelanjutan dalam prosedur ablasi fibrilasi atrium (AF).⁽²⁶⁾ Pemberian bolus heparin di awal, diikuti dengan pemberian heparin kontinu,

dilakukan untuk mempertahankan target ACT sambil meminimalkan fluktuasi dosis heparin yang terkait dengan bolus berulang.^(6,26) Penting untuk dicatat bahwa Rath dan Bennett menggunakan dosis heparin yang tinggi tanpa memperhatikan berat badan pasien, sementara Lee dkk. memberi dosis heparin menggunakan berat badan rata-rata. Heparin bolus akan mencapai kadar terapeutik puncak dengan cepat lalu bertahan dengan waktu paruh rata-rata 60 hingga 90 menit.^(6,8,10) Studi kami tidak memiliki data ACT awal setelah pemberian heparin bolus, sehingga sulit untuk memastikan apakah nilai ACT tercapai pada dosis bolus. Jika target koagulasi gagal dicapai di awal, dan heparin kontinu belum mencapai target antikoagulasi, evaluasi ACT <60 menit kemungkinan akan menunjukkan hasil yang rendah.

Studi kami menunjukkan bahwa sampel pria 6 kali lebih banyak daripada sampel wanita. Meskipun tidak signifikan secara statistik, wanita memiliki kemungkinan 4,7 kali lebih besar untuk mencapai ACT daripada pasien pria (OR 4,7, $p=0,078$). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa wanita mencapai konsentrasi heparin yang jauh lebih tinggi daripada pria ketika diberikan dosis heparin yang sama. Perbedaan ini disebabkan oleh variasi massa tubuh dan kadar hormon.⁽¹⁷⁾ Namun, pada wanita pascamenopause, risiko trombosis dan gangguan koagulasi setara dengan pria.⁽¹²⁾

Tidak didapatkan hubungan signifikan antara kelompok usia dan pencapaian ACT ≥ 300 detik ($p=0,936$). Saat dilakukan subanalisa pada kelompok usia 60 – 69 tahun didapatkan hubungan terbalik yang signifikan (OR 0.178 [95%CI 0.034 – 0.937], $p=0.03$). Secara teoritis, pasien lanjut usia menunjukkan pencapaian aPTT yang lebih tinggi setelah pemberian heparin dosis standar.⁽¹³⁾ Terdapat perbedaan hasil yang mungkin disebabkan oleh distribusi kelompok yang tidak merata (lebih dominan pada kelompok 60 – 69 tahun) dan faktor

risiko tambahan yang tidak dapat dikesampingkan, seperti gangguan ginjal, peradangan, dan resistensi heparin pada rentang kelompok ini.⁽²⁷⁾ Ketidakmampuan penelitian kami untuk menunjukkan hubungan yang signifikan pada kelompok umur secara umum dapat disebabkan oleh jumlah sampel yang tidak mencukupi.

Meskipun tidak ada signifikansi statistik, ada kecenderungan kelompok IMT >25 memiliki kemungkinan 2 kali lebih besar untuk mencapai target ACT (OR 2,0, $p=0,264$). Hal ini dikaitkan dengan dosis bolus heparin yang lebih tinggi pada subjek dengan berat badan meningkat. Penelitian tentang heparin pada individu obesitas (IMT $\geq 30\text{kg/m}^2$) dan obesitas berat (IMT $\geq 40\text{kg/m}^2$) menunjukkan kemungkinan yang lebih rendah untuk mencapai target ACT.^(28,29) Dalam penelitian kami, hanya sejumlah kecil subjek ($N=3$) yang memenuhi kriteria obesitas sehingga pengaruhnya sangat kecil.

Tidak didapatkan hubungan signifikan antara kelompok diabetes dan ACT ≥ 300 detik ($p=0,139$). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasien dengan hiperglikemia dan resistensi insulin menunjukkan respons koagulasi yang meningkat terhadap faktor jaringan, faktor VII, dan faktor XII, yang berpotensi mengganggu pencapaian waktu pembekuan aktif (ACT).⁽¹⁶⁾ Namun, penelitian kami sejalan dengan temuan Qiu et al., yang menunjukkan bahwa waktu paruh UFH konsisten (atau sama) pada pasien dengan dan tanpa diabetes.⁽³⁰⁾

Tidak didapatkan hubungan signifikan antara merokok dan target ACT ≥ 300 detik; namun, ada kemungkinan 70% bahwa perokok tidak memenuhi target ACT (OR 0,292, $p=0,063$). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa merokok meningkatkan faktor koagulasi dan mengurangi kadar antitrombin III (AT III),^(15,31) meskipun pencapaian ACT mungkin tidak terpengaruh.⁽³²⁾ Ketidakmampuan penelitian kami untuk

menunjukkan hubungan yang signifikan dapat dikaitkan dengan beberapa faktor, termasuk ukuran sampel yang tidak mencukupi, kegagalan untuk membedakan antara mantan perokok, riwayat merokok, dan perokok aktif, serta mengabaikan durasi penghentian merokok di antara peserta. Gangguan koagulasi, khususnya kadar fibrinogen plasma yang meningkat, dipengaruhi oleh konsumsi rokok harian. Konsentrasi fibrinogen plasma akan menurun setelah penghentian merokok.⁽¹⁵⁾

Secara teoritis, skor CHA2DS2 VASc merupakan indikator peningkatan risiko tromboemboli.⁽¹⁹⁾ Namun, kami tidak menemukan hubungan signifikan antara skor CHA2DS2 VASc dan target ACT ≥ 300 detik ($p=0,885$). Komponen skor CHA2DS2 VASc seperti CHF, hipertensi, dan stroke, juga tidak menunjukkan hubungan signifikan dengan pencapaian target ACT (masing-masing $p=0,535$, $p=0,64$, $p=0,324$). Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh kurangnya jumlah sampel sehingga kami gagal mendeteksi hubungan tersebut.

Penyakit *multivessel* berhubungan dengan beban trombus yang tinggi,⁽²³⁾ yang berpotensi meningkatkan dosis heparin.⁽²⁴⁾ Hampir semua sampel (97,8%) menunjukkan penyakit *multivessel* sehingga perbedaan efek antara kedua kelompok ACT tidak signifikan ($p=0,349$).

Analisis jumlah trombosit dan kelompok target ACT tidak menunjukkan hubungan yang signifikan ($p=0,677$). Jumlah trombosit memengaruhi efek samping pemberian heparin dan pemantauan ACT.⁽³³⁾ Pada kedua kelompok ACT, nilai trombosit rata-rata hampir sama, yang dapat menyebabkan perbedaan efek yang tidak signifikan untuk setiap kelompok.

Tidak didapatkan hubungan signifikan antara fungsi ginjal dan pencapaian ACT ($p=0,15$). Secara umum, penyesuaian dosis heparin tidak diperlukan pada gangguan ginjal.^(8,34) Namun, beberapa penelitian menyarankan penyesuaian dosis pada gagal

ginjal kronis karena sebagian kecil heparin akan dikeluarkan melalui ginjal.⁽⁶⁾ Dalam penelitian kami, eGFR rata-rata di kedua kelompok ACT > 60, sehingga baik aktivitas heparin maupun hasil pemantauan ACT tidak memengaruhi kedua kelompok.

Subanalisis terhadap 41 sampel dengan data HbA1C menunjukkan bahwa sebagian besar subjek berada dalam kadar gula yang terkendali (HbA1C <7%, 65,9%), terlepas dari riwayat diabetes pasien. Pada kelompok target ACT ≥ 300 detik, proporsi individu dengan HbA1C <7% secara signifikan lebih tinggi daripada mereka yang memiliki HbA1C $\geq 7\%$ (76,9% vs 26,7%). Namun, analisis statistik menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar HbA1C dan pencapaian ACT ≥ 300 detik ($p=0,308$).

Dosis bolus heparin yang direkomendasikan untuk IKP elektif berkisar antara 70 hingga 100 IU/kgBB.⁽⁴⁾ Kedua kelompok menunjukkan dosis yang sesuai dalam kisaran yang direkomendasikan. Meskipun berada dalam kisaran yang direkomendasikan, kurang dari 50% sampel mencapai ACT ≥ 300 detik. Raschke dkk. menunjukkan bahwa pemberian heparin berdasarkan berat badan menghasilkan pencapaian target terapi yang lebih cepat daripada heparin dosis tetap.^(4,35) Namun, target terapi tersebut bisa saja tidak tercapai jika berat badan dihitung menggunakan estimasi subjektif.⁽³⁶⁾ Penelitian ini menggunakan data sekunder di mana tidak diketahui standardisasi dalam pengumpulan data berat badan dan tinggi badan, sehingga terkesan subjektif dan dapat mengaburkan hasil perhitungan.

Semua sampel tidak mengalami penarikan darah selama perawatan di rumah sakit, sehingga tidak didapatkan kemaknaan secara statistik.

Keterbatasan penelitian ini adalah desain retrospektif dan ketergantungan pada data sekunder dari rekam medis yang dapat meningkatkan bias, khususnya dalam

menilai berat badan, tinggi badan, dan keakuratan riwayat merokok pasien. Jumlah sampel yang kecil mengurangi kemampuan untuk menilai signifikansi hubungan antar variabel. Prosedur untuk menentukan waktu pemeriksaan ACT selama pelaksanaan IKP elektif kurang terstandardisasi, sehingga terjadi inkonsistensi dalam waktu pengambilan ACT awal dan/atau pemantauan ACT pada interval 30 menit setelah pemberian bolus dan heparin kontinu. Lebih jauh, penelitian kami tidak memperhitungkan pemberian heparin intrakoroner selama IKP elektif, yang dapat memengaruhi hasil perhitungan ACT.

KESIMPULAN

Dari 43 sampel, 34,8% mencapai ACT ≥ 300 detik. Tidak didapatkan hubungan signifikan secara statistik antara jenis kelamin, usia, IMT, diabetes, merokok, gagal jantung kronis, hipertensi, stroke, karakteristik lesi, skor CHA2DS2-VASc, jumlah trombosit, dan fungsi ginjal dengan ACT. Hasil subanalisa, kelompok usia 60 – 69 tahun memiliki hubungan terbalik signifikan terhadap pencapaian target ACT yang dimungkinkan karena distribusi kelompok yang tidak merata, adanya gangguan metabolik yang tidak terevaluasi, dan resistensi heparin.

Dosis bolus heparin yang lebih tinggi dapat dipertimbangkan untuk mencapai target ACT di awal dan memperpanjang waktu paruh, sembari menunggu capaian dosis terapi heparin kontinu. Penelitian lanjutan diperlukan yang melibatkan jumlah sampel yang lebih besar dan prosedur pemeriksaan ACT terstandar untuk menjelaskan hubungan pencapaian ACT ≥ 300 detik pada pasien yang menjalani IKP elektif dengan heparin bolus diikuti oleh heparin kontinu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Badan Litbangkes). Laporan

- Riskesdas 2013 Nasional. Lemb Penerbit Balitbangkes. 2013;1275–9.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Badan Litbangkes). Laporan Riskesdas 2018 Nasional.pdf. Lembaga Penerbit Balitbangkes. 2018. p. 674.
3. Nader E. Awad, M.D., AMR F. Abo El Fotouh MD., Asem Sh. ABD EL Khalique, M.Sc., Jane N.R. ABOULENEIN MD. Calculating the Effective Intravenous Heparin Dose: Comparison between Lean and Actual Body Weight-Based Dosing in Obese Patients. *Med J Cairo Univ.* 2020;88(6):1239–45.
4. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(3):E18–114.
5. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertolotti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells.* 2022;11(20):1–17.
6. Lee MS, Kong J. Heparin Physiology, and Clinical Application. 2015;16(3):189–99.
7. Hoebink M, Roosendaal LC, Beverloo MJ, Wiersema AM, van der Ploeg T, Steunenberg TAH, et al. Clinical Outcomes of 5000 IU Heparin Versus Activated Clotting Time–Guided Heparinization During Noncardiac Arterial Procedures: A Propensity Score Matched Analysis. *J Endovasc Ther.* 2024;00(X):1–10.
8. Deepak WB, George B, Christie B, Richard B, Michael B, Boden. Book Review: Opie’s Cardiovascular Drugs: A Companion to Braunwald’s Heart Disease. Elsevier. 2021;36(7):772–772.
9. Gouin-thibault I, Mansour A, Hardy M, Guéret P, Maistre E De, Siguret V, et al. Management of Therapeutic-intensity Unfractionated Heparin: A Narrative Review on Critical Points Laboratory Tests for Unfractionated Heparin. *TH Open.* 2024;0(8):e297–e307.
10. Derbalah A, Duffull S, Newall F, Moynihan K, Al-Sallami H. Revisiting the Pharmacology of Unfractionated Heparin. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2019;58(8):1015–28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00751-7>
11. Rath B, Bennett DH. Monitoring the effect of heparin by measurement of activated clotting time during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Br Heart J.* 1990;63(1):18–21.
12. Gallù M, Marrone G, Legramante JM, De Lorenzo A, Di Daniele N, Noce A. Female Sex as a Thromboembolic Risk Factor in the Era of Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020(1):1–9.
13. Schurr JW, Muske AM, Stevens CA, Culbreth SE, Sylvester KW, Connors JM. Derivation and Validation of Age- and Body Mass Index-Adjusted Weight-Based Unfractionated Heparin Dosing. *Clin Appl Thromb.* 2019;25(0):1–5.
14. Gigante, Bruna; Tamargo, Juan; Stefan, Agewall; Dan, Atar; Jurrien, ten Berg; Gianluca C et al. Update on Antithrombotic therapy and body mass. A Clinical Consensus Statement of the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother* [Internet]. 2024;10(7):614–45. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcvp/advance-article/doi/10.1093/ehjcvp/pvae064/7750039>
15. Trimolé R, Manzi H, Hosseini K, Remen T, Tous-saint-Hacquard M, Camenzind E. Smoking and Activated Clotting Time during coronary angiography and angioplasty: protocol for the ACT-Tobacco trial. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(2):1–8.
16. Li X, Weber NC, Cohn DM, Hollmann MW, Devries JH, Hermanides J, et al. Effects of hyperglycemia and diabetes mellitus on coagulation and hemostasis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2419–33.
17. Roosendaal LC, Wiersema AM, Smit JW, Doganer O, Blankensteijn JD, Jongkind V. Editor’s Choice – Sex Differences in Response to Administration of Heparin During Non-Cardiac Arterial Procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg* [Internet]. 2022;64(5):557–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.08.005>
18. Roth AR, Lazris A, Haskell H, James J. Lown Right Care Anticoagulation in Older Adults. *Am Fam Physician* www.aafp.org/afp [Internet]. 2020;101. Available from: www.mdcalc.com/cha2ds2-vasc-score-atrial-fibrillation-
19. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting K V, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2024;(00):1–101.
20. Ceyhun G. The relationship of the serum endocan level with the CHA2DS2-VASc score in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Egypt Hear J* [Internet]. 2021;73(1):9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00132-1>
21. Reddy, PalemSumanth; Kumar, Kondapaka-Kiran; Vanajakshamma V. Is CHA2DS2-VASc Score Useful in Predicting Atherosclerosis Burden? *IOSR J Dent Med Sci.* 2019;18(4):59–63.

22. Hayashi T. Do the Components of CHA2DS2-VASc Score Affect Stroke Severity and Outcome? *Circ J*. 2016;80(1):74–5.
23. Tommasino A, Dell'Aquila F, Cesario V, Tempesini F, Casenghi M, Giovannelli F, et al. Multivessel disease in patient with acute myocardial infarction: current treatment strategies and future perspectives. *Vessel Plus* [Internet]. 2024;8:24. Available from: <http://dx.doi.org/10.20517/2574-1209.2023.138>
24. Ren H, Zheng Y, Hu X, Yang Y, Zhang Y, Sun Y, et al. High thrombus burden: a review of mechanisms and treatments. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(11):13068–78.
25. Vilahur G, Fuster V. Interplay between platelets and coagulation: from protective haemostasis to pathological arterial thrombosis. *Eur Heart J* [Internet]. 2025 Feb 1;46(5):413–23. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae776>
26. Kim TS, Kim SH, Kim BK, Kim JY, Kim JH, Jang SW, et al. Randomized Comparison of Continuous Versus Intermittent Heparin Infusion During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(3):319–26.
27. Levy JH, Frere C, Koster A. Resistance to unfractionated heparin in the ICU: evaluation and management options. *Intensive Care Med* [Internet]. 2023;49(8):1005–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07103-x>
28. Gerlach A, Folino J, Morris B, Murphy C, Stawicki S, Cook C. Comparison of heparin dosing based on actual body weight in non-obese, obese and morbidly obese critically ill patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2013;3(3):195–9.
29. George C, Barras M, Coombes J, Winckel K. Unfractionated heparin dosing in obese patients. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2020;42(2):462–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01004-5>
30. Qiu H, Jin L, Chen J, Shi M, Shi F, Wang M, et al. Comprehensive glycomic analysis reveals that human serum albumin glycation specifically affects the pharmacokinetics and efficacy of different anticoagulant drugs in diabetes. *Diabetes*. 2020;69(4):760–70.
31. Anshika Srivastava, Kshama Tiwari, Sumaiya Irfan, Noorin Zaidi, Sharique Ahmad, Syed Riaz Mehdi. Cigarette smoking and its effect on coagulation profile, hematological parameters, and oxygen saturation in healthy blood donor. *Asian J Med Sci*. 2024;15(8):140–50.
32. Roosendaal LC, van Os TEK, van Es N, Hoebink M, Wiersema AM, Blankensteijn JD, et al. The Effect of Smoking on the Activated Clotting Time and the Incidence of Complications in Noncardiac Arterial Procedures. *J Endovasc Ther* [Internet]. 2023;00(0):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/15266028231207027>
33. Liu Y, Yuan Z, Han X, Song K, Xing J. A Comparison of Activated Partial Thromboplastin Time and Activated Coagulation Time for Anticoagulation Monitoring during Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *Hamostaseologie*. 2021;43(3):171–8.
34. DeBiase C, Giuliano CA, Doshi M, Ganoff M, Alexander Paxton R. Enoxaparin versus unfractionated heparin for venous thromboembolism prophylaxis in renally impaired ICU patients. *Pharmacotherapy*. 2021;41(5):424–9.
35. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care nomogram. *Ann Intern Med* [Internet]. 1993;119(9):874–81. Available from: <http://www.annals.org/content/119/9/874.full>
36. Dos Reis MacEdo LG, De Oliveira L, Pintão MC, Garcia AA, Pazin-Filho A. Error in body weight estimation leads to inadequate parenteral anticoagulation. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2011;29(6):613–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2010.01.006>

Tinjauan Pustaka

Optimalisasi Hasil pada Ruptur Septal Ventrikel : Strategi Integratif dan Tantangan Modern

Optimizing Outcomes in Ventricular Septal Rupture: Integrative Strategies and Modern Challenges

Muhammad Azhar Rosyidi¹, Setyasih Anjarwati¹, Valerinna Yogibuana¹

¹ Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia – RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Diterima 22 November 2025; direvisi 28 November 2025; publikasi 31 Oktober 2025

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Muhammad Azhar Rosyidi.
Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia – RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia.
E-mail : theazhross@gmail.com

ABSTRAK

Infark Miokard Akut (IMA) memerlukan penanganan segera untuk mencegah komplikasi serius, salah satunya adalah Ruptur Septum Ventrikel (RSV). Komplikasi ini membutuhkan pendekatan multidisiplin karena melibatkan interaksi yang kompleks antara kerusakan iskemik, stres mekanik, dan proses inflamasi dalam jantung. RSV pasca-IMA menyebabkan terjadinya shunt dari ventrikel kiri ke kanan, yang mengakibatkan perubahan hemodinamik dan memengaruhi fungsi jantung serta sirkulasi sistemik. Ekokardiografi menjadi modalitas utama untuk menilai ukuran dan lokasi ruptur, meskipun modalitas pencitraan lain juga digunakan untuk menilai perubahan hemodinamik secara lebih mendetail. Penanganan awal RSV pasca-IMA difokuskan pada stabilisasi hemodinamik menggunakan terapi medikamentosa. Namun, dukungan sirkulasi mekanik, seperti *Intra-Aortic Balloon Pump* (IABP) atau *Extra Corporeal Membrane Oxygenation* (ECMO), sering kali diperlukan pada kasus yang lebih berat. Penutupan dengan pembedahan tetap menjadi standar pengobatan utama, meskipun waktu optimal untuk melakukan pembedahan masih menjadi perdebatan di antara para ahli. Sebagai alternatif, penutupan transkateter menggunakan perangkat penutup dapat digunakan baik sebagai terapi akut, subakut, maupun definitif, tergantung pada kondisi pasien. Pengelolaan RSV pasca-IMA melibatkan stabilisasi hemodinamik serta keputusan antara penutupan bedah atau transkateter, yang harus mempertimbangkan profil klinis pasien dan keahlian tim medis yang terlibat.

Kata Kunci: Infark Miokard Akut; Ruptur Septum Ventrikel; Komplikasi Mekanik; Penutupan Transkateter Perkutaneus

ABSTRACT

Acute Myocardial Infarction (AMI) requires immediate management to prevent serious complications, one of which is Ventricular Septal Rupture (VSR). This complication necessitates a multidisciplinary approach due to the complex interaction between ischemic injury, mechanical stress, and inflammatory processes within the heart. Post-AMI VSR leads to a left-to-right shunt, resulting in hemodynamic changes that affect both cardiac function and systemic circulation. Echocardiography serves as the primary modality for assessing the size and location of the rupture, although other imaging modalities are also employed for a more detailed evaluation of hemodynamic alterations. Initial management of post-AMI VSR focuses on hemodynamic stabilization through medical therapy. However, mechanical circulatory support, such as Intra-Aortic Balloon Pump (IABP) or Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO), is often required in more severe cases. Surgical closure remains the gold standard of



treatment, although the optimal timing for surgery is still debated among experts. As an alternative, transcatheter closure using occluder devices can be employed as acute, subacute, or definitive therapy, depending on the patient's condition. The management of post-AMI VSR involves hemodynamic stabilization and a decision between surgical or transcatheter closure, which must take into account the patient's clinical profile and the expertise of the medical team involved.

Keywords: Acute Myocardial Infarction; Ventricular Septal Rupture; Mechanical Complications; Percutaneous Transcatheter Closure

PENDAHULUAN

Ruptur septum ventrikel (RSV) merupakan salah satu komplikasi serius yang dapat terjadi setelah infark miokard akut (IMA) dan secara signifikan meningkatkan morbiditas serta mortalitas. Seiring dengan kemajuan prosedur reperfusi akut untuk IMA, kejadian RSV semakin jarang dan umumnya terdeteksi lebih awal setelah IMA. RSV merupakan komplikasi mekanik paling umum yang terjadi pasca-IMA.⁽¹⁾ Berdasarkan laporan Elbadawi, dari 13.767 pasien yang mengalami komplikasi mekanik, 10.344 (75%) di antaranya adalah RSV, sedangkan sisanya adalah regurgitasi mitral akibat robekan otot papiler (19%) atau robekan dinding ventrikel (6%). Hasil akhir dari RSV biasanya berupa gagal jantung (baik gagal jantung kiri, gagal jantung kanan, atau keduanya) dan syok kardiogenik. Komplikasi ini sering dikaitkan dengan metode reperfusi tradisional dan memiliki prevalensi komplikasi mekanik yang tinggi, yaitu sekitar 2%.⁽²⁾ Namun, dengan diperkenalkannya metode trombolisis serta prosedur reperfusi baru seperti intervensi koroner perkutan (IKP), insiden RSV menurun secara drastis menjadi 0,31%. Meskipun insidensi RSV menurun, tingkat mortalitas tetap cukup tinggi, berkisar antara 41%-80%, tanpa ada penurunan yang signifikan dalam beberapa dekade terakhir, sehingga RSV pasca-IMA tetap memerlukan perhatian serius.⁽³⁾

EPIDEMIOLOGI

Insiden RSV bervariasi berdasarkan populasi yang diteliti serta kondisi

kardiovaskular yang mendasarinya. Pada era sebelum penggunaan trombolisis, komplikasi RSV pasca-IMA tercatat sebesar 1% hingga 2%. Namun, studi terbaru menunjukkan bahwa insiden RSV menurun menjadi 0,17% hingga 0,31%. Menurut laporan Elbadawi yang didasarkan pada data *National Inpatient Sample* (NIS) dari tahun 2003 hingga 2015, komplikasi mekanik pasca-IMA terjadi pada 0,27% kasus infark miokard akut dengan elevasi segmen ST (IMA-EST) dan 0,04% pada kasus infark miokard akut tanpa elevasi segmen ST (IMA-NEST). Meskipun demikian, mortalitas pasca-IMA pada pasien dengan komplikasi mekanik mencapai 42,4%, sementara pada pasien tanpa komplikasi mekanik, angka mortalitasnya adalah 12,7%.⁽²⁾

Faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan peningkatan kemungkinan terjadinya ruptur septum ventrikel (RSV) meliputi usia lanjut, jenis kelamin perempuan, riwayat hipertensi dan IMA sebelumnya, serta keterlambatan dalam menerima penanganan medis saat gejala akut muncul. Individu dengan penyakit komorbid seperti penyakit ginjal kronis, diabetes mellitus, atau penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) juga memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami RSV.⁽⁴⁾ Selain itu, kondisi yang dapat menurunkan fungsi miokard, seperti penyalahgunaan alkohol atau penyakit jaringan ikat, dapat meningkatkan kerentanan terhadap RSV.⁽⁵⁾ Angka mortalitas akibat RSV berkisar antara 40% hingga 80%, tergantung pada populasi pasien serta ketepatan dalam diagnosis dan pengobatannya.⁽⁶⁾

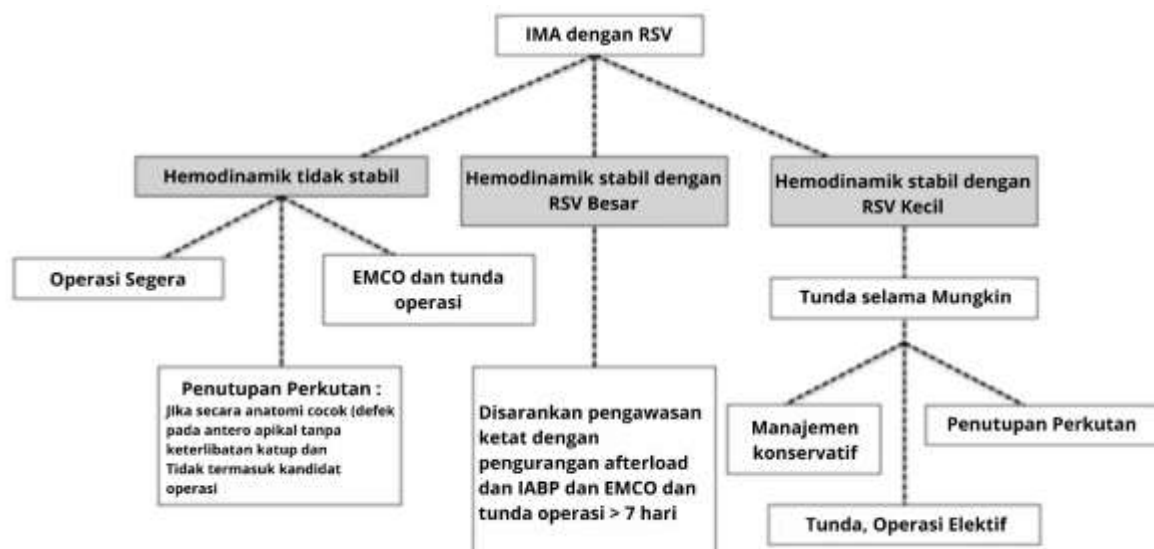
PATOFISIOLOGI

Penyebab utama RSV adalah komplikasi pasca-IMA. Ketika IMA terjadi, aliran darah ke area otot jantung menurun, yang menyebabkan iskemia dan nekrosis. Bagian septum yang melemah kemudian dapat mengalami ruptur, sehingga menyebabkan RSV.⁽¹⁾ RSV lebih sering terjadi pada infark yang melibatkan dinding anterior atau septal ventrikel kiri. Infark transmural yang luas, yang mempengaruhi dinding miokardium, meningkatkan risiko terjadinya RSV. Salah satu faktor risiko yang memicu RSV adalah keterlambatan penanganan medis pasca-IMA. Iskemia yang berlangsung lama dan reperfusi yang tertunda dapat memperburuk kerusakan miokard dan meningkatkan kemungkinan terjadinya RSV.⁽¹⁾

Ruptur setelah infark transmural dapat menyebabkan kerusakan pada septum ventrikel dan dapat terjadi di berbagai lokasi anatomi. Infark yang melibatkan arteri koroner anterior kiri bawah, arteri koroner kanan dominan, atau arteri sirkumfleks kiri dominan dapat memengaruhi cabang-cabang septal dari arteri koroner. Prevalensi ruptur septum ventrikel pada infark anterior memiliki kesamaan dengan ruptur septum pada infark inferior atau lateral.⁽⁷⁾ Infark anterior lebih sering menyebabkan ruptur di area apikal, sementara infark inferior atau lateral lebih cenderung menyebabkan ruptur di area basal, terutama pada percabangan septum dan dinding posterior. Tabel 1 menunjukkan arteri yang terlibat dan bagian septum interventrikular yang terdampak, beserta jenis RSV yang terjadi.⁽³⁾

Tabel 1. Arteri koroner yang terpengaruh sesuai dengan jenis Ruptur Septum Ventrikel (RSV)⁽³⁾

Arteri Koroner yang terpengaruh	Septum interventrikular yang terdampak	Tipe RSV
Arteri koroner Anterior kiri bawah	Bagian Anterior	RSV Ventrikel
Arteri koroner kanan yang dominan	Bagian Inferior	RSV Basal
Arteri koroner Sirkumfleks kiri dominan	Bagian Posterior	Tidak jelas

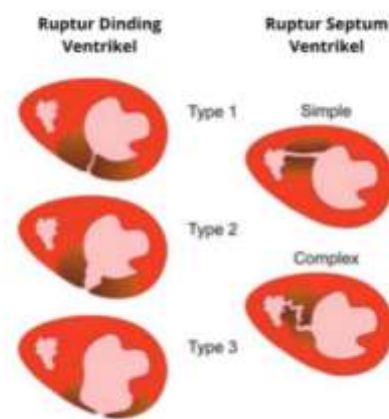


Gambar 2. Pendekatan Multidisiplin dari manajemen Ruptur Septum Ventrikel ⁽¹⁾

Patofisiologi RSV pasca-IMA melibatkan interaksi yang kompleks antara kerusakan iskemik, stres mekanik, dan proses inflamasi dalam jantung. Infark miokard akut menyebabkan penyumbatan atau penurunan aliran darah pada arteri koroner, yang mengakibatkan iskemia dan nekrosis pada jaringan miokardium. Area nekrotik ini melemahkan septum ventrikel, yang merupakan struktur penting yang memisahkan ventrikel kiri dan kanan jantung. Seiring berjalannya waktu, jaringan yang lemah ini dapat mengalami proses remodeling, menipis, dan akhirnya mengalami ruptur, yang mengarah pada RSV. Ruptur ini umumnya terjadi pada kondisi infark transmural, di mana seluruh ketebalan dinding ventrikel terpengaruh. Jenis infark ini melibatkan lapisan endokardium, miokardium, dan epikardium, yang menyebabkan kerusakan signifikan di seluruh septum ventrikel. Stres mekanik pada septum yang melemah semakin meningkat seiring dengan peningkatan tekanan ventrikel selama fase sistol, yang turut berkontribusi pada terjadinya ruptur.⁽⁸⁾

Proses inflamasi juga memiliki peran penting dalam patofisiologi RSV. Kejadian iskemia memicu respons imun, yang menyebabkan aktivasi sel-sel inflamasi, pelepasan sitokin, dan aktivasi matriks metalloproteinase (MMP). MMP adalah kelompok enzim yang berperan penting dalam remodeling jaringan dan degradasi matriks ekstraseluler (ECM). Enzim-enzim ini berperan dalam berbagai proses fisiologis dan patologis, seperti penyembuhan luka, perbaikan jaringan, dan inflamasi. Dalam kasus RSV, MMP terlibat dalam patogenesis pelemahan dinding septal ventrikel. Setelah IMA, cedera iskemik memicu respons inflamasi, yang ditandai oleh infiltrasi sel-sel inflamasi seperti neutrofil dan makrofag ke area infark. Sel-sel inflamasi ini mengeluarkan berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan yang merangsang

produksi dan aktivasi MMP. MMP diproduksi dalam bentuk zimogen tidak aktif (proMMP) dan memerlukan aktivasi untuk menjalankan fungsi enzimatisnya. Aktivasi proMMP dilakukan oleh protease lain, seperti plasmin atau MMP lainnya, serta aktivator spesifik. Setelah diaktifkan, MMP mampu mendegradasi komponen ECM, termasuk kolagen, elastin, proteoglikan, dan fibronectin, yang mengarah pada remodeling jaringan dan degradasi dinding septum.⁽⁹⁾



Gambar 1. Klasifikasi Morfologi dari Ruptur Ventrikel⁽⁸⁾

GEJALA DAN TANDA

Setelah terjadinya RSV, terjadi aliran darah dari ventrikel kiri yang tekanannya lebih tinggi ke ventrikel kanan yang tekanannya lebih rendah selama fase sistol. Pengalihan darah ini menyebabkan perubahan parameter hemodinamik dan memengaruhi fungsi jantung serta sirkulasi sistemik. Aliran darah dari kiri ke kanan akibat RSV menyebabkan peningkatan beban pada ventrikel kiri selama sistol. Peningkatan volume ini mengakibatkan ventrikel kiri harus memompa lebih banyak darah ke dalam sirkulasi sistemik, sehingga meningkatkan beban kerja jantung. Ketika darah dialihkan dari ventrikel kiri ke ventrikel kanan, volume darah yang teroksigenasi dalam sirkulasi sistemik menurun. Akibatnya, terjadi penurunan

perfusi sistemik yang memicu gejala seperti kelelahan, hipotensi, dan disfungsi organ.⁽¹¹⁾

Peningkatan aliran darah ke ventrikel kanan akibat shunt dari kiri ke kanan juga dapat memicu hipertensi pulmonal. Tekanan arteri pulmonal meningkat sebagai respons terhadap volume dan tekanan darah yang lebih tinggi dalam sirkulasi pulmonal, yang dapat menyebabkan gejala seperti dispnea, edema pulmonal, dan gagal jantung kanan.⁽¹²⁾

RSV juga dapat menyebabkan gangguan fungsi ventrikel kiri. Beban ventrikel kiri meningkat akibat afterload yang lebih besar, menyebabkan dilatasi dan hipertrofi ventrikel kiri.⁽¹³⁾ Seiring waktu, hal ini dapat menyebabkan terjadinya disfungsi ventrikel kiri dan penurunan output jantung. Ventrikel kanan menerima tambahan aliran darah dari ventrikel kiri selama sistol, sehingga menyebabkan peningkatan beban volume pada ventrikel kanan, yang dapat menyebabkan dilatasi dan berpotensi hipertrofi. Beban kerja yang meningkat pada ventrikel kanan akhirnya dapat memicu disfungsi dan kegagalan ventrikel kanan.⁽¹⁴⁾

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Berbagai modalitas pencitraan memiliki peran penting dalam stratifikasi risiko pada RSV. Ekokardiografi merupakan modalitas utama yang digunakan untuk menilai ukuran, lokasi, dan perubahan hemodinamik pada RSV, serta untuk mengevaluasi fungsi ventrikel dan kelainan katup yang mungkin terkait. Ekokardiografi bersifat diagnostik dalam menilai ukuran dan lokasi shunt kiri-ke-kanan, fungsi biventrikular, serta adanya regurgitasi mitral. Kateterisasi jantung kanan dapat digunakan untuk mengevaluasi oksigenasi antara atrium kanan dan arteri pulmonal serta mengukur rasio aliran pulmonal-sistemik yang meningkat (bergantung pada ukuran defek). Kateterisasi jantung kiri, yang biasanya dilakukan pada fase awal

iskemia dan revascularisasi, seringkali menunjukkan adanya obstruksi total pada arteri koroner tanpa adanya kolateral.⁽¹⁵⁾

Pencitraan resonansi magnetik jantung atau Magnetic Resonance Imaging (MRI) memberikan informasi lebih rinci terkait fungsi ventrikel, ukuran infark, viabilitas jaringan, serta karakterisasi jaringan, sehingga membantu dalam penilaian risiko. Tes diagnostik lainnya, seperti angiografi koroner, bermanfaat dalam mengidentifikasi penyakit arteri koroner yang mungkin memerlukan intervensi lebih lanjut.⁽¹⁵⁾

Biomarker juga memiliki peran penting dalam stratifikasi risiko dan prognosis pada RSV. Biomarker jantung seperti troponin, peptida natriuretik tipe B (*B-Natriuretic Peptide* atau BNP), dan peptida natriuretik pro-tipe B N-terminal (N-terminal pro-BNP atau NT-proBNP) dapat memberikan informasi mengenai luasnya cedera miokardium, disfungsi ventrikel, dan tingkat keparahan gagal jantung. Kadar biomarker yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan RSV.⁽¹⁶⁾

MANAJEMEN

Pasien yang mengalami komplikasi mekanis setelah infark miokard akut memiliki risiko tinggi untuk mengalami kegagalan organ multisistem, sehingga membutuhkan manajemen perawatan kritis yang komprehensif guna mencegah disfungsi organ sistemik. Penanganan secara menyeluruh memerlukan kolaborasi yang solid dari tim multidisiplin dalam pengambilan keputusan di unit perawatan intensif jantung. Komplikasi mekanis dapat bervariasi dalam presentasi klinis, mulai dari gejala minimal hingga syok kardiogenik. Pada pasien dengan syok stadium B hingga E menurut klasifikasi *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*, keterlibatan tim syok multidisiplin dalam penilaian dan

manajemen dapat meningkatkan hasil klinis.⁽¹⁷⁾

Tujuan utama dari manajemen awal RSV pasca-IMA adalah stabilisasi hemodinamik, salah satunya dengan pengurangan beban kerja jantung melalui penggunaan vasodilator. Terapi vasodilator, seperti nitrogliserin atau nitroprusid, dapat dimulai jika tekanan darah sistolik (TDS) pasien lebih dari 90 mmHg. Penggunaan inotropik diperlukan untuk meningkatkan fungsi pompa jantung, menstabilkan kondisi pasien, dan mempersiapkan tindakan selanjutnya.⁽¹⁾

Pengurangan afterload bertujuan untuk mengurangi aliran darah dari ventrikel kiri ke ventrikel kanan melalui penggunaan IABP yang dikombinasikan dengan terapi farmakologi. Terapi ini digunakan pada lebih dari 80% kondisi darurat dan 65% kondisi mendesak. Dalam *SHOCK Trial Registry*, IABP digunakan pada 75% kasus RSV pasca-infark. Pemasangan IABP dalam waktu 30 menit dilaporkan dapat meningkatkan TDS rata-rata dari 81 mmHg menjadi 102 mmHg. Ketika pasien mengalami kegagalan multiorgan, penggunaan ECMO dapat dipertimbangkan untuk mencegah kegagalan organ akhir dan berfungsi sebagai jembatan menuju kelayakan operasi. Pada pasien tanpa tanda klinis kegagalan organ akhir, penundaan operasi dapat bermanfaat untuk memungkinkan pembentukan jaringan ikat atau jaringan parut di sekitar area ruptur, sehingga menciptakan jaringan yang lebih stabil untuk penjahitan dan menurunkan potensi kebocoran jahitan. Oleh karena itu, pasien dengan syok yang tidak mengalami kegagalan multiorgan berpotensi menjadi kandidat terbaik untuk operasi darurat (Gambar 2).⁽¹⁾

Stabilisasi hemodinamik menggunakan dukungan *Mechanical Circulatory Support (MCS)* seperti ECMO, Impella, dan TandemHeart dapat menjadi jembatan menuju terapi definitif. Tujuan

utama MCS ventrikel kiri adalah untuk mengurangi beban kerja ventrikel kiri, sehingga mengurangi volume darah yang melewati shunt ke paru-paru. Hal ini dapat menurunkan edema paru dan meningkatkan pertukaran gas. MCS ventrikel kiri juga diperlukan untuk mengurangi risiko cedera paru akut dan sindrom Harlequin. Selain itu, penggunaan MCS ventrikel kiri dapat meminimalkan risiko trombosis pada ventrikel kiri atau aorta. Namun, tindakan ini juga memiliki kelemahan pada pasien dengan RSV, termasuk potensi penurunan oksigenasi darah. Pembedahan darurat diindikasikan pada pasien dengan syok kardiogenik dan edema paru yang tidak responsif terhadap dukungan sirkulasi mekanis. Mortalitas yang lebih rendah dilaporkan pada pasien yang operasinya ditunda hingga satu minggu setelah diagnosis, meskipun hasil ini dapat dipengaruhi oleh bias. Penundaan operasi pada pasien yang stabil secara hemodinamik dianggap rasional untuk menghindari perdarahan akibat penggunaan obat antiplatelet dan memungkinkan persiapan pasien yang lebih optimal untuk hasil akhir yang baik.⁽¹⁾ Peningkatan mortalitas juga dilaporkan berkaitan dengan tindakan revaskularisasi perkutan praoperatif, termasuk trombolisis dan IKP yang mungkin disebabkan oleh risiko perdarahan yang lebih tinggi setelah prosedur tersebut, meskipun penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memastikan hubungan ini.⁽³⁾

MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT (MCS)

Sesuai pedoman saat ini, IABP merupakan strategi *Mechanical Circulatory Support (MCS)* lini pertama pada pasien dengan syok kardiogenik akibat komplikasi mekanis pasca-IMA. Penggunaan dan pemasangan MCS mempunyai efek pada hemodinamik yang berbeda sesuai dengan tujuan yang diharapkan (Tabel 2, Gambar

3).⁽¹⁷⁾ Penggunaan IABP pada pasien dengan RSV telah dilakukan sejak tahun 1980-an, dan memberikan efek pengurangan afterload, yang menurunkan tekanan ventrikel kiri, sehingga membantu kontraktilitas dan meningkatkan curah jantung, sekaligus mengurangi shunting dari kiri ke kanan. Meskipun merupakan jenis MCS yang paling aman dan paling hemat biaya, penggunaan IABP tidak cukup digunakan pada kondisi pasien yang lebih kompleks.⁽¹⁸⁾

Vena Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA ECMO) adalah perangkat oksigenasi dari sistem vena dan dialirkan ke arteri yang saat ini telah digunakan lebih luas untuk stabilisasi hemodinamik dan dukungan kardiorespirasi pada pasien dengan syok kardiogenik refrakter. Pada

pasien dengan RSV, VA ECMO telah digunakan sebagai jembatan menuju operasi untuk pasien yang sering dianggap tidak dapat dioperasi atau bahkan sebagai dukungan untuk penutupan perkutan. VA ECMO juga dapat digunakan pada pasien sadar untuk menghindari komplikasi terkait ventilator sebelum intervensi. Oksigenasi bersamaan juga dapat mencegah deoksigenasi sistemik dalam kasus inversi shunt yang tidak terduga. Meskipun kanulasi perifer dan sentral keduanya mungkin, implantasi awal dan perifer sering dianjurkan dalam setting ini untuk stabilisasi hemodinamik yang terus menerus. Penggunaan VA ECMO memungkinkan dalam waktu yang lebih lama dengan tingkat komplikasi yang lebih rendah.⁽¹⁹⁾

Tabel 2. Efek Hemodinamik MCS pada Jantung dan Sirkulasi ⁽¹⁷⁾

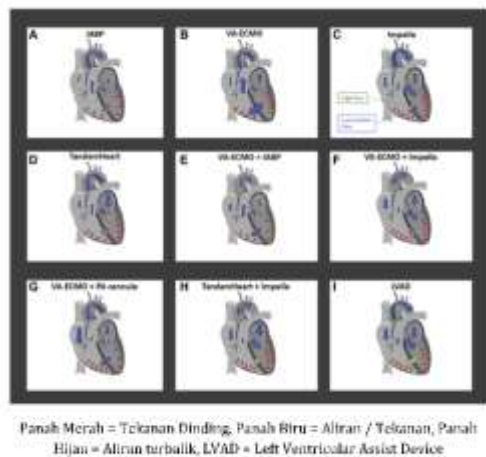
<i>MCS</i>	<i>Afterload</i>	<i>Preload</i>	<i>PAP</i>	<i>CVP</i>	<i>CO</i>	<i>LV Wall Stress</i>	<i>RV Wall Stress</i>	<i>Shunt</i>
IABP	↓↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓
VA ECMO	↑↑↑	↑↑	↓	↓	↓	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Impella	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓ or inversion
TandemHeart	↑↑↑	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓
VA ECMO + IABP	↑	↓	↓↓	↓↓	↑	↓	↓	↓
VA ECMO + Impella	↓ or ↑	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↑↑	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
VA ECMO + PA Canulla	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↑	↓↓	↓↓↓	↓
TandemHeart + Impella	↓ or ↑	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↑↑	↓↓↓	↓↓↓	inversion
LVAD	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↑↑↑	↓↓↓	↓↓↓	inversion

CO = Cardiac Output, CVP = Central Venous Pressure, PAP = Pulmonary Artery Pressure, PCWP = Pulmonary Capillary Wedge Pressure, LV = Left Ventricular, RV = Right Ventricular

Impella adalah pompa mikroaksial intravaskular aliran kontinu yang mengurangi beban ventrikel kiri atau ventrikel kanan ke arteri pulmonal atau aorta, atau keduanya. Secara tradisional, Impella dikontraindikasikan pada pasien dengan trombus ventrikel. RSV juga telah dianggap sebagai kontraindikasi untuk Impella, karena risiko embolisasi akibat aspirasi debris miokard nekrotik. Pada

pasien dengan RSV, Impella dapat membantu stabilisasi hemodinamik melalui pengurangan beban ventrikel kiri, sehingga mengurangi stres dinding miokard. Selain itu, impella dapat mengurangi shunt sehingga mengurangi kelebihan beban ventrikel kanan, sehingga mengurangi kongesti paru. Namun, pada pasien RSV, Impella berbasis Ventrikel kiri berisiko menyebabkan inversi shunt interventrikular

(kanan ke kiri), yang menyebabkan desaturasi sistemik dengan risiko hipoksia koroner dan otak. Untuk menghindari komplikasi ini, kombinasi dengan venovenous ECMO (VV ECMO) sangat direkomendasikan (20).



Gambar 3. Efek Hemodinamik MCS (17)

TandemHeart adalah *Ventricular Assist Device* (VAD) arteri femoral atrium kiri perkutan dengan pompa sentrifugal aliran kontinu ekstrakorporeal; namun dapat digunakan untuk jantung kanan. Berbeda dari Impella, TandemHeart juga dapat digunakan untuk pasien dengan *Left Ventricular* (LV) trombus dan memiliki risiko lebih rendah hemolisis. Drainase atrium kiri memungkinkan pengurangan beban ventrikel kiri dengan pengurangan preload, menghindari risiko aspirasi debris nekrotik dengan Impella. Namun, perlu diperhatikan bahwa unloading yang berlebihan dapat menyebabkan inversi shunt, yang dapat mengakibatkan cedera otak hipoksik. Selain itu, drainase yang berlebihan dikombinasikan dengan peningkatan afterload seperti pada VA ECMO dapat mengganggu pembukaan AV, sehingga meningkatkan stres dinding dan membatasi efek positif dari unloading ventrikel kiri. Batasan dari TandemHeart mencakup komplikasi terkait akses vaskular serta kesulitan dalam posisi yang berkaitan

dengan tusukan transseptal, dengan risiko terkait malposisi atau pelepasan kanula (21).

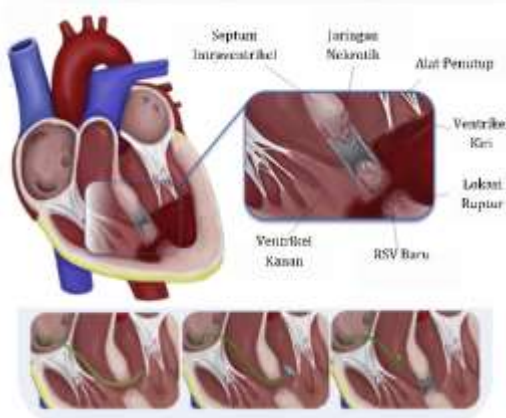
PENUTUPAN TRANSKATETER

Strategi intervensi perkutan untuk penutupan defek septum ventrikel pasca-infark mulai diperkenalkan pada tahun 1988 oleh Lock dan rekan-rekan. Penutupan transkateter menggunakan perangkat penutup dapat menjadi alternatif dalam beberapa situasi, termasuk: (1) sebagai terapi akut dalam tiga hingga lima hari setelah Ruptur Septum Ventrikel (RSV) terdeteksi, (2) sebagai terapi subakut setelah terjadi remodeling jaringan dan fibrosis, atau (3) sebagai terapi penyelamatan setelah pembedahan atau adanya shunt substansial residu (22). Pembedahan untuk RSV memiliki risiko yang sangat tinggi, sehingga beberapa faktor penting perlu dipertimbangkan, seperti waktu penutupan dan keputusan untuk melakukan penutupan RSV primer atau perbaikan setelah pembedahan (3).

Penutupan RSV secara perkutan menawarkan manfaat pengurangan shunt dini, yang dapat membantu meminimalkan penurunan kondisi hemodinamik. Prosedur ini juga dianggap sebagai alternatif yang layak untuk perbaikan prabedah, mengingat tingkat keberhasilannya yang tinggi (Gambar 4). RSV pasca-infark memiliki prognosis yang buruk jika tidak ditangani dengan segera. Sebagian besar pasien yang menjalani penutupan defek septum dalam kondisi akut dilaporkan memiliki tingkat mortalitas yang tinggi, terutama akibat kegagalan multiorgan selama perawatan rawat inap. Namun, pasien yang bertahan cenderung memiliki hasil jangka menengah hingga jangka panjang yang lebih baik. Oleh karena itu, penutupan perkutan RSV pasca-infark dapat menjadi alternatif yang menjanjikan untuk perbaikan prabedah (3).

Mengingat kurangnya data sebelumnya, evaluasi yang menyeluruh oleh

tim multidisiplin sangat penting dalam menentukan pilihan terapi terbaik (bedah versus pendekatan intervensi perkutan) berdasarkan kompleksitas defek RSV. Prosedur ini menawarkan tingkat keberhasilan dan presisi yang tinggi, meskipun masih menjadi area yang memerlukan eksplorasi lebih lanjut. Hasil akhir selanjutnya yang terkait dengan prosedur ini belum sepenuhnya dipahami, dan keputusan untuk melanjutkan pengelolaan harus mempertimbangkan profil pasien serta keahlian tim medis yang terlibat. Laporan kasus terbaru menunjukkan penggunaan perangkat penutupan *atrial septal defect* (ASD), yang dilaporkan memiliki risiko hemolisis lebih rendah karena profil hemodinamik yang lebih baik dibandingkan dengan perangkat penutupan *Ventricular Septal Defect* (VSD).⁽³⁾



Gambar 4. Ilustrasi penutupan perkutan RSV⁽³⁾

PEMBEDAHAN

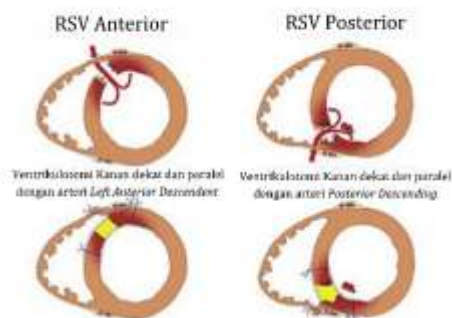
Pedoman dari *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) dan *American Heart Association* (AHA) merekomendasikan penutupan segera pada ruptur septum ventrikel (RSV) setelah infark miokard akut (IMA), tanpa memandang stabilitas hemodinamik saat diagnosis.⁽²³⁾ Studi menunjukkan bahwa waktu antara diagnosa RSV dan pembedahan merupakan faktor penentu utama dalam menentukan kelangsungan hidup atau mortalitas pada pasien dengan RSV pasca-infark. Meskipun

ada konsensus di antara para ahli tentang perlunya perbaikan prabedah, waktu yang optimal untuk intervensi masih belum jelas.⁽²⁴⁾

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pembedahan yang dilakukan lebih awal pada pasien RSV dapat meningkatkan risiko mortalitas. Hal ini disebabkan oleh ketidakstabilan hemodinamik dan cedera iskemik-reperfusi pada miokardium yang mengalami infark, yang memperparah kerusakan jaringan. Miokardium yang mengalami infark membutuhkan waktu untuk memulihkan jaringan otot jantung yang mengalami nekrosis. Pada fase awal setelah IMA, miokardium yang terkena infark masih rapuh, sehingga menyulitkan spesialis bedah untuk bekerja di sekitar robekan septum dengan aman, yang berpotensi meningkatkan risiko terjadinya laserasi dan defek septal berulang. Interval pendek antara IMA dan RSV juga menunjukkan iskemia parah dan kurangnya sirkulasi kolateral.⁽²⁵⁾ Keuntungan dari penundaan pembedahan adalah peningkatan kekuatan miokardium yang mengalami infark, yang mempermudah proses perbaikan bedah dan mengurangi risiko defek berulang atau residu. Penundaan pembedahan RSV pasca IMA memungkinkan jantung dan sistem tubuh lainnya beradaptasi dengan perubahan hemodinamik akibat shunt kiri-ke-kanan. Ini juga memberi waktu bagi pembentukan sirkulasi kolateral jantung, serta adaptasi tubuh terhadap perubahan hemodinamik yang terjadi.⁽²⁶⁾

Panduan *European Society of Cardiology* (ESC) menyatakan bahwa belum ada kesepakatan di antara para ahli mengenai waktu optimal untuk melakukan penutupan RSV.⁽²⁷⁾ Waktu ideal untuk operasi tampaknya adalah setelah proses penyembuhan fibrotik pada otot yang mengalami nekrosis. Namun, studi histologis menunjukkan bahwa proliferasi jaringan ikat baru muncul pada minggu ketiga pasca-

infark. Selain itu, pada sejumlah besar pasien, penundaan operasi tidak memungkinkan karena risiko gagal jantung berat dan disfungsi organ yang sangat tinggi. Pada kasus seperti itu, pembedahan segera setelah diagnosis RSV adalah tindakan logis untuk mencegah penurunan hemodinamik lebih lanjut. Bagi pasien yang mengalami gangguan hemodinamik berat, penggunaan alat bantu ventrikel seperti IABP atau ECMO sebelum operasi dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan angka kelangsungan hidup pasca-RSV. IABP berguna dalam mengurangi afterload pada ventrikel kiri dan meningkatkan perfusi koroner, namun tidak selalu efektif pada semua pasien.⁽²⁶⁾



Gambar 5. Teknik pembedahan RSV (28)

Pembedahan dengan teknik "*extended sandwich patch*" dirancang untuk memenuhi beberapa persyaratan utama dalam pembedahan pada ruptur septum ventrikel (RSV) (Gambar 5). Persyaratan tersebut mencakup penggunaan tamban yang cukup besar di sisi ventrikel kiri (LV), fiksasi tamban yang kuat, minimnya kerusakan fungsi LV, serta prosedur yang relatif sederhana. Teknik ini menggunakan tamban ganda berukuran besar yang difiksasi dengan jahitan matras transmural besar yang melingkar, dan dilakukan melalui insisi pada ventrikel kanan. Namun, terdapat kekhawatiran mengenai kurangnya data jangka panjang pada teknik ini. Oleh karena itu, hasil klinis dan evaluasi ekokardiografis jangka pendek dan menengah perlu dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan teknik ini.⁽²⁸⁾

TANTANGAN DI INDONESIA

Kejadin RSV pasca-IMA di Indonesia masih belum ada data yang lengkap. Tantangan dalam penanganan RSV di Indonesia meliputi keterbatasan akses terhadap fasilitas baik diagnostik, penunjang, maupun definitif, keterlambatan rujukan, dan biaya pengobatan yang masih tinggi. Penatalaksanaan melibatkan stabilisasi awal dengan terapi farmakologis dan dukungan mekanis, diikuti dengan koreksi definitif melalui pembedahan atau penutupan transkateter sudah bisa dilakukan di Indonesia walaupun dengan keterbatasan alat. Upaya perbaikan mencakup penguatan sistem rujukan, pelatihan tenaga medis, dan peningkatan infrastruktur layanan kardiovaskular dapat meningkatkan hasil pengobatan dan kualitas hidup Pasien.⁽²⁹⁾

KESIMPULAN

Pembedahan merupakan salah satu cara paling efektif untuk mengobati ruptur septum ventrikel (RSV) guna mencapai hasil kelangsungan hidup yang lebih baik. Namun, waktu pelaksanaan operasi dan tingkat keparahan syok saat pasien pertama kali datang juga sangat memengaruhi prognosis RSV. Angka mortalitas pada fase awal tetap tinggi meskipun terdapat berbagai kemajuan dalam tatalaksana IMA dan teknik bedah untuk perbaikan RSV dalam 20 tahun terakhir. Penutupan RSV secara transkateter dapat dilakukan dengan tingkat keberhasilan teknis yang tinggi dan komplikasi prosedural yang minimal, tetapi masih dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi dalam kondisi akut. Pasien dengan hemodinamik yang stabil, serta dapat bertahan selama masa observasi yang cukup mungkin dapat dipertimbangkan untuk penutupan transkateter. Pasien yang diobati pada fase subakut dan bertahan hingga keluar dari rumah sakit umumnya

memiliki prognosis jangka panjang yang baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jones BM, Kapadia SR, Smedira NG, Robich M, Tuzcu EM, Menon V, et al. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: A contemporary review. Vol. 35, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2014. p. 2060–8.
2. Elbadawi A, Elgendy IY, Mahmoud K, Barakat AF, Mentias A, Mohamed AH, et al. Temporal Trends and Outcomes of Mechanical Complications in Patients With Acute Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019 Sep 23;12(18):1825–36.
3. Tripathi A, Bisht H, Arya A, Konat A, Patel D, Patel J, et al. Ventricular Septal Rupture Management in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Review. *Cureus*. 2023 Jun 14;
4. Reynolds HR, Hochman JS. Factors related to heart rupture in acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events. Vol. 31, *European Heart Journal*. 2010. p. 1433–5.
5. Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, Pieper KS, Morris DC, Kleiman NS, et al. Risk Factors, Angiographic Patterns, and Outcomes in Patients With Ventricular Septal Defect Complicating Acute Myocardial Infarction for the GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators [Internet]. 2000. Available from: <http://www.circulationaha.org>
6. Arsh H, Pahwani R, Arif Rasool Chaudhry W, Khan R, Khenhrani RR, Devi S, et al. Delayed Ventricular Septal Rupture Repair After Myocardial Infarction: An Updated Review. Vol. 48, *Current Problems in Cardiology*. Elsevier Inc.; 2023.
7. Moreyra AE, Huang MS, Wilson AC, Deng Y, Cosgrove NM, Kostis JB. Trends in incidence and mortality rates of ventricular septal rupture during acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 2010 Oct 15;106(8):1095–100.
8. Lu L, Liu M, Sun RR, Zheng Y, Zhang P. Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Jul 1;72(3):865–7.
9. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Rosa CCD La, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 2;21(24):1–53.
10. Leitman M, Tsatskin L, Hendler A, Blatt A, Peleg E, Vered Z. Cardiac rupture: New features of the old disease. *Cardiology (Switzerland)*. 2016 Mar 1;133(4):257–61.
11. Tadic M, Cuspidi C, Bombelli M, Grassi G. Right heart remodeling induced by arterial hypertension: Could strain assessment be helpful? Vol. 20, *Journal of Clinical Hypertension*. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 400–7.
12. Michelis I, Kontonassakis I, Tsakliadou C, Kouvelas N. Ventricular septal rupture presented with chronic heart failure symptoms: A case report. *Eur Heart J Case Rep*. 2019 Jun 1;3(2).
13. Singhi AK, Govind B, Satish J, Sivakumar K. Late occurrence of ventricular septal rupture after deep septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy: Causes and management. *J Cardiol Cases*. 2022 May 1;25(5):304–7.
14. Haddar L, Bouchlarhem A, Bouyaddid S, Kasimi A, Oulali N, El ouafi N, et al. Post Myocardial Infarction Ventricular Septal Rupture Revealed By Acute Liver Failure Symptoms: A Case Report. *Clin Med Insights Cardiol*. 2022 Jan 1;16.
15. Bulluck H, Hammond-Haley M, Weinmann S, Martinez-Macias R, Hausenloy DJ. Myocardial Infarct Size by CMR in Clinical Cardioprotection Studies Insights From Randomized Controlled Trials. 2017.
16. Singh V, Martinezclark P, Pascual M, Shaw ES, O'Neill WW. Cardiac biomarkers - The old and the new: A review. Vol. 21, *Coronary Artery Disease*. 2010. p. 244–56.
17. Damluji AA, Van Diepen S, Katz JN, Menon V, Tamis-Holland JE, Bakitas M, et al. Mechanical Complications of Acute Myocardial Infarction: A Scientific Statement From the American Heart Association. Vol. 144, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. E16–35.
18. Ergle K, Parto P, Krim SR. Percutaneous Ventricular Assist Devices: A Novel Approach in the Management of Patients With Acute Cardiogenic Shock. *Ochsner Journal* 16:243–249, 2016; 2016.
19. Watkins AC, Maassel NL, Ghoreishi M, Dawood MY, Pham SM, Kon ZN, et al. Preoperative Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Slashes Risk Score in Advanced Structural Heart Disease. *Annals of Thoracic Surgery*. 2018 Dec 1;106(6):1709–15.
20. Pahuja M, Schrage B, Westermann D, Basir MB, Garan AR, Burkhoff D. Hemodynamic Effects of Mechanical Circulatory Support Devices in Ventricular Septal Defect: Results from a Computer Simulation Model. *Circ Heart Fail*. 2019 Jul 1;12(7).
21. Jiritano F, Coco V Lo, Matteucci M, Fina D, Willers A, Lorusso R. Temporary Mechanical Circulatory Support in Acute Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2020;6:1–7.
22. Lock JE, Block PC, McKay RG, Baim DS, Keane JF, January B. Transcatheter Closure of Ventricular Septal Defects [Internet]. 1988. Available from: <http://ahajournals.org>
23. O'Gara PT, KFADCDJCM de LJ et al. ACCF/AHA Guideline. 2012; Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIR.0b013e3182742c84/-/DC1>.
24. Shafiei I, Jannati F, Jannati M. Optimal time repair of ventricular septal rupture post myocardial infarction. Vol. 32, *Journal of the Saudi Heart Association*. Saudi Heart Association; 2020. p. 288–94.
25. Malhotra A, Patel K, Sharma P, Wadhawa V, Madan T, Khandeparkar J, et al. Techniques, timing & prognosis of post infarct ventricular

- septal repair: A re-look at old dogmas. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017;32(3):147–55.
26. Deja MA, Szostek J, Widenka K, Szafron B, Szyt TJ, Stj Hickey M, et al. Post infarction ventricular septal defect ± can we do better? q [Internet]. 2000. Available from: www.elsevier.com/locate/ejcts
27. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018. p. 119–77.
28. Kinoshita T, Asai T, Hachiro K, Suzuki T. Extended Sandwich Patch Technique via Right Ventriculotomy for Acute Ventricular Septal Rupture. *Annals of Thoracic Surgery.* 2022 Apr 1;113(4):1200–7.
29. Hermawati E, Rahman GM, Huda MF, Mahardina R, Mahardhika R, Yulidia H, et al. Case Report Long Term Survival of Ventricular Septal Rupture (VSR) Closure Concomitant with CABG in Post-Acute Myocardial Infarction Patient. *Cardiovascular Cardiometaabolic Journal.* 2020;2:50–6.

Tinjauan Pustaka

Pendekatan Terkini dan Masa Depan pada Penyakit Jantung Koroner Prematur

Current and Future Approach in Premature Coronary Artery Disease

Achmad Jauhar Firdaus¹, Budi Satrijo²

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

² Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia – RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Diterima 8 Januari 2025; direvisi 13 Januari 2025; publikasi 31 Oktober 2025

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Achmad Jauhar Firdaus. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya- RSUD Dr Saiful Anwar Malang, Jalan Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia

Email: achmadjirdaus@gmail.com

ABSTRAK

Penyakit jantung koroner merupakan salah satu penyakit kardiovaskular yang paling sering terjadi dan secara konsisten menduduki peringkat teratas sebagai penyebab utama kematian di seluruh dunia selama tiga dekade terakhir. Selama periode tersebut, tren penyakit jantung koroner pada orang dewasa muda menunjukkan interaksi yang rumit antara peningkatan angka kejadian dan angka kematian pada kelompok populasi tersebut. Penyakit jantung koroner mencakup berbagai gejala dan harus diwaspadai ketika muncul pada usia muda, umumnya sebelum 55 tahun pada pria dan 60 tahun pada wanita. Spektrum penyakit ini bervariasi dari kondisi tanpa gejala hingga gejala kronis yang dikenal sebagai sindrom koroner kronis dan gejala akut yang dikenal sebagai sindrom koroner akut. Berbagai rekomendasi dan konsensus telah dibuat mengenai pendekatan terhadap spektrum ini, namun masih sedikit pembahasan mengenai pendekatan khusus yang memenuhi kebutuhan spesifik populasi dewasa muda. Artikel ini menawarkan wawasan tentang penyakit jantung koroner prematur dan pendekatan multidimensi berdasarkan pedoman terbaru dan pendekatan baru yang menggunakan bantuan kecerdasan buatan dan pembelajaran mesin, yang menekankan pada deteksi dini dan diagnosis di seluruh spektrum klinis.

Kata Kunci: Penyakit Jantung Koroner Prematur; Pendekatan Multimodalitas; Kecerdasan Buatan; Pembelajaran Mesin.

ABSTRACT

Coronary artery disease is one of the most frequent cardiovascular diseases and has consistently ranked as the leading cause of death globally for the past three decades. During that period, trends regarding coronary artery disease in young adults have exhibited a complicated interaction of rising incidence and mortality rates in particular populations. Coronary artery disease encompasses a broad range of symptoms and is particularly concerning when it develops at a young age, typically before 55 years in men and 60 years in women. The disease spectrum varied from asymptomatic conditions to chronic symptoms known as chronic coronary syndrome and acute symptoms known as acute coronary syndrome. Multiple recommendations and consensus have been established concerning the approaches to these spectrums, although there is less discourse on precisely addressing the young population's specific requirements. This extensive analysis offers insights into premature coronary artery disease and the multidimensional approach based on the latest guidelines and the novel approach using the help of artificial intelligence and machine learning, emphasizing early detection and diagnosis across the whole clinical spectrum.

Keywords: Premature Coronary Artery Disease; Multimodality Approach; Artificial Intelligence; Machine Learning.

PENDAHULUAN

Penyakit jantung koroner (PJK) atau penyakit jantung iskemik adalah salah satu penyakit kardiovaskular yang paling sering terjadi dan secara konsisten menduduki peringkat teratas sebagai penyebab utama kematian di seluruh dunia selama tiga dekade terakhir. PJK bertanggung jawab atas 108,7 kematian per 100.000 penduduk, dan bahkan dengan meningkatnya angka harapan hidup global yang diperkirakan hingga tahun 2050, PJK masih akan menjadi penyebab utama beban penyakit selama beberapa dekade ke depan.¹

Laporan lain menunjukkan prevalensi PJK pada orang dewasa ≥ 20 tahun adalah 5,2% dan 3,9%, masing-masing, pada populasi pria dan wanita di Asia. Laporan tersebut juga mengungkapkan bahwa PJK telah meningkat dari peringkat ketiga menjadi peringkat pertama sebagai penyebab utama global dari *years of life lost* (YLL) hingga kematian dini antara tahun 1990 dan 2019.²

Definisi *premature coronary artery disease* (PCAD) atau penyakit jantung koroner prematur (PJKP) telah berkembang dari waktu ke waktu. Penelitian terdahulu pada pasien dewasa mengkategorikan PJK sebagai awitan prematur jika individu tersebut berusia di bawah 45 tahun. Pedoman *European Society of Cardiology* (ESC) terbaru mengenai pencegahan penyakit kardiovaskular mendefinisikan PJKP sebagai awitan tanda dan gejala PJK yang muncul pada pria usia di bawah 55 tahun dan wanita usia di bawah 60 tahun. Penekanan yang lebih besar diperlukan pada kelompok yang lebih muda ini karena prognosis jangka panjang yang kurang baik dan peningkatan risiko kekambuhan gejala setelah awitan gejala awal. Hal ini juga menimbulkan beban sosial yang signifikan karena berkurangnya produktivitas pada kelompok demografi yang lebih muda.^{3,4}

Mengidentifikasi individu muda dan sehat yang berisiko terkena PJK dapat

menjadi tantangan karena kemampuan kalkulator risiko yang terbatas, sensitivitas teknik skrining tradisional yang tidak memadai, dan tidak adanya data observasi untuk demografi ini. Individu di bawah 40 tahun lebih jarang diberikan tatalaksana pencegahan karena kelompok usia ini tidak termasuk dalam penilaian risiko 10 tahunan dari penyakit kardiovaskular aterosklerotik / *atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD). Pedoman ESC tahun 2024 tentang sindrom koroner kronis menunjukkan bahwa kemungkinan klinis PJK dinilai berdasarkan gejala, jumlah faktor risiko, dan usia, dengan individu di bawah 50 tahun kemungkinan besar dikategorikan memiliki kemungkinan klinis rendah atau sangat rendah. Hal ini akan menyebabkan prevalensi PJKP pada kelompok usia tersebut cenderung terabaikan dan berujung pada hilangnya kesempatan untuk melakukan intervensi dini.^{4,5}

FAKTOR RISIKO PENYAKIT JANTUNG KORONER PREMATUR

Informasi mengenai faktor risiko PJKP secara spesifik masih terbatas karena kurangnya penelitian yang membahas PJK pada kelompok populasi ini. Data yang paling dapat diandalkan berasal dari penelitian kohort multisenter baru-baru ini yang menganalisis 880 pasien dengan PJKP. Individu dengan kejadian yang berhubungan dengan PJK pada usia muda sebagian besar adalah laki-laki (87%), perokok aktif (77%), memiliki riwayat keluarga dengan PJK (40%), dan hiperkolesterolemia (50%). Secara khusus, sepertiga dari pasien PJKP ini mengalami episode iskemik berulang.⁶

Beberapa laporan lain telah menunjukkan bahwa kejadian PJKP sangat terkait dengan faktor risiko tradisional penyakit kardiovaskular yang telah diidentifikasi dalam Studi Jantung Framingham, termasuk riwayat keluarga dengan penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes melitus, hiperkolesterolemia,

obesitas, dan gaya hidup tidak sehat. Faktor risiko tradisional menyumbang sekitar 75% dari terjadinya PJKP.^{7,8} Studi lain juga mengungkapkan faktor risiko non-tradisional PJK pada orang dewasa muda yang terdiri dari penderita penyakit virus imunodefisiensi manusia (HIV) dan riwayat penggunaan obat-obatan anti-retrovirus, penggunaan kokain dan ganja untuk rekreasi, penyakit inflamasi sistemik dan vaskulitis, komplikasi yang berhubungan dengan obstetrik, hiperkolesterolemia familial, riwayat paparan radiasi di regio toraks, dan kesehatan psikologis, seperti kualitas tidur dan kesehatan mental.⁹

Dari sudut pandang lain, penyakit jantung koroner onset dini muncul dari adanya faktor risiko tradisional disertai predisposisi genetik, yang mengindikasikan adanya proses multifaset yang menggabungkan berbagai variabel. Sekitar sepertiga dari semua pasien PJK memiliki riwayat keluarga dengan kondisi yang sama, dan banyak penelitian telah menunjukkan korelasi antara penyakit ini dengan predisposisi genetik. Polimorfisme genetik pada situs nukleotida tertentu dalam jalur sinyal interleukin (IL), yaitu IL-1 β /IL-6, berkontribusi pada timbulnya PJKP. Polimorfisme genetik dikaitkan dengan pembentukan plak di arteri dan PJKP melalui modulasi jalur inflamasi C-reactive protein (CRP), IL-1 β , dan IL-6, sehingga meningkatkan respons inflamasi lokal, dan mempercepat proses aterosklerosis. PJK diketahui terkait dengan varian umum pada sembilan gen yang berhubungan dengan kadar lipoprotein densitas rendah (LDL-C) yaitu PCSK9, ABCG5-ABCG8, ABOLDL-R, APOB, APOE, SORT1, NPC1L1, dan LPA, lima gen yang berhubungan dengan kadar trigliserida, yaitu LPL, ANGPTL4, APOA5, ASGR1, APOC3, dan TRIB1, serta gen yang mengkode protein transfer kolesterol yang berhubungan dengan kadar lipoprotein densitas tinggi (HDL-C). Latar belakang genetik dari PJK dianggap sama pentingnya

dengan variabel eksternal yang menjadi faktor risiko tradisional dari PJK. Sekitar 40% dari individu dengan PJKP telah ditemukan memiliki riwayat keluarga yang juga mengalami kejadian aterosklerosis awitan dini.^{10,11}

PENDEKATAN DIAGNOSTIK TERKINI

Hingga saat ini, pendekatan diagnosis untuk PJK bergantung pada beberapa kriteria yang ditetapkan oleh kelompok internasional dan asosiasi ahli di setiap wilayah atau negara. Spektrum klinis PJKP dapat bermanifestasi sebagai sindrom koroner akut (SKA) atau sebagai gejala angina stabil, yang disebut sebagai sindrom koroner kronis (SKK). Pendekatan diagnostik pada kondisi SKA sesuai pedoman SKA dari ESC tahun 2023 konsisten pada semua kelompok usia, termasuk pada SKA awitan prematur. SKA adalah diagnosis klinis; oleh karena itu, setelah konfirmasi SKA, banyak protokol dan serangkaian tindakan yang harus dilakukan sesuai dengan standar terbaru (**Gambar 1**). Elektrokardiogram (EKG) dua belas sadapan harus segera dilakukan idealnya kurang dari 10 menit pada kontak medis awal. Setelah EKG, disarankan untuk menilai enzim jantung yaitu troponin dengan menggunakan tes sensitivitas tinggi yang mengikuti metodologi algoritma ESC, dengan menggunakan pengukuran *high sensitivity-cardiac Troponin* (hs-cTn) yang diulangi secara serial (0 jam/1 jam atau 0 jam/2 jam) untuk mengonfirmasi atau mengeksklusi diagnosis infark miokard akut non-elevasi segmen ST (IMA-NEST) dalam skenario sindrom koroner akut non-elevasi segmen ST (SKA-NEST), dengan hasil yang diperoleh dalam waktu 60 menit setelah pengambilan darah. Metode diagnostik ini dilakukan secara rutin dan diikuti dengan protokol pengobatan definitif untuk SKA, khususnya intervensi koroner perkutan (IKP) primer atau trombolisis untuk infark miokard akut dengan elevasi segmen ST

(IMA-EST), atau strategi invasif berdasarkan stratifikasi risiko untuk SKA-NEST. Semua teknik ini akan menggunakan pemeriksaan angiografi koroner invasif. Angiografi koroner adalah instrumen diagnostik dan terapeutik yang penting untuk mendeteksi penyumbatan pada arteri koroner, memvisualisasikan arteri koroner dengan cermat, dan memudahkan keputusan intervensi selanjutnya. Oleh karena itu, pendekatan diagnosis PJKP pada kondisi SKA dapat mengandalkan pemeriksaan angiografi koroner invasif sesuai dengan algoritma yang ada.^{11,12}

Perspektif yang sangat menarik tentang PJKP terletak pada spektrum PJK yang stabil, yang saat ini dikenal sebagai SKK. Pedoman ESC tahun 2024 menggambarkan SKK sebagai spektrum klinis atau sindrom yang diakibatkan oleh perubahan struktural dan/atau fungsional yang terkait dengan arteri koroner secara kronis dan/atau adanya gangguan mikrosirkulasi. Perubahan ini dapat mengakibatkan ketidakseimbangan sementara yang bersifat reversibel antara asupan darah dan kebutuhan jantung, yang menyebabkan gejala klinis iskemia, biasanya (tetapi tidak secara eksklusif) dipicu oleh aktivitas fisik, stres emosional, atau rangsangan lainnya, dan muncul sebagai presentasi klinis angina, dada seperti ditekan, sesak napas, atau bahkan tanpa gejala. SKK meskipun stabil dalam jangka waktu yang lama, seringkali bersifat progresif, dan dapat menyebabkan timbulnya SKA di kemudian hari apabila tidak terdeteksi dan ditatalaksana secara dini.⁵

Pendekatan bertahap digunakan untuk deteksi dan manajemen awal SKK (**Gambar 2**). Langkah pertama adalah melakukan penilaian klinis komprehensif yang bertujuan untuk mengevaluasi gejala dari SKK, membedakan etiologi non-jantung dari nyeri dada, dan menyingkirkan kondisi SKA. Penilaian klinis awal ini memerlukan

pemeriksaan EKG istirahat 12 sadapan dan pemeriksaan laboratorium darah dasar, yang meliputi darah lengkap, profil lipid termasuk LDL-C, kreatinin, dan estimasi fungsi ginjal, serta status glikemik melalui pengukuran glukosa darah puasa dan/atau HbA1c. Pencitraan sinar-X dada dan pemeriksaan faal paru dapat diindikasikan pada individu tertentu jika dicurigai adanya kelainan paru sebagai penyebab nyeri dada. Dokter umum dapat melakukan evaluasi ini sebelum dilanjutkan pemeriksaan oleh kardiolog.

Langkah selanjutnya adalah pemeriksaan jantung tambahan, yang melibatkan ekokardiografi istirahat untuk menyingkirkan disfungsi ventrikel kiri dan penyakit jantung katup. Selanjutnya, disarankan untuk menilai kemungkinan klinis PJK obstruktif untuk memandu pemeriksaan non-invasif dan invasif lebih lanjut. Ini merupakan titik penting dalam pendekatan diagnostik PJKP. Untuk menilai kemungkinan klinis PJK obstruktif, disarankan untuk menggunakan model *Risk Factor-weighted Clinical Likelihood* (RF-CL), yang menggabungkan skor gejala, jumlah faktor risiko, jenis kelamin, dan usia. Penerapan kriteria usia sebagai penentu utama *clinical likelihood* atau kemungkinan klinis menghasilkan banyak kasus PJKP, meskipun terdapat gejala khas dan faktor risiko yang signifikan, diklasifikasikan ke dalam kategori kemungkinan klinis rendah atau sangat rendah (**Gambar 3**). Konsekuensi dari klasifikasi kemungkinan klinis rendah ini adalah bahwa kelompok PJKP secara konsisten akan diarahkan ke penilaian non-invasif terlebih dahulu, seperti uji latihan jantung (ULJ) dengan EKG atau evaluasi pencitraan melalui angiografi tomografi koroner terkomputerisasi / *computed coronary tomography angiography* (CCTA), atau tidak dapat melanjutkan ke pemeriksaan tambahan lain karena klasifikasi mereka dalam kelompok PJK obstruktif yang sangat rendah ($\leq 5\%$).

Menurut pedoman ESC terbaru, untuk pasien yang dikategorikan dalam kategori kemungkinan klinis rendah atau sangat rendah, pengujian diagnostik tambahan dapat dilakukan bergantung pada kondisi klinis dan medis pasien untuk selanjutnya dapat disesuaikan nilai kemungkinan klinis dari PJK. ULJ dapat dipertimbangkan dan sesuai untuk dilakukan pada pada kelompok klasifikasi klinis rendah (rekomenadasi kelas IIb; tingkat bukti C). Strategi alternatif lain adalah menggunakan metode pencitraan pada pasien yang dicurigai menderita SKK dengan skor probabilitas pra-tes (PTP) PJK obstruktif rendah hingga sedang (5%-50%). CCTA dengan penghitungan skor kalsium arteri koroner (CACS) harus dipertimbangkan untuk mendiagnosis PJK obstruktif dan menilai risiko *major adverse cardiac events* (MACE) (rekomenadasi kelas I; tingkat bukti A), serta untuk menegaskan diagnosis ketika tes non-invasif lainnya memberikan hasil yang non-diagnostik (rekomenadasi kelas I; tingkat bukti B). Menurut model CACS-CL, CACS dapat digunakan untuk menilai kembali kemungkinan klinis PJK obstruktif.

Setelah menilai kembali kemungkinan klinis, mereka yang diduga memiliki SKK dengan kemungkinan PTP sedang hingga tinggi (>15%-85%) dapat dilanjutkan dengan pencitraan fungsional. Hal ini dapat melibatkan stres ekokardiografi, stres SPECT, atau yang lebih disarankan, pencitraan perfusi miokard PET, untuk mengidentifikasi iskemia miokard dan mengevaluasi risiko MACE (rekomenadasi kelas I; tingkat bukti B). Justifikasi untuk dilakukannya angiografi koroner invasif dalam skenario klinis ini sangat terbatas. Angiografi koroner invasif disarankan untuk individu dengan kemungkinan klinis PJK obstruktif lebih dari 85% (rekomenadasi kelas I; tingkat bukti C). Selain itu, angiografi koroner invasif juga baru disarankan pada individu yang menunjukkan gejala angina

berat yang tidak membaik dengan terapi anti-angina, mereka yang mengalami angina atau sesak nafas saat melakukan aktivitas ringan, atau mereka yang mengalami kegagalan fungsi ventrikel kiri yang mengindikasikan penyakit jantung koroner obstruktif yang signifikan. Selain itu, perlu dicatat bahwa penilaian non-invasif mengindikasikan risiko kejadian yang tinggi jika CCTA menunjukkan stenosis $\geq 50\%$ pada arteri koroner utama kiri (LMCA), atau stenosis $\geq 70\%$ pada LAD proksimal dengan PJK satu atau dua pembuluh darah, atau stenosis $\geq 70\%$ pada bagian proksimal dari tiga pembuluh darah, atau ketika tes stres menunjukkan iskemia induksi sedang hingga berat, atau ketika gejala yang ada pada pasien sangat mengarah pada PJK obstruktif. Pada pasien yang menunjukkan kemungkinan klinis PJK obstruktif sebesar 85% atau lebih tinggi, atau mengalami angina dengan aktivitas minimal, dan yang penilaian klinis awalnya (yang meliputi ULJ dan ekokardiografi) menunjukkan risiko kejadian yang signifikan, cukup bijaksana untuk langsung melakukan angiografi koroner invasif tanpa tes diagnostik tambahan lainnya.⁵

Sebagai perbandingan, pedoman lain menyatakan bahwa tidak ada pendekatan diagnostik yang spesifik untuk subset tertentu dari dewasa muda. Pedoman lain menekankan bahwa pengujian dan evaluasi lebih lanjut hanya bermanfaat setelah optimalisasi kontrol faktor risiko kardiovaskular tradisional (kelas rekomendasi IIa; tingkat bukti C).⁹ Penerapan pemeriksaan multimodalitas juga bermanfaat dalam menangani skenario PJKP. Hal ini dapat diklasifikasikan menurut berbagai skenario klinis dan kesesuaian pendekatan multimodalitas. Untuk individu di bawah 50 tahun dengan kemungkinan gejala angina yang rendah dan ≤ 1 faktor risiko, pemeriksaan lanjutan lain tidak diperlukan. ULJ mungkin sesuai untuk skenario ini. Bagi mereka yang berusia di

bawah 50 tahun yang menunjukkan kemungkinan gejala angina tinggi dan memiliki ≤ 1 faktor risiko, strategi yang direkomendasikan meliputi ULJ, CCTA, dan pencitraan fungsional. Selanjutnya, pada setiap kelompok usia yang menunjukkan kemungkinan gejala angina tinggi dan memiliki lebih dari satu faktor risiko, selain strategi multimodalitas yang telah disebutkan sebelumnya, angiografi koroner invasif merupakan pendekatan diagnostik yang tepat dan sesuai.¹³

MODALITAS SKRINING PADA POPULASI ASIMPTOMATIK

Mempertimbangkan kesulitan dalam mengidentifikasi individu yang berisiko terkena PJK dini sebelum kejadian awal, beberapa metode skrining untuk PJK telah diselidiki pada populasi yang lebih muda dengan tingkat efektivitas yang berbeda. Keberadaan kalsifikasi arteri koroner (CAC) pada individu muda berkorelasi dengan peningkatan risiko PJK dan kematian. Kita dapat menggunakan alat bantu kalkulator risiko ASCVD untuk menentukan risiko ASCVD awal seseorang. Untuk individu dengan risiko borderline (5%-7,5%), dan risiko menengah (7,5%-20%) dengan atau tanpa variabel peningkat risiko (**Tabel 1**), skrining dengan CAC merupakan modalitas

skrining yang tepat di antara individu tanpa gejala. Setelah mengendalikan faktor risiko, pengobatan, dan demografi, studi *Coronary Artery Risk Development in Young Adults* (CARDIA) menemukan bahwa pasien dengan CAC yang terlihat pada modalitas pencitraan memiliki kemungkinan lima kali lipat lebih besar untuk mengalami kejadian PJK obstruktif. Skor CAC yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko SKA yang lebih tinggi.^{6,13-15} Metode skrining lain yang mencegah paparan radiasi pada individu muda adalah evaluasi ketebalan media-intima karotis (CIMT) dengan menggunakan ultrasonografi pembuluh darah. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa hingga 47% individu muda yang menunjukkan peningkatan CIMT dan aterosklerosis vaskular subklinis memiliki profil risiko kardiovaskular minimal dan tidak didapatkan adanya CAC. Hal ini mengindikasikan bahwa CIMT dapat memfasilitasi dimulainya terapi medis lebih awal tanpa memerlukan skrining tambahan yang menyebabkan paparan radiasi. Meskipun demikian, tidak adanya standarisasi terkait evaluasi CIMT dan adanya variabilitas antar pengamat menghambat pengakuan modalitas ini sebagai alat skrining rutin untuk penilaian risiko kardiovaskular pada individu asimtomatik.^{6,16}

Tabel 1. Variabel peningkat risiko ASCVD (Sumber: Winchester, dkk.¹³)

Riwayat keluarga ASCVD prematur
Hiperkolesterolemia primer (LDL-C, 160-189 mg/dL [4,1-4,8 mmol/L]); non-HDL-C 190-219 mg/dL [4,9-5,6 mmol/L])
Sindroma metabolik (peningkatan lingkaran pinggang, peningkatan trigliserida [>175 mg/dL], peningkatan tekanan darah, peningkatan gula darah, dan HDL-C rendah [<40 mg/dL pada pria; <50 mg/dL pada wanita]; apabila terpenuhi 3 kriteria maka diagnosis dapat ditegakkan)
Penyakit ginjal kronis (eGFR 15-59 mL/min/1,73 m ² dengan atau tanpa albuminuria; tidak diterapi dengan dialisis atau transplantasi ginjal)
Kondisi inflamasi kronis seperti psoriasis, artritis reumatoid, lupus, atau HIV/AIDS
Riwayat menopause prematur (sebelum usia 40 tahun) dan riwayat kondisi yang terkait kehamilan yang meningkatkan risiko ASCVD di kemudian hari, seperti preeklamsia atau diabetes gestasional
Penyakit vaskuler non-koroner (contoh, ABI $<0,9$)
Ras/etnis risiko tinggi (contoh, Asia Selatan)
Peningkatan hs-CRP ($\geq 2,0$ mg/L)
Peningkatan Lipoprotein (a): ≥ 50 mg/dL atau ≥ 125 nmol/L
Peningkatan apoB ≥ 130 mg/dL
Peningkatan persisten / hipertrigliserida primer (≥ 175 mg/dL)

Kalsifikasi koroner pada pemeriksaan pencitraan (X-ray toraks, CT toraks)

Riwayat paparan radiasi di area dada

Kemoterapi dengan potensial vasotoksitas

Metode skrining tambahan lain juga telah menunjukkan keunggulan bagi individu muda asimtomatik yang berisiko PJKP. Skrining lipid dapat dilakukan setiap 4 hingga 6 tahun untuk individu berusia 20 hingga 40 tahun, dan setiap tahun untuk mereka yang berusia 40 hingga 75 tahun. Mengingat insiden hiperkolesterolemia familial yang signifikan, skrining untuk kondisi ini dengan menggunakan metode pemeriksaan genotip dan fenotip dapat memberikan keuntungan dalam kontrol faktor risiko secara lebih dini. Analisis selama 20 tahun terhadap pasien muda dengan hiperkolesterolemia familial mengkonfirmasi keamanan dan kemanjuran obat golongan statin dalam mengurangi kejadian kardiovaskular. Pada individu yang didiagnosis dengan hiperkolesterolemia familial atau peningkatan kadar lipoprotein (a), disarankan untuk melakukan skrining lipid untuk seluruh anggota keluarganya.^{9,17}

Skrining tekanan darah direkomendasikan untuk dilakukan setidaknya dua tahun sekali sejak usia 20 tahun jika tekanan darah awal di bawah 120/80 mmHg. Yang terakhir, penilaian risiko penyakit kardiovaskular global yang sistematis disarankan untuk individu dari segala usia yang memiliki faktor risiko kardiovaskular yang signifikan, termasuk riwayat keluarga dengan PJKP, merokok, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, obesitas, atau komorbiditas yang meningkatkan risiko PJK. Untuk individu berusia di bawah 50 tahun yang secara umum tampak sehat, berhenti merokok, mematuhi rekomendasi gaya hidup, dan menjaga tekanan darah sistolik di bawah 160 mmHg disarankan untuk semua orang.

Risiko ASCVD 10 tahun pada individu yang masih sangat muda dan tampak sehat sering kali rendah, bahkan dengan tingkat

faktor risiko yang tinggi; meskipun demikian, risiko ASCVD seumur hidup dalam kasus-kasus seperti itu dianggap sangat tinggi.^{3,6,17}

ARAH MASA DEPAN DALAM DETEKSI DINI PENYAKIT JANTUNG KORONER PREMATUR

Teknologi pembelajaran mesin / *machine learning* (ML) dan kecerdasan buatan / *artificial intelligence* (AI) semakin banyak digunakan dalam ilmu kedokteran presisi untuk mengeksplorasi korelasi genotip dan fenotip baru dalam penyakit kardiovaskular. Volume data telah meningkat secara nyata, termasuk informasi spesifik pasien dari aplikasi seluler, gawai yang digunakan sepanjang hari, media sosial, catatan kesehatan elektronik yang dipersonalisasi, serta data genomik, metabolomik, dan proteomik. Penggunaan AI meskipun melibatkan konsep mesin yang meniru kecerdasan manusia, tidak sama dengan ML. Penggunaan ML dapat menjalankan aktivitas tertentu secara otomatisasi dan memberikan hasil yang tepat dan terus-menerus berkembang seiring dengan banyaknya data dengan menggunakan pengenalan pola. Tujuan dari penggunaan ML dalam deteksi dini PJKP adalah untuk menggunakan variabel yang lebih luas dan rumit yang diperoleh dari data mengenai riwayat keluarga, gaya hidup, komorbiditas, tanda-tanda vital klinis, hasil pemeriksaan fisik, temuan laboratorium, pencitraan, dan pemeriksaan diagnostik lain untuk meningkatkan prediksi, identifikasi, dan stratifikasi risiko dari individu yang berisiko PJKP.

ML mampu mengekstrak lebih banyak informasi dari data besar daripada yang dapat dicapai oleh kemampuan kognitif atau visual manusia. Pendekatan ML

melibatkan pelatihan AI dengan algoritma menggunakan kumpulan data dengan status penyakit yang diketahui (PJK atau tidak ada PJK), diikuti dengan penerapan algoritma yang telah dilatih ini ke kumpulan data dan variabel untuk memprediksi status penyakit pada pasien yang statusnya belum ditentukan. Dengan semakin banyaknya kelompok data yang ditambahkan, sistem ML akan meningkatkan akurasi prediksi status penyakit (**Gambar 4**). Prediksi penyakit yang ditingkatkan oleh ML akan melengkapi dokter dengan kemampuan yang lebih baik dalam mendeteksi, mendiagnosis, mengklasifikasikan, mengelompokkan risiko, dan pada akhirnya, manajemen pasien, sekaligus berpotensi mengurangi kebutuhan akan intervensi yang tidak diperlukan pasien.

Sebuah penelitian observasional retrospektif mengembangkan algoritma pembelajaran mesin dengan menggunakan catatan kesehatan elektronik lebih dari 60.000 pasien. Algoritme ini mencapai area under the curve (AUC) 0,86 untuk memprediksi CACS pasien dengan hanya menggunakan data catatan kesehatan elektronik, melebihi kinerja model risiko konvensional seperti kalkulator risiko ASCVD dan skor risiko Framingham. Studi lain oleh Cao dkk. pada tahun 2022 dengan jumlah subjek 553 orang di rumah sakit tersier termasuk 201 individu paruh baya dan muda dengan PJK dan 352 individu tanpa PJK. Dengan mempelajari hubungan antara tanda-tanda klinis yang terkait dengan timbulnya kejadian PJK pada individu muda dan paruh baya, penelitian ini membandingkan model regresi logistik konvensional dan tiga model ML. Setelah dibandingkan, akhirnya terungkap bahwa ML dengan model yang dinamakan XGBoost memiliki kinerja terbaik, lebih baik dari model regresi logistik konvensional, dan memiliki efek diskriminan yang baik terhadap terjadinya PJK pada individu muda dan paruh baya dengan AUC 0,94. ML juga

dapat mengidentifikasi dan memprediksi MACE yang lebih baik pada pasien yang menjalani angiografi koroner invasif pada individu dewasa muda. ML dan AI memiliki potensi besar di masa depan untuk meningkatkan identifikasi pasien yang berisiko mengalami PJKP, memfasilitasi rekomendasi yang dipersonalisasi untuk setiap individu dan mengurangi pengujian yang tidak perlu yang tentunya akan mengurangi biaya kesehatan yang tidak diperlukan.^{6,18-22}

RINGKASAN

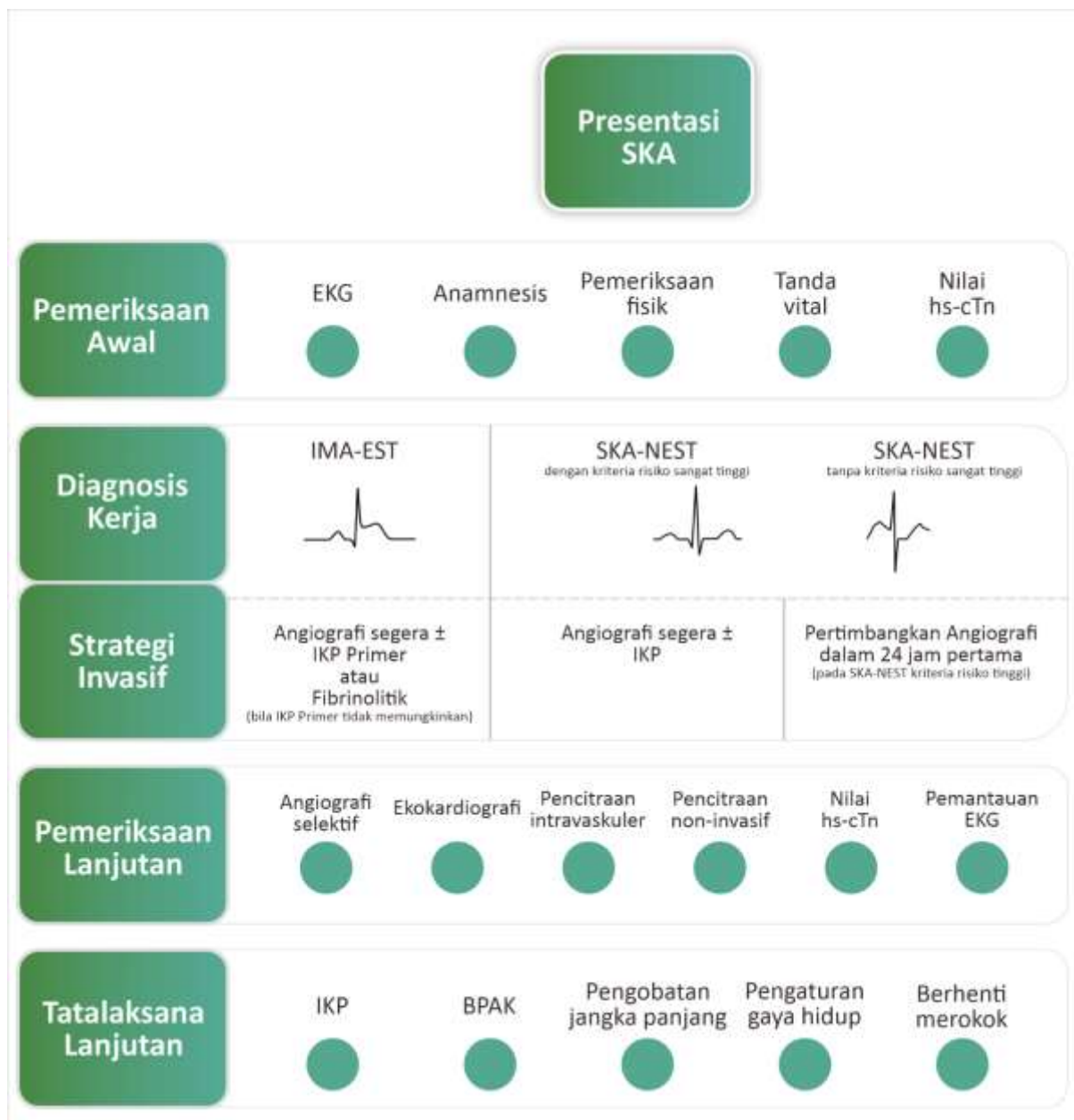
PJK telah muncul sebagai penyebab utama kematian secara global dalam beberapa dekade terakhir dan secara progresif berdampak pada demografi yang lebih muda, sehingga PJKP menjadi masalah kritis yang memerlukan intervensi dini. Pedoman klinis dan konsensus yang ada untuk mengelola pasien dengan PJK tidak memberikan strategi khusus untuk individu dewasa muda, sehingga membuat populasi ini sangat rentan karena skor risiko yang rendah dan cenderung diremehkan, berujung pada diagnosis yang tidak memadai, bahkan di antara individu yang bergejala. Pendekatan multimodalitas sangat dianjurkan untuk setiap skenario klinis pada individu dewasa muda. Prosedur skrining untuk individu tanpa gejala menjadi sangat penting, terutama karena adanya hubungan yang signifikan antara penyakit ini dengan kecenderungan genetik. Akhirnya, pendekatan baru untuk mengatasi penyakit jantung koroner, terutama pada populasi muda, dapat melibatkan penerapan teknologi ML dan AI. Kedua pendekatan ini semakin banyak diterapkan dalam ilmu kedokteran presisi untuk permasalahan PJK, yang memfasilitasi ekstraksi informasi dari seluruh data yang tersedia dengan kapasitas dan kemampuan yang lebih besar dibandingkan apa yang dapat ditawarkan oleh kecerdasan manusia secara normal. Kemajuan ini dapat membantu

mengidentifikasi pasien yang berisiko terkena PJKP, memungkinkan rekomendasi pemeriksaan dan tatalaksana yang disesuaikan untuk setiap individu, dan mengurangi dilakukannya pengujian dan keluarnya biaya kesehatan tambahan yang tidak perlu.

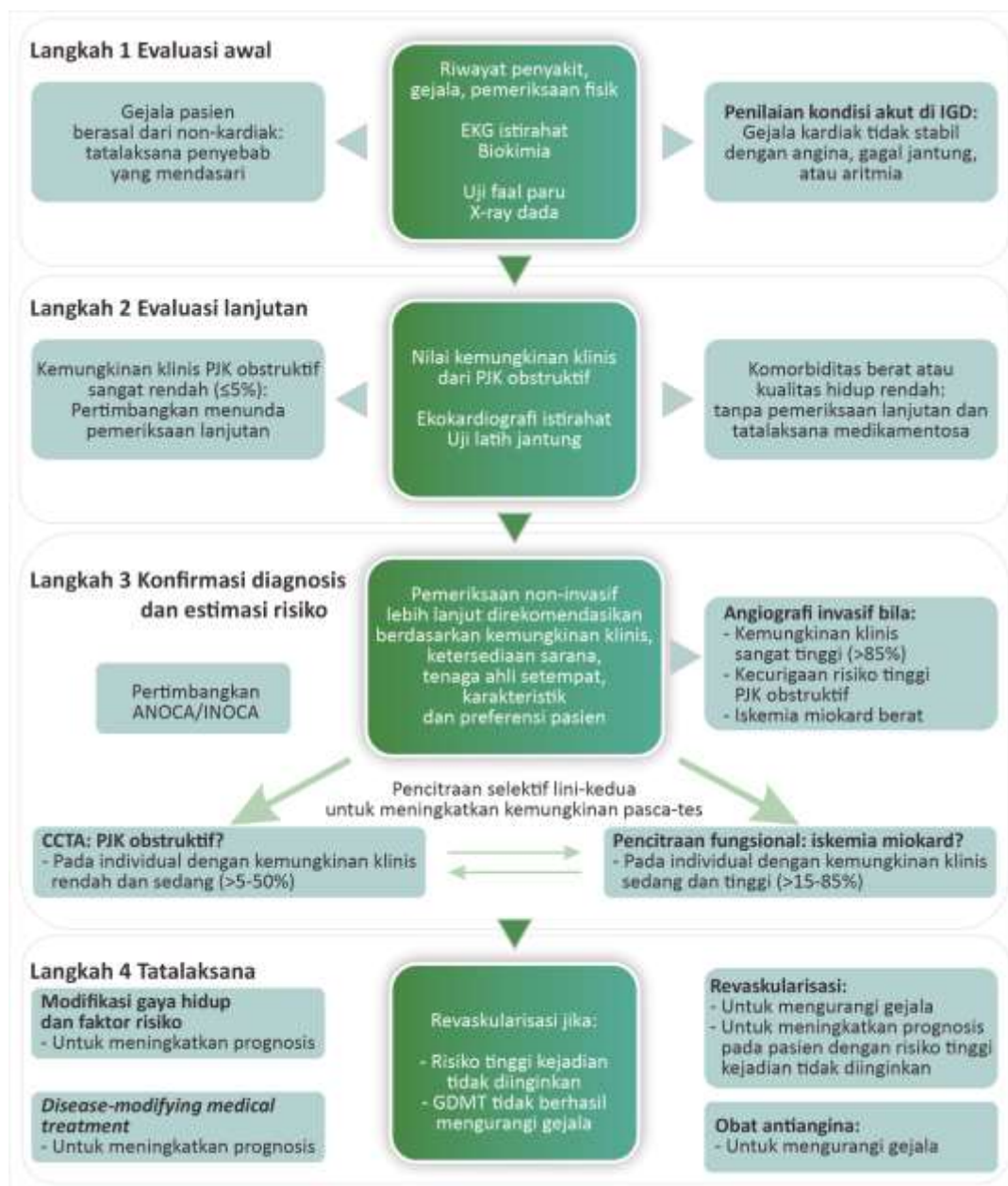
DAFTAR PUSTAKA

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study. May 2024. Accessed October 30, 2024. <https://www.healthdata.org/research-analysis/library/global-burden-disease-2021-findings-gbd-2021-study>
2. Martin SS, Aday AW, Almarazq ZI, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(8):e347-e913. doi:10.1161/CIR.0000000000001209
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
4. Michos ED, Choi AD. Coronary Artery Disease in Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(15):1879-1882. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1023
5. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3415-3537. doi:10.1093/eurheartj/ehae177
6. Smith CL, Seigerman M, Adusumalli S, et al. Evolution and Outcomes of Premature Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(4):36. doi:10.1007/s11886-021-01457-8
7. Abohelwa M, Kopel J, Shurmur S, Ansari MM, Awasthi Y, Awasthi S. The Framingham Study on Cardiovascular Disease Risk and Stress-Defenses: A Historical Review. *Journal of Vascular Diseases*. 2023;2(1):122-164. doi:10.3390/jvd2010010
8. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2008;61(3):299-310. doi:10.1016/S1885-5857(08)60118-8
9. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(9):833-955. doi:10.1016/j.jacc.2023.04.003
10. Wang H, Liu Z, Shao J, et al. Pathogenesis of premature coronary artery disease: Focus on risk factors and genetic variants. *Genes & Diseases*. 2022;9(2):370-380. doi:10.1016/j.gendis.2020.11.003
11. Noverike N, Rahimah AF, Rohman MS. The Complexity of Premature Coronary Artery Disease. *HSJ*. 2024;5(3):4-9. doi:10.21776/ub/hsj.2024.005.03.2
12. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
13. Winchester DE, Maron DJ, Blankstein R, et al. ACC/AHA/ASE/ASNC/ASPC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2023 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Chronic Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(25):2445-2467. doi:10.1016/j.jacc.2023.03.410
14. Collet JP, Zeitouni M, Procopi N, et al. Long-Term Evolution of Premature Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(15):1868-1878. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1002
15. Loria CM, Liu K, Lewis CE, et al. Early Adult Risk Factor Levels and Subsequent Coronary Artery Calcification: The CARDIA Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(20):2013-2020. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.009
16. Lester SJ, Eleid MF, Khandheria BK, Hurst RT. Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium Score as Indications of Subclinical Atherosclerosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84(3):229-233. doi:10.4065/84.3.229
17. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e563-e595. doi:10.1161/CIR.0000000000000677
18. Kolli KK, Park SH, Min JK, et al. Machine learning algorithm to predict coronary artery calcification in asymptomatic healthy population. In: 2019 IEEE Healthcare Innovations and Point of Care Technologies, HI-POCT 2019. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc.; 2019:95-98. doi:10.1109/HI-POCT45284.2019.8962647
19. Kolossváry M, Cecco CND, Feuchtnner G, Maurovich-Horvat P. Advanced atherosclerosis imaging by CT: Radiomics, machine learning and deep learning. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2019;13(5):274-280. doi:10.1016/j.jcct.2019.04.007
20. Cao J, Zhang L, Ma L, Zhou X, Yang B, Wang W. Study on the risk of coronary heart disease in middle-aged and young people based on machine

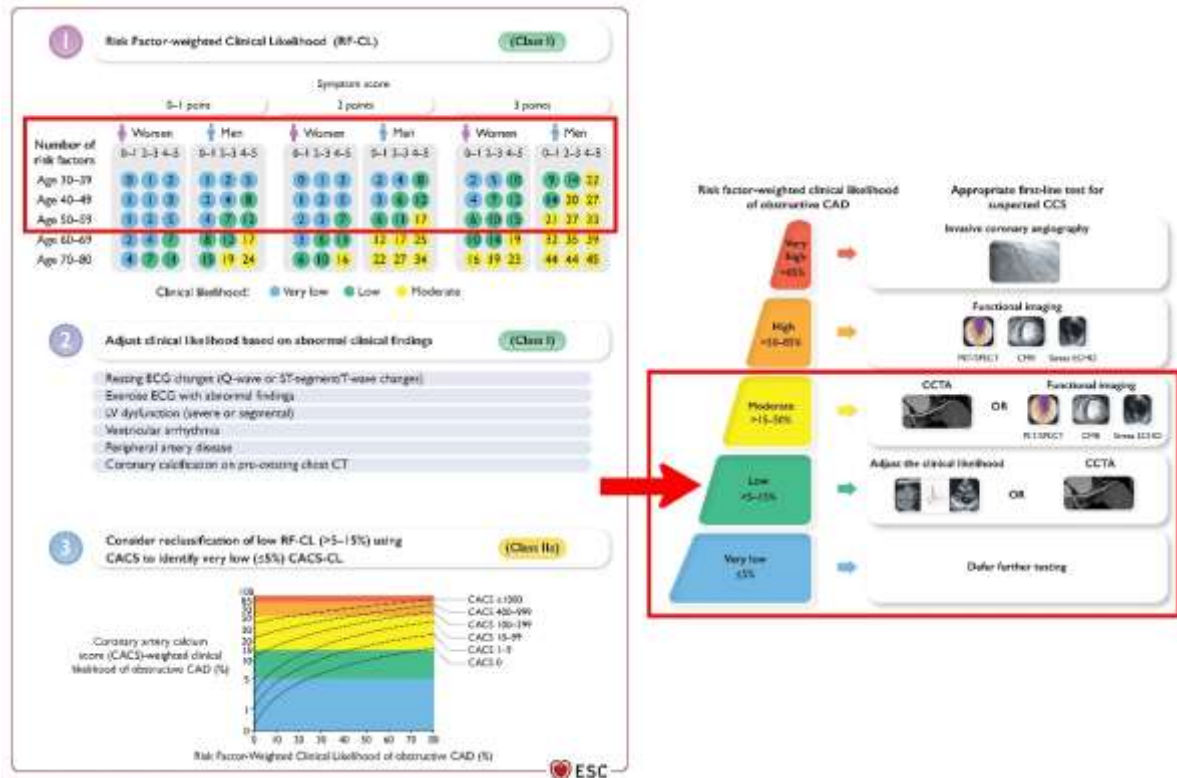
- learning methods: a retrospective cohort study. PeerJ. 2022;10(1):01-15. doi:10.7717/peerj.14078
21. Juan-Salvadores P, Veiga C, Jiménez Díaz VA, et al. Using Machine Learning Techniques to Predict MACE in Very Young Acute Coronary Syndrome Patients. *Diagnostics*. 2022;12(2):422. doi:10.3390/diagnostics12020422
22. Akella A, Akella S. Machine Learning Algorithms for Predicting Coronary Artery Disease: Efforts Toward an Open Source Solution. *Future Science OA*. 2021;7(6):01-10. doi:10.2144/fsoa-2020-0206



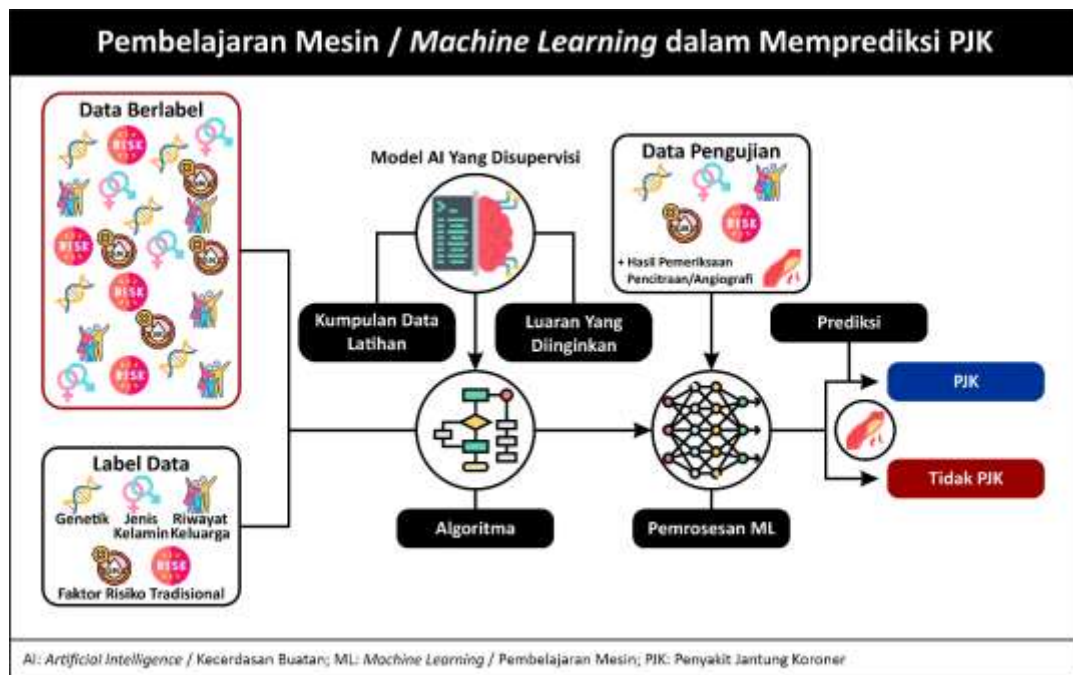
Gambar 1. Gambaran Umum Langkah Evaluasi Pada Pasien Dengan Presentasi Sindrom Koroner Akut. SKA: Sindrom Koroner Akut; EKG: Elektrokardiogram; hs-cTn: *high-sensitivity cardiac Troponin*; IMA-EST: Infark Miokard Akut dengan Elevasi Segmen ST; SKA-NEST: Sindrom Koroner Akut Non-Elevasi Segmen ST; IKP: Intervensi Koroner Perkutan; BPAK: Bedah Pintas Arteri Koroner
(Sumber: Byrne, dkk.¹²)



Gambar 2. Pendekatan Bertahap Pada Individu Dengan Kecurigaan Sindroma Koroner Kronis. EKG: Elektrokardiogram; PJK: Penyakit Jantung Koroner; ANOCA: *Angina with no obstructive coronary artery disease*/angina tanpa PJK obstruktif; INOCA: *Ischemia with no obstructive coronary artery disease*/iskemia tanpa PJK obstruktif; CCTA: *computed coronary tomography angiography*; GDMT: *Guideline-directed medical therapy* (Sumber: Vrints, dkk.⁵)



Gambar 3. Estimasi Kemungkinan Klinis Dari PJK Obstruktif.
(Sumber: Vrints, dkk.⁵)



Gambar 4. Konsep Pembelajaran Mesin / Machine Learning (ML) dalam memprediksi Penyakit Jantung Koroner Awitan Prematur



Tinjauan Pustaka

Tindakan Invasif sebagai Pilihan Tatalaksana pada Kasus Trombosis Vena Dalam

Optimal Management for Deep Vein Thrombosis (DVT) with Invasive Strategy Approach

Yuke Fawziah Kemala¹, Novi Kurnianingsih²

¹ Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Indonesia – RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Diterima 22 Januari 2025; direvisi 17 Maret 2025; publikasi 31 Oktober 2025

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Yuke Fawziah Kemala, Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Email:

yuke_fawziah@student.ub.ac.id

ABSTRAK

Trombosis vena dalam (TVD) merujuk pada pembekuan darah di vena dalam, sehingga berpotensi menyebabkan gangguan aliran darah ke jantung. Secara anatomis, TVD dibedakan menjadi TVD ekstremitas atas dan bawah. Suatu studi di USA melaporkan sejumlah 375.000–425.000 kasus baru tromboemboli vena terdiagnosis per tahunnya dan 50/100.000 kasus merupakan kejadian TVD. Patofisiologi TVD sesuai dengan teori *Triad of Virchow* yang mencakup hiperkoagulabilitas, stasis dan cedera dinding pembuluh darah. Penegakkan diagnosis TVD dilakukan melalui temuan manifestasi klinis atau perhitungan skoring probabilitas, disertai pemeriksaan laboratorium seperti D-dimer dan pencitraan mencakup ultrasonografi vena, *Computed Tomography Venography* (CTV), maupun *Magnetic Resonance Venography* (MRV). Tatalaksana TVD dapat berdasar pada onset gejala, yaitu akut, subakut dan kronik. Sebab, penanganan segera pada fase akut dapat mengurangi insidensi rekurensi, emboli paru dan perdarahan mayor. Jenis tatalaksana TVD dapat dibedakan menjadi tatalaksana non-invasif dan invasif seperti tindakan endovaskular dan pembedahan, di mana tatalaksana non-invasif mencakup terapi antikoagulan sistemik dan terapi kompresi stoking. Jika tidak didapatkan kontraindikasi trombolisis, dapat dilakukan teknik endovaskular, seperti Catheter-directed thrombolysis (CDT); *Percutaneous Mechanical Thrombectomy* (PMT); *Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis* (PCDT); pemasangan *stent*; serta filter IVC/SVC. Teknik operatif menjadi pilihan jika tatalaksana konservatif tidak berhasil dilakukan, adanya risiko emboli paru yang fatal dengan risiko perdarahan rendah, atau mengalami sindrom post-trombotik yang berat. Pilihan teknik pembedahan yaitu: pembedahan trombektomi, pembedahan dekompresi untuk TVD ekstremitas atas serta *bypass* vena. Apabila mengetahui teknik diagnostik dan indikasi tindakan invasif, diharapkan dapat direncanakan program tatalaksana yang tepat bagi setiap pasien. Sehingga, akan meningkatkan keberhasilan tindakan dan mengurangi komplikasi intrahospital maupun dalam jangka panjang.

Kata Kunci: Trombosis vena dalam; trias *Virchow*; ultrasonografi vena; tindakan endovaskular; trombolisis kateter terarah

ABSTRACT

Deep Vein Thrombosis (DVT) refers to thrombus formation in the deep vein, usually legs, which causes inflammation, and potentially causing disruption of blood flow. Anatomically, DVT is classified as upper and lower extremity DVT. A study in the USA reported 375,000–425,000 new cases of VTE diagnosed per year, of which 50/100,000 cases were DVT. Pathophysiology of DVT is closely related to the Triad of Virchow, i.e. hypercoagulability, stasis and endothelial injury. Establishing DVT diagnosis comprises finding clinical presentation or calculating probability pre-test score, obtaining laboratory examinations, such as D-dimer and imaging test. Venous ultrasound is the gold standard for highly-suspected DVT, while the others are Computed Tomography Venography (CTV) and Magnetic



Resonance Venography (MRV). The aim of DVT management based on onset, because immediate treatment in the acute phase, known to reduce significantly the incidence of recurrence, pulmonary embolism and major bleeding. DVT treatment can be divided into non-invasive (i.e. anticoagulation and stocking compression) and invasive. If there are no thrombolysis contraindications, endovascular techniques, such as CDT; PMT; PCDT; venous stenting; as well as IVC/SVC filter placement are recommended. Meanwhile, surgical techniques (i.e. surgical thrombectomy; surgical decompression and vein bypass) are an option if conservative management is unsuccessful, high-risked of life-threatening pulmonary embolism with a low-risk of bleeding, or has severe PTS. By knowing the diagnostic techniques and indications of invasive treatments, it is prospected to plan the appropriate management for each patient, so that increases the successful rate as well as reduce intrahospital and long-term complications.

Keywords: Deep vein thrombosis (DVT); triad of Virchow; doppler ultrasound; endovascular treatment; catheter-directed thrombolysis (CDT)

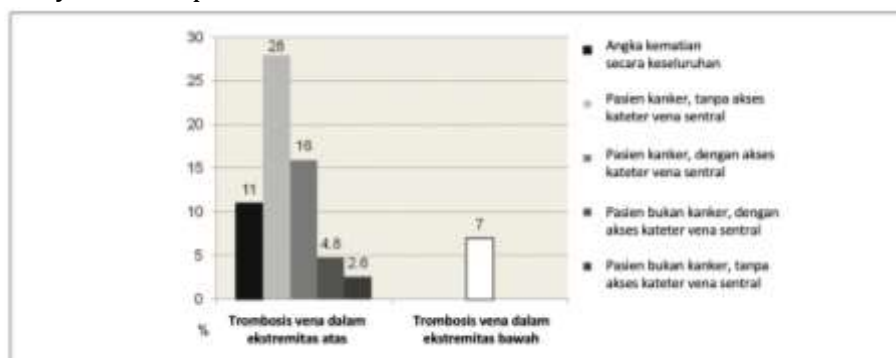
PENDAHULUAN

Trombosis vena dalam atau *Deep Vein Thrombosis* (DVT) merujuk pada pembekuan darah di dalam vena, utamanya bagian kaki.¹ Selain DVT ekstremitas bawah, terdapat DVT ekstremitas atas yang melibatkan vena aksilaris dan lebih proksimal. Namun, DVT ekstremitas atas masih jarang dikenali, sehingga penatalaksanaan yang diberikan tidak agresif.² Prevalensi DVT dilaporkan mencakup 2/3 dari keseluruhan kasus penyakit tromboemboli vena (*Venous Thromboembolism/ VTE*).¹

Kejadian VTE meningkat seiring bertambahnya usia dengan tingkat prevalensi serupa selama 25 tahun terakhir.³ Tingkat insidensi DVT bervariasi antar etnis, yaitu lebih rendah pada orang Asia dan Hispanik dibandingkan dengan Kaukasia, Latin keturunan Afrika dan populasi Asia-Pasifik.¹ Studi populasi di Eropa menyebutkan insidensi DVT sekitar 70–140/100.000 populasi per tahunnya.³ Rasio pada wanita usia

45–60 tahun didapatkan lebih tinggi, dibandingkan pada pria tanpa perbedaan khusus di kelompok usia tertentu. Selain itu, didapatkan kejadian DVT sejumlah 10/1000 pada pasien *bedridden* dalam masa perawatan inap.^{1,4} DVT ekstremitas atas diperkirakan memiliki proporsi 4–10%, dengan tipe sekunder mencapai 80% dari keseluruhan kasus.^{5–7} DVT ekstremitas atas juga memiliki risiko yang besar terjadinya emboli paru (*Pulmonary Embolism/PE*), kematian, serta memerlukan tatalaksana jangka panjang untuk mencegah rekurensi.^{8,9}

Dalam studi registri RIETE, dilaporkan angka kematian DVT ekstremitas atas dan bawah dalam onset 3 bulan adalah 11% dan 7%. Bahkan, didapatkan peningkatan angka kematian dan prognosis pada pasien DVT ekstremitas atas dengan komorbid kanker dan penggunaan kateter vena sentral (*Central Venous Catheter/CVC*), yaitu 16% dan 28% secara berurutan (Gambar 1).¹⁰



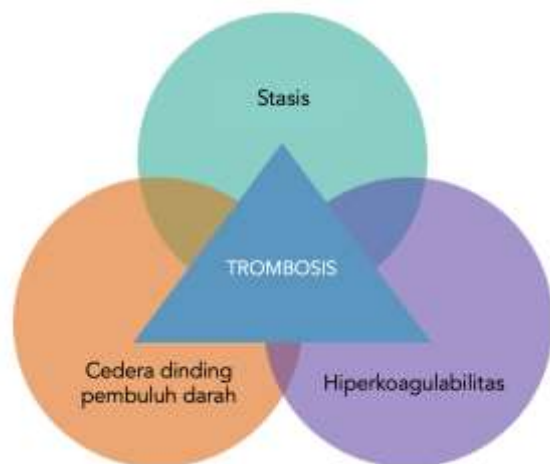
Gambar 1. Grafik Tingkat Kematian pada Populasi DVT berdasarkan Data Studi Registri RIETE (Diadaptasi dari *Clinical Outcome of Patients with Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis: Results from the RIETE Registry* oleh Muñoz FJ, et al.¹⁰)

Biaya penanganan dan tatalaksana DVT serta emboli paru cukup besar, terutama dalam masa rawat inap dan rekuren.¹¹ Studi pada pasien dengan emboli paru akut di Boston, USA tahun 2003–2010 menunjukkan dalam rerata 4 hari perawatan di rumah sakit, didapatkan total biaya perawatan sekitar \$8.764 per pasien.¹² Meskipun belum banyak laporan mengenai angka kejadian DVT di Indonesia, penelitian oleh Yaznil (2010) melaporkan prevalensi DVT pada pasien dengan tumor ginekologi berat sejumlah 149/1000 populasi.³

Dalam jurnal ini, kami akan menjelaskan mengenai penyakit DVT, mencakup aspek epidemiologi, patofisiologi, faktor risiko, klasifikasi, gejala dan tanda, metode penegakkan diagnosis, tatalaksana, serta komplikasi yang mungkin terjadi. Khususnya pembahasan mengenai pilihan tatalaksana invasif pada pasien DVT, sehingga diharapkan selanjutnya dapat membantu meningkatkan mutu pelayanan, merancang perawatan intrahospital bagi pasien, serta mengurangi risiko komplikasi.

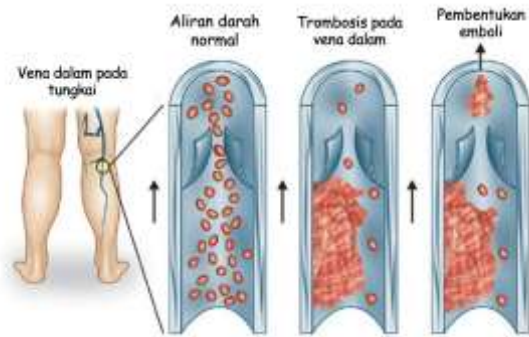
PATOFISIOLOGI

Terjadinya DVT memiliki kaitan erat dengan teori *Triad of Virchow* (Gambar 2), yaitu mencakup:¹³



Gambar 2. Kaskade *Triad of Virchow* (Diadaptasi dari *Diagnosis and Management of Deep Vein Thrombosis in Pregnancy* oleh Khan F, et al.¹⁴)

- (1) Peningkatan viskositas darah dan komponen di dalamnya, termasuk sitokin dan faktor protrombin, akan mengaktifkan peningkatan jumlah trombosit; adesi platelet; serta perubahan kaskade koagulasi sehingga meningkatkan risiko **hiperkoagulabilitas atau trombosis**;



Gambar 3. Ilustrasi Patogenesis Trombus/Emboli pada Vena (Diadaptasi dari *Chapter 17 - Deep Vein Thrombosis. In: Vascular Surgery: Made Easy* oleh Kalbande MB¹⁵)

- (2) **Gangguan aliran darah vena yaitu stasis.** Kondisi imobilisasi lebih dari 3 hari atau duduk dengan kaki menggantung lebih dari 7 jam dapat meningkatkan risiko DVT. Selain itu, kondisi stasis dapat disebabkan kompresi eksternal oleh aneurisma, obstruksi tumor atau penekanan arteri ilaka komunis kanan ke sistem vena seperti pada *May-Thurner Syndrome*; dan
- (3) **Kerusakan pada endotel** pembuluh darah akibat merokok, hipertensi, aterosklerosis, trauma, atau prosedur pembedahan, dapat meningkatkan risiko trombosis atau hiperkoagulabilitas.

FAKTOR RISIKO

DVT merupakan kondisi kompleks yang melibatkan interaksi beberapa faktor risiko. Di mana mayoritas bersifat hereditas atau kronis, yang diperberat oleh faktor risiko didapat.^{16,17}

Faktor risiko trombosis pada DVT ekstremitas atas umumnya kombinasi dari inflamasi dinding pembuluh darah akibat insersi benda asing seperti CVC atau kabel alat pacu jantung, serta kondisi hiperkoagula-

bilitas terkait keganasan.¹⁸ Dilaporkan lebih dari 50% pasien dengan DVT ekstremitas atas, memiliki riwayat pemasangan CVC atau dekat dengan area pemasangan alat pacu jantung.^{16,17}

Faktor Risiko Tinggi (OR > 10)	Faktor Risiko Sedang (OR 2–9)	Faktor Risiko Ringan (OR <2)
- Riwayat tromboemboli vena sebelumnya - Trauma dengan fraktur pada ekstremitas bawah - Menjalani operasi penggantian tulang panggul atau lutut - Mengalami trauma berat - Mengalami cedera tulang belakang - Riwayat terdiagnosis infark miokard dalam 3 bulan terakhir - Menjalani perawatan inap di RS dengan penyakit jantung atau atrial fibrilasi/flutter dalam 3 bulan terakhir	- Menjalani pengobatan hormonal yang mengandung estrogen (seperti COC, HRT atau IVF) - Kehamilan trimester ketiga - Periode postpartum - Terdiagnosis kanker yang masih aktif - Terpasang kateter vena sentral - Menjalani kemoterapi - Memiliki kelainan atau penyakit autoimun - Terdiagnosis peradangan saluran cerna (IBD) - Infeksi sistemik (seperti pneumonia, infeksi saluran kencing dan HIV) - Gagal jantung atau gagal nafas - Stroke dengan paralisis - Menjalani operasi tulang lutut dengan artroskopik - Trombosis vena superfisial - Trombofilia genetik maupun didapat - Menjalani terapi yang mengandung agen stimulator hormon eritropoietin	- Imobilisasi atau bedrest selama ≥ 3 hari terakhir - Diabetes mellitus - Hipertensi - Duduk dalam waktu lama karena perjalanan yang jauh - Lansia - Obesitas - Kehamilan trimester 1 dan 2 - Varises - Menjalani operasi laparoskopi (contoh: kolesistektomi)

Tabel 1. Faktor Risiko Kejadian VTE Pertama Kali (Diadaptasi dari *Management of Deep Vein Thrombosis: An Update Based on the Revised AWMF S2k Guideline* oleh Linnemann B, et al¹⁹)

Berdasarkan laporan studi oleh Mino et al., sekitar 53,8% pasien mengalami DVT ekstremitas atas setelah menjalani prosedur pembedahan, di mana prevalensi pada DVT ekstremitas bawah sejumlah 35,9%.²⁰

KLASIFIKASI

Dari segi anatomi, DVT terbagi berdasarkan area vena yang terlibat, yaitu:²¹

1. Proksimal, mencakup regio aksilaris; subklavia; atau ekstensinya pada DVT ekstremitas atas²² dan vena iliaka, femoralis, atau poplitea pada DVT ekstremitas bawah. Meskipun, DVT proksimal mungkin terjadi bersamaan dengan distal
2. Distal, trombosis terbatas pada brakialis dan area lebih distal²² pada ekstremitas atas dan area betis atau di bawah lutut (*below-the-knee* DVT) pada ekstremitas bawah

Berdasarkan durasi dari onset gejala, DVT dapat dibedakan menjadi:²³

1. Akut, gejala dirasakan sejak kurang dari 14 hari disertai hasil trombosis akut dari modalitas pencitraan;
2. Subakut, gejala telah muncul selama 15–28 hari dengan hasil pencitraan menunjukkan trombosis subakut; dan
3. Kronik, gejala dirasakan selama lebih dari 28 hari.

Namun, beberapa kasus DVT akut didapatkan didahului oleh DVT subakut ataupun kronik. Penentuan onset DVT sangat membantu untuk menentukan tatalaksana lanjut.

Dari segi etiologi, DVT dikategorikan berdasarkan faktor risiko terkait:²¹

1. DVT yang tidak terprovokasi (*unprovoked* DVT), terjadi tanpa adanya faktor risiko yang jelas mendasari
2. DVT terprovokasi (*provoked* DVT), terjadi karena faktor risiko sementara atau menetap, serta mayor atau minor. Hal ini akan mempengaruhi risiko kekambuhan dan rencana pengobatan. Sebagai contoh, DVT yang diprovokasi

faktor risiko transien seperti trauma atau pembedahan, rekurensinya cenderung rendah setelah antikoagulan dihentikan. Sebaliknya, DVT yang disebabkan faktor risiko persisten seperti keganasan memiliki risiko kekambuhan lebih tinggi meskipun dalam kondisi sama.

Sebagai tambahan, etiologi **DVT ekstremitas atas** dapat dikategorikan menjadi 2, yaitu (Gambar 4):

1. Primer, terjadi tanpa faktor risiko klinis bermakna (*idiopathic thrombosis*) atau setelah melakukan aktivitas fisik yang berat (*effort thrombosis*). Sehingga, perlu dilakukan identifikasi risiko keganasan.^{24,25} Trombosis paska aktivitas berat yang berulang, seperti angkat beban, melempar bola, atau

mengangkat tangan di atas kepala seringkali berkenaan dengan sindroma outlet toraks (*Venous Thoracic Outlet Syndrome/VTOS*) pada PSS (*Paget von-Scroetter Syndrome*). Tipe ini umumnya terjadi pada kelompok usia muda yang produktif dengan komplikasi utama sindroma paska trombotik (*Post Thrombotic Syndrome/PTS*).²⁵

2. Sekunder, seringkali terjadi pada kelompok usia tua dengan komorbiditas tertentu, utamanya berkenaan dengan akses CVC jangka lama, keganasan dan pemasangan alat pacu jantung. Dilaporkan adanya peningkatan angka kematian pada kelompok berikut, terkait prognosis yang lebih buruk.¹⁰



Gambar 4. Bagan Klasifikasi DVT Ekstremitas Atas berdasarkan Faktor Risiko (Diadaptasi dari Upper Extremity Deep Venous Thrombosis. *Vascular Medicine* oleh Czihal M, et al⁹)

Pentingnya menentukan klasifikasi DVT terletak pada perbedaan risiko terjadinya emboli paru, PTS dan prognosis yang bergantung pada area vena yang terlibat.²¹ Di mana insidensi emboli paru dan tingkat mortalitas lebih besar pada DVT proksimal.²⁶

GEJALA DAN TANDA

Gejala dan tanda DVT umumnya memberat apabila trombosis meluas ke arah proksimal, menandakan obstruksi aliran darah yang lebih besar dengan gangguan hemodinamik.²¹



Gambar 5. Ilustrasi Presentasi Klinis DVT pada Tungkai Kanan Pasien²⁷

Pada DVT ekstremitas bawah, DVT ili-
ofemoral cenderung memiliki gejala ter-
berat.²⁸ Keluhan dan gejala DVT dapat meli-
batkan nyeri, yang tidak berkaitan dengan
besar dan luas trombus. Intensitas nyeri
dapat bervariasi dan akan berkurang saat
istirahat dengan posisi tungkai ditinggikan.¹

Gejala nyeri umumnya berkurang
ketika reaksi inflamasi menurun dan
menghilang jika terbentuk rekanalisasi vena
tanpa kerusakan struktural. Tingkat rekana-
lisasi dilaporkan sekitar 80% pada vena area
betis dan hanya 20% pada area iliaka.²⁹

Pembengkakan tungkai dapat dirasa-
kan akibat sumbatan vena bagian proksimal
dan peradangan jaringan perivaskular. Pem-
bengkakan seringkali bertambah saat pasien
berjalan dan berkurang saat istirahat.
Presentasi klinis memberat saat didapatkan
oklusi luas pada vena mayor. Sebagai contoh,
trombosis vena femoralis komunis dan vena
ilaka eksterna yang mengganggu seluruh ali-
ran darah pada vena dalam maupun super-
fisial, dapat menyebabkan perubahan warna
kulit menjadi pucat atau keunguan (17-
20%), disertai perabaan kulit terasa dingin,
serta spasme arteri, yang dikenal sebagai
phlegmasia cerulea dolens (PCD).^{1,30}

Pasien dengan DVT ekstremitas atas
umumnya melakukan pemeriksaan karena
pembengkakan lengan disertai rasa tidak
nyaman atau nyeri.^{17,31} Keluhan mungkin
disertai sianosis, munculnya vena-vena ko-
lateral yang tampak di area korset bahu; atau
distensi vena jugular seperti tampak pada
Gambar 6.³² Sebagian besar kasus DVT
ekstremitas atas terkait dengan pemasangan
CVC dalam jangka panjang, di mana bersifat
subklinis dan justru ditemukan saat men-
gidentifikasi kondisi sepsis, didapatkan
gangguan akses, atau bahkan setelah terjadi
emboli paru.³³



Gambar 6. Ilustrasi Presentasi Klinis DVT pada
Lengan Atas Kiri yang disertai Dilatasi Vena Ko-
lateral Subkutaneus⁹

Beberapa gejala klinis tidak khas ada-
lah rasa tegang pada leher dengan nyeri ter-
lokalisir pada bahu jika trombosis terjadi di
area vena subklavia atau aksilaris. Parestesia
pada lengan juga dilaporkan pada beberapa
kasus.^{34,35} Demam ringan mungkin didapati-
kan, namun demam tinggi cenderung
menunjukkan kondisi sepsis.¹⁸ DVT
ekstremitas atas bilateral merupakan kon-
disi tipikal yang dapat terjadi pada pasien
dengan keganasan.¹⁰

Sebagian besar obstruksi vena pada
regio toraks bersifat asimtomatik, di mana
aktivitas berat dapat memicu terjadinya
trombosis. Umumnya, VTOS memiliki gejala
neurologis akibat kompresi pada pleksus
brakialis (lebih dari 90%), berupa nyeri atau
parastesis pada lengan disertai penjaran
ke jari keempat dan kelima yang memberat
dengan gerakan hiperabduksi bahu.³⁶

DIAGNOSIS

Skrining Probabilitas Klinis

Beberapa presentasi klinis yang berat
dapat dinyatakan sugestif DVT, meskipun be-
lum dapat menegaskan diagnosis. Perhi-
tungan skoring yang telah tervalidasi, seperti
Well's score for DVT dapat membantu menen-
tukan probabilitas menderita DVT, sehingga
klinisi dapat segera merencanakan pemerik-
saan penunjang.^{37,38}

Skor Wells sebagai prediktor trombosis vena dalam pada ekstremitas bawah	
Karakteristik Klinis	Skor
Kanker yang aktif (pasien sedang menjalani terapi kanker selama 6 bulan terakhir atau saat ini sedang menjalani terapi paliatif)	1
Paralisis, paresis, atau menggunakan gips pada ekstremitas bawah yang mengharuskan imobilisasi	1
Beristirahat di tempat tidur selama ≥ 3 hari, atau menjalani operasi besar yang memerlukan pembiusan lokal maupun total dalam 12 minggu terakhir	1
Adanya kekakuan lokal yang sejalan dengan distribusi sistem vena dalam (<i>tenderness</i>)	1
Pembengkakan pada seluruh tungkai	1
Pembengkakan unilateral pada betis hingga > 3 cm dibandingkan dengan sisi kontralateral (diukur dengan jarak 10 cm di bawah tuberositas tibiae)	1
<i>Pitting edema</i> pada kaki yang bergejala	1
Pelebaran vena superfisialis kolateral pada tungkai secara unilateral (non-varicose)	1
Riwayat mengalami trombosis vena dalam sebelumnya	1
Diagnosis alternatif yang kemungkinannya menyerupai trombosis vena dalam	- 2
	(Total*)

* Perhitungan sistem skoring Wells: $-2 \frac{1}{4} / 1$ = kemungkinan besar bukan trombosis vena dalam; $2 \frac{1}{4} / 8$ = terdapat kemungkinan suatu trombosis vena dalam; $-2 \frac{1}{4} / 0$ = rendah; $1 \frac{1}{4} / 2$ = sedang; $3 \frac{1}{4} / 8$ = tinggi

Tabel 2. *Well's score* untuk Membantu Menentukan Risiko DVT (Diadaptasi dari *European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis* oleh Kakkos SK et al³⁾)

Well's score menilai faktor risiko seperti keganasan atau *bedridden*; adanya tanda seperti pembengkakan tungkai, pembengkakan betis secara unilateral; hingga gangguan motorik pada tungkai yang terlibat. Sebagai interpretasi, probabilitas DVT dikategorikan menjadi 2 model yang ditampilkan pada Tabel 3.³⁹

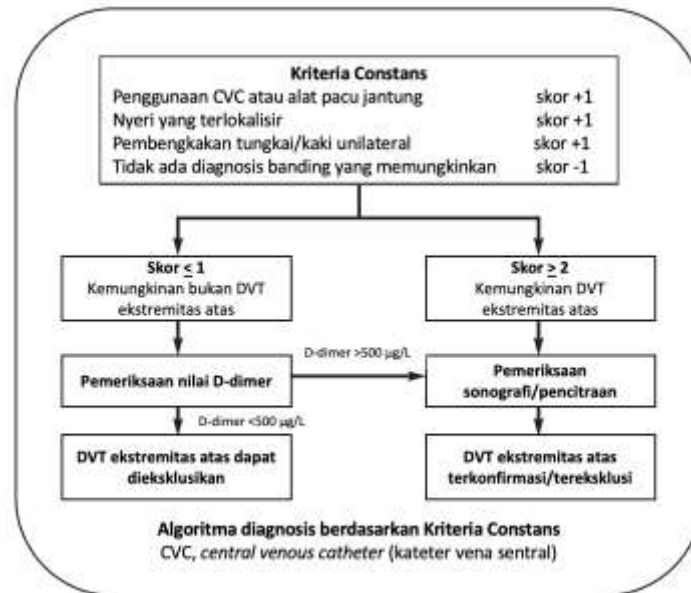
Klasifikasi bertingkat 2	
Nilai/Skor	Interpretasi
≥ 2	Memiliki kemungkinan DVT
≤ 1	Kemungkinan bukan DVT

Klasifikasi bertingkat 3	
Nilai/Skor	Interpretasi
≥ 3	Berisiko tinggi DVT
1 atau 2	Berisiko sedang DVT
0	Berisiko rendah DVT

Tabel 3. Interpretasi *Well's score* untuk Menentukan Risiko DVT (Diadaptasi dari *European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis* oleh Kakkos SK et al³⁾)

Sedangkan Gambar 7 menunjukkan metode skoring untuk kecurigaan DVT ekstremitas atas dalam alur penegakan diagnosis berdasarkan Kriteria Constans. Di

mana nilai 0 menunjukkan risiko rendah DVT; nilai 1 menunjukkan risiko sedang DVT; dan ≥ 2 adalah risiko tinggi DVT.



Gambar 7. Algoritma Penegakan Diagnosis DVT Ekstremitas Atas berdasarkan Kriteria Constans (Diadaptasi dari Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity oleh Heil J *et al*^{41,42})

Pemeriksaan riwayat kesehatan yang cermat diperlukan dalam skrining VTOS, dibantu tes klinis provokatif seperti tes latihan militer (*Eden's test*) dan tes hiperabduksi (*manuver Wright*). Tes Eden dapat menilai kompresi kostoklavikula, yaitu pasien diminta menarik nafas dalam dan mengangkat bahu, sementara pemeriksa akan menarik lengan turun. Sedangkan *manuver Wright* dapat mendeteksi kompresi kostopektoral melalui rotasi eksternal lengan.⁴³

Namun, keakuratan diagnostik dari *manuver-manuver* tersebut masih belum dapat dijadikan *gold standard* dengan sensitivitas sebesar 73% dan spesifisitas 53%. Selain itu, hasil positif ditunjukkan secara tidak langsung melalui timbulnya gejala neurologis, redaman denyut nadi, atau bruit pada arteri subklavia.⁴³

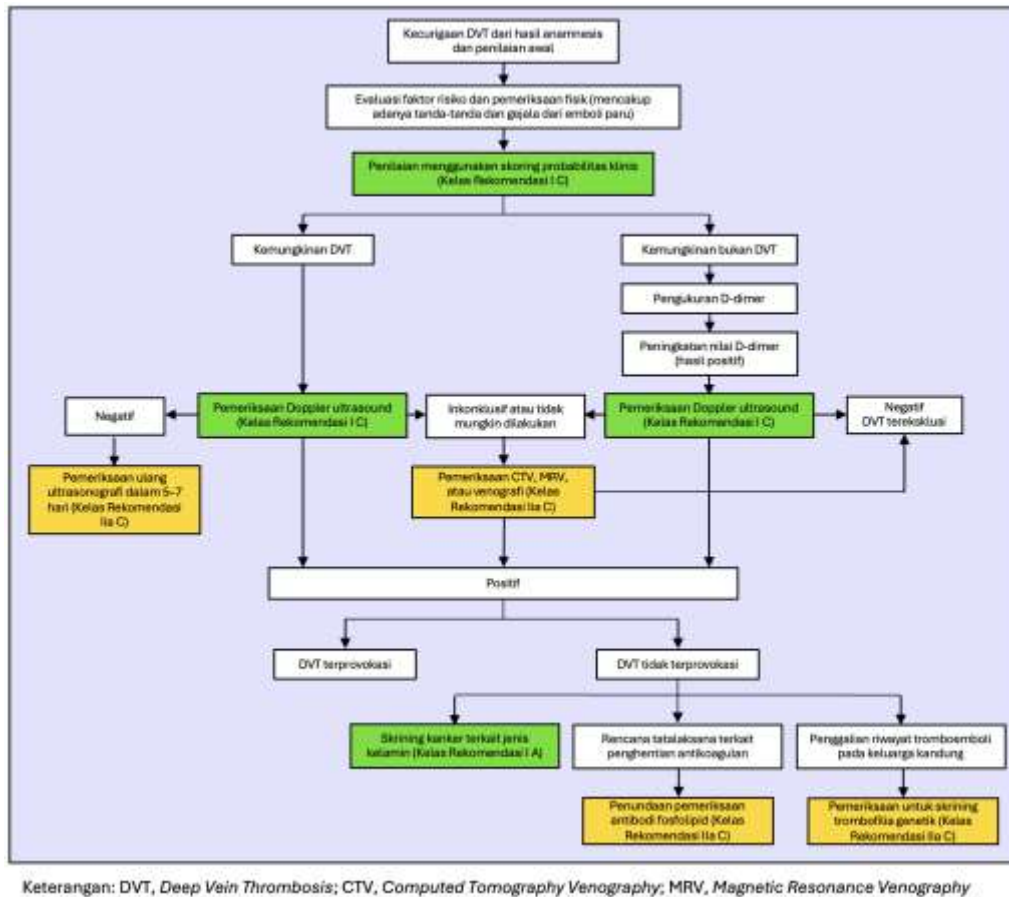
Pemeriksaan Laboratorium

Perhitungan skoring probabilitas merupakan langkah pertama dalam

penegakkan diagnosis DVT. Pasien dengan risiko tinggi DVT, dapat dilakukan pencitraan tanpa pemeriksaan D-dimer, dan terapi antikoagulan harus segera dimulai, jika tidak ada kontraindikasi.⁴⁴

D-dimer adalah produk degradasi fibrin yang meningkat saat didapatkan gumpalan darah dalam sirkulasi dengan sensitivitas pemeriksaan mencapai 95% dan perkiraan nilai negatif 99–100%. Sedangkan spesifisitasnya tergolong rendah (35–55%), sebab terdapat peningkatan pada kondisi lainnya, seperti: infeksi, kanker dan kehamilan.⁴⁵

Berbeda dengan DVT ekstremitas bawah, pemeriksaan D-dimer untuk menegakkan DVT ekstremitas atas masih belum banyak diuji secara klinis. Namun, suatu studi melaporkan bahwa spesifisitas pemeriksaan D-dimer adalah 14%⁴⁶ dengan rekomendasi pemeriksaan penunjang utama adalah pencitraan.



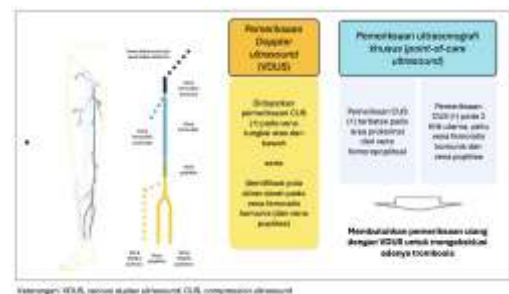
Gambar 8. Rekomendasi Alur Identifikasi dan Penegakan Diagnosis DVT (Diadaptasi dari *European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis* oleh Kakkos SK et al³)

Pencitraan

Pemeriksaan radiologi berperan penting dalam identifikasi trombus. Ultrasonografi vena menjadi lini pertama dengan sensitivitas tinggi. Sedangkan pemeriksaan venografi seperti CTV dan MRV direkomendasikan jika hasil pemeriksaan lain belum mampu menegakkan diagnosis.⁴⁷

1. Ultrasonografi Vena atau Doppler Ultrasound

Pemeriksaan ultrasonografi menjadi lini pertama dalam penegakkan DVT dengan nilai sensitivitas 97% dan spesifisitas 96%.³⁵ Selain tersedia di banyak senter, ultrasonografi menggunakan alat yang *portable*, prosedur non-invasif, biaya terjangkau dan tanpa paparan radiasi.⁴⁸



Gambar 9. Prosedur Pemeriksaan Doppler Ultrasound pada DVT Ekstremitas Bawah (Diadaptasi dari *Management of Deep Vein Thrombosis: An Update Based on the Revised AWMF S2k Guideline* oleh Linnemann B et al¹⁹)

Ultrasonografi dapat dilakukan pada pasien dengan keluhan, untuk mengidentifikasi adanya *Compression Ultrasound Scanning* (CUS) dan melakukan pemeriksaan *Whole Leg Ultrasound Scanning* (WLUS) pada

kecurigaan DVT ekstremitas bawah.^{45,49}

Karena alasan anatomi, CUS sulit dilakukan pada lesi di vena brakiosefalika proksimal dan subklavia, sehingga disarankan menggunakan *Doppler ultrasound*.³⁴



Gambar 10. Gambaran Sonografi pada DVT Ekstremitas atas. Tampak trombus pada vena subklavia kiri hampir menyebabkan obstruksi total pada lumen (panah)⁴⁰

2. CT Venography (CTV)

CT venography dianggap efektif untuk menegakkan diagnosis DVT pada area proksimal, serta memiliki kelebihan dibandingkan ultrasonografi dalam pemeriksaan vena regio pelvis, IVC, atau SVC. Bahkan *CTV* maupun *MRV* dapat mengidentifikasi penyebab medis lain, seperti kanker, adenopati, atau abnormalitas anatomi seperti VTOS.²²

Resolusi spasial yang canggih dapat membantu menentukan tindakan endovaskular atau operatif. Gambaran yang didapatkan adalah segmen vena tidak terisi aliran kontras (*filling defect*) akibat trombus.⁹ Namun, pemeriksaan *CTV* cenderung mahal, membutuhkan kontras iodine dan terdapat paparan radiasi.⁵⁰



Gambar 11. Hasil CT scan (potongan longitudinal). Tampak trombus pada persimpangan vena subklavia kanan dan vena cava superior (panah)⁴⁰

CTV memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, sehingga banyak disarankan sebagai modalitas penegakan DVT ekstremitas atas. Terlebih, *CTV* memungkinkan pemeriksaan kedua lengan secara bersamaan, untuk mengevaluasi aliran vena dari area kepala serta perluasan trombus (Gambar 11).³⁴

3. Magnetic Resonance Venography (MRV)

Peran *MRV* dalam penegakan diagnosis DVT masih belum banyak dijelaskan pada literatur. Meskipun didapatkan laporan dalam *systematic review* dan *meta-analysis* mengenai sensitivitas dan spesifisitas yang setara dengan ultrasonografi. Serupa dengan *CTV*, *MRV* memiliki kelebihan untuk mengevaluasi vena regio pelvis atau IVC, bahkan mendeteksi kondisi lain yang mungkin menyebabkan nyeri atau bengkak. Namun, *MRV* cenderung mahal dan membutuhkan kontras dengan risiko paparan radiasi.⁵¹

MANAJEMEN NON-INVASIF

Antikoagulan

Tujuan tatalaksana DVT dapat dibagi berdasarkan onset, yaitu saat fase akut dan subakut, serta fase prevensi sekunder saat fase kronik.⁵² Meskipun antikoagulan sistemik tidak memiliki efek terapi langsung seperti melisiskan trombus, namun terbukti mampu mengatasi gejala DVT, mengurangi risiko progresivitas penyakit, bahkan mencegah emboli paru dan rekurensi.⁵³

Terapi antikoagulan harus dimulai segera setelah dicurigai adanya DVT, sebelum tes diagnostik ulang, terutama dengan posibilitas hasil positif yang tinggi atau kemungkinan hasil tes diagnostik tertunda. *The American Society of Hematology* merekomendasikan penggunaan antikoagulan dilanjutkan selama 3 bulan setelah tindakan operatif, menggunakan agen Faktor Xa antagonis seperti rivaroxaban (Xarelto), apixaban (Eliquis) atau fondaparinux subkutan (Arixtra).⁵³

Selain itu, pemberian dabigatran, rivaroxaban, apixaban atau edoxaban yang dikenal sebagai DOAC (*Direct Oral Anticoagulants*) lebih direkomendasikan dibandingkan warfarin. Pasien dengan indikasi penggunaan antikoagulan dalam jangka panjang, perlu diberikan terapi sesuai toleransinya.⁵³

Pasien dengan terapi antikoagulan sebaiknya mendapatkan observasi tanda-tanda perdarahan dan trombositopenia yang terinduksi heparin (*heparin-induced thrombocytopenia/ HIT*), yaitu suatu komplikasi yang cukup fatal meskipun memiliki tingkat insidensi rendah. Pemantauan HIT memerlukan pengukuran jumlah trombosit pada awal terapi heparin, dan pemeriksaan ulang setiap 3–5 hari.³

Berdasarkan panduan konsensus tahun 2012 oleh *The American College of Chest Physicians*,⁵² direkomendasikan penggunaan LMWH, UFH, atau fondaparinux sebagai inisiasi terapi antikoagulan, diikuti vitamin K antagonis selama 3 bulan pada DVT

ekstremitas atas idiopatik yang melibatkan vena aksilaris atau lebih proksimal. Manfaat antikoagulan masih belum banyak diteliti pada kasus trombosis terisolasi vena brakialis. Namun, direkomendasikan pada pasien dengan gejala atau riwayat penggunaan CVC. Berbeda dengan DVT ekstremitas bawah, tidak direkomendasikan penggunaan antikoagulan lebih dari 3 bulan pada DVT ekstremitas atas.⁵²

Terapi Kompresi Menggunakan Stoking

Berdasarkan tinjauan yang dilakukan oleh Cochrane, terapi kompresi pada DVT mampu mengurangi insidensi PTS dengan RR: 0,62; 95% dan CI: 0,38–1,01.⁵⁴ Namun, suatu RCT melaporkan insidensi PTS paska DVT pada regio proksimal sebesar 50:50.^{55,56} Di mana manfaat terapi kompresi hanya dapat tercapai jika dilakukan secara konsisten, segera setelah diagnosis DVT ditegakkan.^{57,58}

Keefektifan terapi kompresi untuk mencegah PTS pada DVT ekstremitas atas masih belum jelas dan tidak direkomendasikan dalam konsensus.^{52,59} Penggunaan kompresi lengan elastis hanya disarankan untuk pasien dengan gejala persisten PTS.⁵²

MANAJEMEN INVASIF

Pada pasien dengan DVT akut, pemberian terapi antikoagulan yang adekuat diperlukan untuk mencegah emboli paru. Namun, antikoagulan saja tidak mampu mengembalikan fungsional vena, sehingga masih didapatkan risiko PTS. Dalam studi terkini, trombektomi dilaporkan mampu mengatasi gejala akut pada pasien DVT, menjaga struktur pembuluh darah dan mencegah PTS.^{60,61}

Sejumlah besar studi retrospektif melaporkan keberhasilan tindakan yang baik dari trombolitik mandiri maupun diikuti dekompresi bedah dan/atau angioplasti transluminal perkutan dengan atau tanpa pemasangan *stent* pada vena subklavia.^{25,62}

Namun, pada DVT ekstremitas atas yang berhubungan dengan obstruksi vena cava superior akut, tindakan trombolitik disertai

angioplasti dan pemasangan *stent* lebih disarankan.¹⁸

Modalitas Tatalaksana	Target Pasien	Durasi Khusus
Antikoagulan	Seluruh pasien	Sesegera mungkin
Trombolisis farmakologis	DVT iliofemoral akut	Hasil terbaik jika dimulai sesegera mungkin, efektif dalam hitungan bulan dari fase akut
Trombektomi mekanis perkutan	DVT iliofemoral akut	Hasil terbaik jika dimulai sesegera mungkin
Angioplasti vena dan pemasangan <i>stent</i>	Stenosis vena iliaka kronis (<i>May-Thurner Syndrome</i>)	Segera setelah pengembalian patensi vena tercapai
Trombektomi dengan pembedahan	DVT iliofemoral akut pada pasien dengan kontraindikasi trombolisis farmakologis, atau trombektomi mekanis/trombolisis tidak berhasil dilakukan	Segera (hitungan hari)

Tabel 4. Rekomendasi Pilihan Tindakan Endovaskular pada Pasien dengan DVT (Diadaptasi dari Treatment for Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: An Overview oleh Kim KA *et al*⁶⁷)

Tindakan endovaskular diindikasikan, terlebih pada DVT akut proksimal dengan lesi masif, seperti pada iliofemoral, femoropopliteal, atau subklavia yang disertai pembengkakan berat (Tabel 4).^{52,63,64} Selain itu, kasus DVT dengan PCD memerlukan tindakan evakuasi trombus segera.⁶⁵ Tindakan endovaskular tidak direkomendasikan pada kasus DVT distal terisolasi dan lebih

direkomendasikan penggunaan antikoagulan, karena memiliki risiko PE yang lebih rendah.

Risiko perdarahan perlu dipertimbangkan sebelum memutuskan tindakan endovaskular, karena risiko perdarahan lebih besar setelah diberikan agen trombolitik.^{63,66} Tabel 5 di bawah ini merangkum kontraindikasi terapi trombolitik pada pasien DVT.²³

Kontraindikasi Terapi Trombolisis pada DVT**Kontraindikasi Absolut**

Perdarahan internal aktif atau DIC

Kejadian neurovaskular dalam <3 bulan terakhir

CVA (termasuk TIA), pembedahan saraf (intrakranial, tulang belakang) atau trauma intrakranial

Kontraindikasi absolut penggunaan antikoagulan

Kontraindikasi Relatif

Trauma/kejadian mayor dalam <7 – 10 hari terakhir

RJP, pembedahan mayor, operasi katarak, persalinan caesar, biopsi organ, atau trauma mayor

Gangguan neurologis

Lesi intracranial (termasuk tumor) atau gangguan kejang

Hipertensi tidak terkontrol: TDS >180 mmHg, TDD >110 mmHg

Perdarahan saluran cerna mayor atau operasi mata internal dalam <3 bulan terakhir

Alergi berat atau reaksi atas agen trombolisis, ataupun zat kontras (tanpa pengaruh steroid/antihistamine sebelum tindakan)

Trombositopenia berat

Adanya pirau kardiak atau pulmonal dari kanan-ke-kiri atau trombus pada sisi kiri jantung

Sesak nafas berat atau kondisi medis akut lain yang dapat menyulitkan prosedur tindakan

Kecurigaan infeksi trombus vena

Gagal ginjal (dengan eGFR <60 mL/min)

Kehamilan atau menyusui

Disfungsi liver yang berat

Endokarditis bakterial

Retinopati diabetik

Tabel berikut telah dimodifikasi dari artikel oleh Vedantham et al. 2014. J Vasc Interv Radiol. 25:1317-1325, atas seijin Elsevier Inc
 Keterangan: DVT, Deep Vein Thrombosis; DIC, Disseminated Intravascular Coagulation; CVA, Cerebrovascular Accident; TIA, Transient Ischemic Attack;
 RJP, Resusitasi Jantung Paru; TDS, Tekanan Darah Sistolik; TDD, Tekanan Darah Diastolik; eGFR, estimated Glomerular Filtration Rate

Tabel 5. Daftar Kontraindikasi Absolut dan Relatif dari Terapi Trombolitik pada DVT (Diadaptasi dari Treatment for Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: An Overview oleh Kim KA et al⁶⁷)

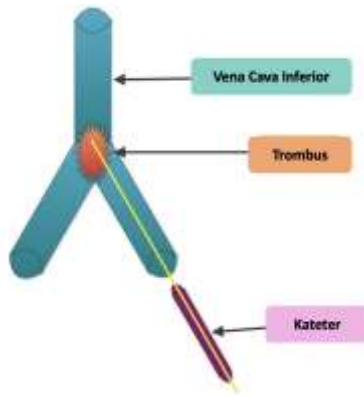
Tindakan Endovaskular

Catheter-directed Thrombolysis (CDT)

CDT merujuk pada administrasi lambat agen trombolitik menuju ke trombus melalui infus intratrombus selama beberapa jam menggunakan kateter infus *side hole*. Inseri kateter umumnya melalui akses vena poplitea dari ekstremitas yang terlibat, menggunakan panduan ultrasonografi.

CDT memiliki tingkat keberhasilan yang lebih besar dibandingkan penggunaan antikoagulan sistemik dalam mencegah rekurensi.⁶⁸ Bahkan beberapa rumah sakit telah memiliki sistem penatalaksanaan nyeri iliofemoral akut menggunakan *CDT phar-maco-mechanical*.⁶⁹

Idealnya, vena di bawah segmen dengan trombosis akan dipilih sebagai akses, menggunakan jarum mikropunktur 21-G dan *wire* dengan diameter 0,018 inci, yang nantinya akan digantikan dengan *vascular sheath* mikropunktur ukuran 5-F. Sistem vena kemudian akan dinavigasi menggunakan *guidewire* hidrofilik ukuran 0,035 inci dan kateter 5-F. Selanjutnya, kateter infus *side hole* ukuran 5-F dimasukkan melewati trombus untuk mengadmin-istrasikan agen trombolitik. Dalam beberapa kasus, sebelum inseri kateter *side hole*, agen trombolitik dosis bolus (7,5–10 mg) diberikan terarah pada trombus untuk menghasilkan fragmentasi trombus dan memaksimalkan efek trombolitik.⁷⁰

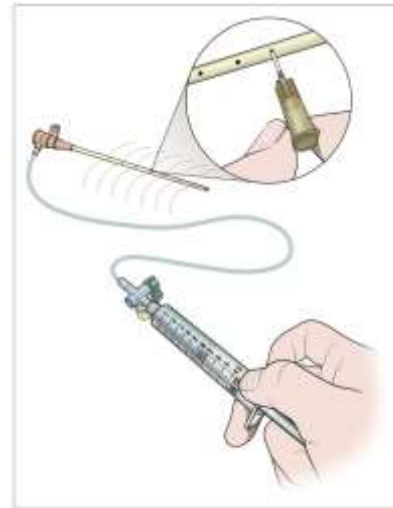


Gambar 12. Ilustrasi Inseri Kateter pada Kasus Trombus Vena Iliaka Komunis

Sebagian besar kasus DVT proksimal masif, memerlukan kateter *side hole* tambahan untuk menutupi seluruh panjang trombus. Sehingga, dibuat beberapa *side hole* tambahan pada *vascular sheath* berjarak 1–2 cm menggunakan jarum ukuran 25G. Sehingga, agen trombolitik dapat diinjeksikan secara simultan pada *vascular sheath*.^{71,72}

Agan litik yang umum digunakan adalah urokinase atau *recombinant tissue plasminogen activator* (rtPA)⁷⁰ yang dilarutkan dalam *normal saline*, kemudian diberikan melalui infus bersama UFH atau LWMH (sesuai dengan dosis berdasarkan berat badan). Pemberian plasminogen activator dan volume infus bervariasi pada berbagai literatur mulai dari 20–120 mL, namun rtPA tidak boleh melebihi 1 mg/jam.⁷³

Meskipun masih belum ada konsensus yang menetapkan agen trombolitik optimal, umumnya digunakan alteplase dengan dosis 0,5–1,0 mg/jam; rekomendasi reteplase dengan dosis 0,25–0,75 unit/jam; dan TNK sebesar 0,25–0,5 mg/jam untuk tindakan CDT.^{71,72}



Gambar 13. Ilustrasi Pembuatan Kateter Lubang Samping pada *Vascular Sheath* pada Kasus DVT Proksimal yang Masif

Setelah 12–24 jam agen trombolitik diberikan secara kontinyu, dilakukan venografi evaluasi untuk menentukan diperlukannya pemberian injeksi agen trombolitik lanjutan. Jika hasil venografi menunjukkan lisis trombus yang sempurna, infus akan dihentikan. Sedangkan jika hanya didapatkan lisis sebagian, kateter akan direposisi dan infus agen trombolitik dilanjutkan, sehingga dapat mengenai trombus yang tersisa dengan tepat.⁷⁰

Selain itu, nilai fibrinogen perlu dievaluasi berkala selama agen trombolitik diberikan secara kontinyu untuk menyesuaikan dosis, dengan target fibrinogen >100–150 mg/dL.⁷⁰

Komplikasi pendarahan mayor seperti pendarahan intrakranial atau pendarahan yang memerlukan terapi transfusi, seringkali terjadi setelah tindakan CDT dibandingkan pada pasien dengan terapi antikoagulan. Namun, insidensi pendarahan mayor dilaporkan $\leq 7\%$.^{74,75} Bahkan, studi lain melaporkan pendarahan mayor paska CDT sejumlah 2,2–3,3%.^{75,76}

Tindakan CDT dan PMT dapat dilakukan sebagai tatalaksana endovaskular pada DVT ekstremitas atas.³⁴ Namun, sebagian besar studi acak terandomisasi hanya

melaporkan hasil tindakan pada DVT ekstremitas bawah. Seperti Enden dkk. yang melaporkan 65,9% pasien mengalami restorasi aliran darah setelah menjalani CDT dengan antikoagulan dibandingkan sejumlah 47,4% yang mendapatkan antikoagulan saja. Selain itu, insidensi PTS dalam 2 tahun adalah 41,1% pada pasien yang menjalani CDT dengan antikoagulansi, dibandingkan sejumlah 55,6% pasien dengan antikoagulansi.⁶⁶ Dengan catatan, antikoagulansi perlu dilanjutkan hingga 3 bulan setelah CDT berhasil dilakukan.⁵²

Trombektomi Mekanis Perkutan (Percutaneous Mechanical Thrombectomy/PMT) dan Trombolisis Farmakomekanik dengan Kateter (Pharmacomechanical Catheter-directed Thrombolysis/PCDT)

PMT merupakan prosedur evakuasi trombus menggunakan alat kateter perkutan melalui fragmentasi, maserasi dan/atau aspirasi, tanpa pemberian agen trombolitik. Sedangkan PCDT adalah tindakan disolusi trombus melalui CDT dan PMT secara bersamaan.^{23,63}

Kedua prosedur tersebut membantu mengurangi kebutuhan agen trombolitik dan total waktu tatalaksana dibandingkan CDT saja. Langkah awal tindakan menyerupai CDT, di mana kateter trombektomi mekanis akan diinsersikan, umumnya secara antegrade melalui distal daripada vena yang terlibat dengan panduan ultrasonografi. Pada beberapa kasus, vena femoralis komunis dapat digunakan sebagai akses insersi kateter.⁶⁷

Namun tingkat keberhasilan dan efisiensi PMT/PCDT, meningkat seiring dengan penambahan biaya pengobatan dalam fase rawat inap. Untuk mengatasi, setelah kateter 5-F diinsersikan melalui *vascular sheath*, kateter akan diputar ke atas dan bawah di sekitar seluruh area trombus disertai pemberian injeksi agen trombolitik

dosis bolus.⁷⁰ Setelah didiamkan sekitar 20–30 menit, trombektomi aspirasi dilakukan dengan memberikan tekanan negatif pada kateter lubang besar (minimal ukuran 7-F), menggunakan jarum suntik *luer-lock* 50 cc.⁷⁷

Pemasangan Stent

Pemasangan *stent* menjadi pilihan pada obstruksi vena iliaka atau IVC, khususnya pada kasus kronik di mana vena yang terlibat hampir teroblitasi. Restorasi ukuran vena yang terdampak sulit dilakukan, karena telah terjadi proliferasi pada tunika intima akibat trombus. Sehingga, aliran darah normal hanya dapat dipulihkan setelah pemasangan *stent* untuk menopang dinding vena.⁷⁸

Stent dengan area bebas yang lebih kecil memiliki presentase cakupan dinding yang lebih besar dan lebih mampu menopang segmen yang terkompresi, sehingga akan memberikan struktur rangka yang cukup.⁷⁹ Penempatan *stent* sangat penting. Apabila stenosis tidak cukup tertutup, *stent* dapat berpindah ke arah kaudal atau terkompresi menjadi bentuk kerucut, dan memudahkan terjadinya restenosis.⁸⁰

Terapi Antikoagulan Bersama dengan Tindakan Endovaskular

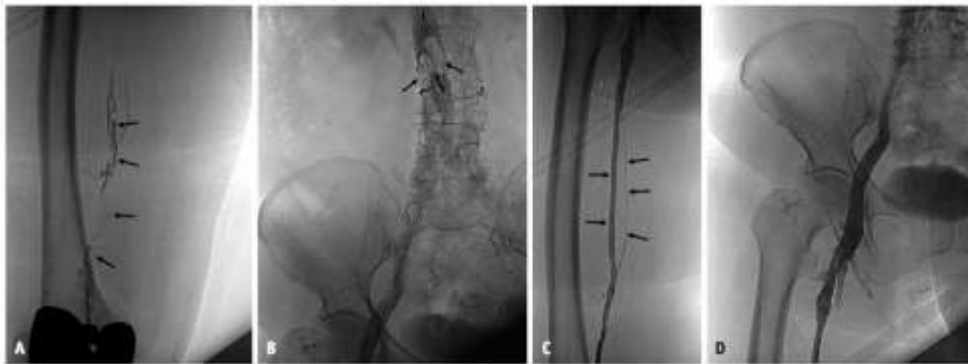
Terapi antikoagulan harus dilanjutkan sebelum, selama dan setelah evakuasi trombus dengan tindakan endovaskular. Umumnya, dosis subterapeutik UFH diberikan dan dilakukan evaluasi aPTT secara berkala untuk memonitor dosis terapeutik. Kecepatan infus antikoagulan diberikan antara 300-500 IU/jam selama pengobatan tanpa pemberian dosis bolus di awal. Selama infus agen trombolitik diberikan, kadar aPPT harus dipertahankan kurang dari 1,5 kali lipat dari nilai kontrol.⁷⁰

Pemasangan *Inferior/Superior Vena Cava Filter*

Dosis antikoagulan yang diberikan harus dipastikan sesuai sebelum, selama dan setelah tindakan endovaskular untuk mencegah emboli paru simptomatik terkait prosedur.²³ Dalam uji coba terandomisasi multisenter yang melibatkan 92 pasien, tidak didapatkan insidensi emboli paru pasca CDT dengan pemantauan dosis pemberian antikoagulan.⁶⁶ Insidensi emboli paru selama PCDT diketahui tidak melebihi

prevalensi emboli paru pada pasien dengan terapi antikoagulan saja.⁸¹

Oleh karena itu, penempatan filter IVC secara rutin sebelum tindakan CDT atau PCDT tidak dianjurkan.²³ Namun, mungkin membantu pada pasien dengan risiko morbiditas besar akibat emboli paru klinis selama tindakan CDT, antara lain pasien dengan sistem kardipulmoner yang buruk, dalam kondisi syok, atau pasien yang menjalani tindakan PMT tanpa PCDT.⁸²



Gambar 14. Penempatan Filter IVC Sebelum Evakuasi Trombus dengan Teknik Endovaskular. Seorang wanita berusia 76 tahun datang dengan keluhan pembengkakan pada kaki kanan sejak 3 hari sebelum admisi. (A). Venografi *ascending* menunjukkan defek pengisian multiple di sepanjang vena femoralis (panah). Aliran vena femoralis komunis dan di atas vena yang terdampak masih normal. B. Venografi tindak lanjut setelah maserasi kateter menggunakan kateter 5-F didapatkan trombus dalam filter IVC (panah). C, D. Venografi akhir menunjukkan pengembalian aliran darah vena (panah, C). Filter IVC tidak segera dilepaskan, karena pasien dengan kondisi *bedridden*.⁶⁷

Komplikasi jangka panjang yang mungkin terjadi antara lain: migrasi dari perangkat, embolisasi, fraktur dan rekurensi DVT. Sehingga, filter IVC direkomendasikan untuk segera dilepas setelah PCDT dilakukan. Indikasi pemasangan filter SVC pada DVT ekstremitas atas serupa dengan penggunaan filter IVC pada DVT ekstremitas bawah, dan sebaiknya hanya dipertimbangkan untuk pasien dengan kontraindikasi penggunaan antikoagulan dan risiko tinggi emboli paru.⁵²

Tindakan Pembedahan

Pembedahan Trombektomi (*surgical thrombectomy*)

Pilihan tatalaksana DVT dengan antikoagulasi, tindakan endovaskular maupun pembedahan, bergantung pada onset gejala

klinis. Namun, terdapat beberapa hipotesis terkait penentuan onset gejala klinis, yaitu: gejala memang muncul saat awal onset DVT; perkembangan DVT linier dengan keluhan yang dirasakan dari waktu ke waktu; dan pemilihan ambang batas waktu sebagai penentu DVT akut dan kronis. Berdasarkan penelitian oleh Foegh P, *et al.*, ambang batas 14 hari terbukti menjadi parameter onset DVT yang berhubungan dengan pemilihan tatalaksana lanjut.⁸³ Maka dari itu, diperlukan metode diagnostik non-invasif yang akurat untuk menentukan usia trombus, sehingga membantu klinisi menentukan onset gejala seorang individu.

Trombektomi dengan pembiusan total dapat menjadi pilihan tatalaksana DVT akut pada regio iliofemoral, dengan venotomi femoralis dan ekstraksi trombus

menggunakan kateter embolektomi *Fogarty* melalui IVC. Venotomi ekstremitas bawah dapat dilakukan dengan mengevakuasi trombus secara distal dimulai dari kaki, atau dengan kateterisasi dan trombektomi. Namun, saat ini terdapat metode baru berupa *stenting* vena untuk mengembalikan aliran darah v. iliaka dibandingkan dengan pembuatan fistula arteriovenal di area inguinal. Selain itu, pemasangan filter IVC sebelum pembedahan trombektomi masih menjadi pilihan, meskipun belum banyak studi yang membahas manfaat dan efikasi tindakan tersebut.³

Suatu studi komparatif yang baru ini dilakukan, tidak didapatkan perbedaan manfaat yang bermakna antara pembedahan trombektomi pada 40 pasien dibandingkan dengan trombolisis pada 31 pasien, termasuk tindakan pemasangan *stent*. Dalam masa 2 tahun evaluasi, sebanyak 85% pasien dalam kelompok pembedahan trombektomi dan 87% dalam kelompok trombolisis dilaporkan tidak mengalami PTS⁸⁴ dan tidak ada insiden kematian pada kedua kelompok tersebut.

Surgical Decompression

Program fisioterapi dapat dipertimbangkan pada pasien dengan DVT ekstremitas atas akibat PSS untuk mengurangi gejala. Jika gejala menetap dengan hasil venografi menunjukkan pengurangan stenosis dari vena subklavia, maka pembedahan dekompresi perlu dipertimbangkan.²²

Operasi Bypass Vena (*Venous Bypass Surgery*)

Pasien dengan DVT kronis, khususnya disertai komplikasi PTS berat, direkomendasikan menjalani prosedur *bypass vena* untuk mengalihkan aliran darah dari vena yang tersumbat ke vena yang sehat.

Beberapa indikasi dari tindakan *bypass vena* antara lain:^{85,86}

1. Obstruksi vena kronis yang berat. Pada DVT kronis, oklusi berat pada

vena besar seperti vena femoral, iliaka, atau poplitea mungkin memerlukan tindakan *bypass* untuk mengembalikan aliran darah vena;

2. PTS yang berat seringkali memerlukan tindakan pembedahan untuk mengurangi gejala dan mengembalikan aliran darah, sehingga tidak terjadi ulserasi dan nyeri kronik;
3. Kegagalan tindakan endovascular; atau
4. DVT akut berat disertai kondisi iskemik yang mengancam nyawa. Terjadinya iskemia tungkai atau gangren akibat trombus masif akan mengobstruksi aliran balik vena dan menekan arteri hingga menyebabkan stenosis berat.

Prosedur *bypass vena* dapat dilakukan dengan anestesi lokal atau *general*, bergantung pada kondisi pasien dan pertimbangan dokter spesialis bedah. Langkah-langkah utamanya mencakup:^{87,88}

1. Persiapan dan sayatan. Operator akan membuat sayatan di atas dan di bawah vena dengan trombus
2. Pencangkokan. Operator akan mencangkok vena safena besar atau vena lain yang sesuai dari tungkai pasien, jika digunakan vena autologous
3. Pembuatan *bypass vena*. Operator memposisikan vena cangkok untuk memperkirakan segmen vena tersumbat yang perlu dipotong. Anastomosis dilakukan pada kedua ujung proksimal dan distal dari trombus
4. Penutupan. Setelah memastikan *bypass vena* paten dan berfungsi baik, sayatan akan ditutup dan pasien dimonitor untuk mengetahui adanya komplikasi setelah tindakan
5. Perawatan pasca operasi. Umumnya diperlukan beberapa hari perawatan inap, disertai terapi kompresi *stocking* untuk mengatasi pembengkakan dan mendorong pembentukan sirkulasi

kolateral. Terapi antikoagulan akan dilanjutkan untuk mencegah trombosis

KOMPLIKASI

Beberapa komplikasi yang mungkin terjadi akibat DVT meliputi:

1. Emboli Paru (*Pulmonary Embolism/PE*)

merupakan komplikasi paling serius yang berakibat fatal jika tidak segera ditangani. Ketika trombosis terlepas dan bergerak mengikuti sirkulasi ke paru, dapat menyebabkan penyumbatan arteri paru. Gejala PE mencakup sesak napas mendalam, nyeri dada, pusing, hingga kehilangan kesadaran. Prevalensi PE lebih besar dan lebih berat pada DVT ekstremitas atas yang melibatkan vena aksilaris atau lebih proksimal dibandingkan pada vena brakialis.⁵² Selain itu, prevalensi PE dengan hemodinamik tidak stabil lebih besar pada pasien dengan DVT ekstremitas atas dibandingkan dengan bawah (5,2% vs 3,6%; $p < 0,001$).⁸⁹

2. Sindrom Post-Trombotik (PTS)

suatu obstruksi vena yang disertai refluks dapat berkembang menjadi PTS. Tanda awal PTS umumnya muncul dalam 3 bulan setelah onset DVT dan mungkin memberat dalam hitungan tahun. Sedangkan gejala jangka panjang PTS yaitu: nyeri, pembengkakan, kulit menghitam serta luka yang sulit sembuh.⁵²

Insidensi PTS pada DVT ekstremitas atas mencapai 20% pada pasien yang telah menjalani perawatan. Berbeda dengan DVT ekstremitas bawah, terapi kompresi lengan pada DVT ekstremitas atas untuk mencegah PTS tidak direkomendasikan karena masih belum didapatkan bukti cukup terkait efikasi pada populasi luas.⁵²

3. Kerusakan Vena Kronis

Jika DVT tidak ditangani dengan tepat, dapat terjadi kerusakan pada struktur vena yang menyebabkan gangguan fungsi vena permanen. Sehingga, terjadi peningkatan tekanan di dalam pembuluh darah yang memicu pembengkakan dan masalah sirkulasi lainnya.⁸⁸

4. Sindrom Vena Cava Superior (SVCS)

merupakan komplikasi serius yang jarang terjadi pada DVT ekstremitas atas.^{34,90} SVCS dapat terjadi akibat penyebaran trombus yang menyebabkan peningkatan tekanan vena pada regio kepala, leher dan ekstremitas atas.^{18,90}

5. Infeksi

Jika trombus menyebabkan iritasi atau peradangan pada dinding pembuluh darah, akan terjadi infeksi yang menyebar ke jaringan sekitar.³

6. Rekurensi

Suatu studi melaporkan bahwa risiko rekurensi DVT ekstremitas atas sekitar 9%, dengan peningkatan risiko pada pasien dengan keganasan (18% vs 7,5% dengan HR 2,2) [0,6; 8,2]. Selain itu, didapatkan peningkatan risiko pada DVT ekstremitas atas dengan riwayat pemasangan CVC dan cenderung terjadi pada sisi ipsilateral.^{5,19}

7. Pendarahan akibat Pengobatan Antikoagulan

Pemberian antikoagulan dapat meningkatkan risiko pendarahan, baik ringan hingga bersifat fatal. Pendarahan yang menyebabkan penurunan Hb hingga lebih dari 3 gr/dL, mengharuskan transfusi dan penghentian antikoagulan, hingga mengganggu hemodinamik, serta mungkin memerlukan tindakan pembedahan dapat dikategorikan mengancam nyawa.

RINGKASAN

Pada pasien dengan DVT akut, pemberian terapi antikoagulan yang adekuat diperlukan untuk mencegah PE. Namun, antikoagulan saja tidak cukup untuk mengembalikan fungsi katup vena. Dalam studi terkini, tatalaksana evakuasi trombus baik melalui tindakan endovaskular maupun pembedahan dilaporkan mampu mengatasi gejala akut, menjaga struktur pembuluh darah dan mencegah PTS.^{60,61}

Sesuai hasil studi ATTRACT, evakuasi trombus dengan tindakan endovaskular mampu mengurangi insidensi PTS yang berat secara signifikan.^{67,75} Sehingga, pasien dapat memperoleh manfaat karena meredakan nyeri, pembengkakan tungkai, mengurangi risiko munculnya gangren vena dan meningkatkan kualitas hidup. Oleh karena itu, teknik invasif diharapkan dapat berperan penting dalam pemulihan pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Meutia S, Roqyal A. Article Overview : Deep Vein Thrombosis. *DIAGNOSA: Jurnal Ilmu Kesehatan dan Keperawatan*. 2024;2(1):97-106. doi:https://doi.org/10.59581/diagnosa-widyakarya.v2i1.2610
- Hingorani A, Ascher E, Yorkovich W, et al. Upper Extremity Deep Venous Thrombosis: An Under-recognized Manifestation of a Hypercoagulable State. *Ann Vasc Surg*. 2000;14(5):421-426. doi:https://doi.org/10.1007/s100169910084
- Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2021;61(1):9-82. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023
- Roach REJ, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential Risks in Men and Women for First and Recurrent Venous Thrombosis: The Role of Genes and Environment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(10):1593-1600. doi:https://doi.org/10.1111/jth.12678
- Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, et al. Comparisons between Upper and Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Review of the RIETE Registry. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2017;23(7):748-754. doi:https://doi.org/10.1177/1076029616663847
- Encke A, Haas S, Kopp I. Clinical Practice Guideline: The Prophylaxis of Venous Thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(31-32):532-538. doi:https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0532
- Sajid MS, Ahmed N, Desai M, Baker D, Hamilton G. Upper Limb Deep Vein Thrombosis: A Literature Review to Streamline the Protocol for Management. *Acta Haematol*. 2007;118(1):10-18. doi:https://doi.org/10.1159/000101700
- Kooij JDB, Van Der Zant FM, Van Beek EJR, Reekers JA. Pulmonary Embolism in Deep Venous Thrombosis of the Upper Extremity: More Often in Catheter-related Thrombosis. *Netherlands Journal of Medicine*. 1997;50(6):238-242. doi:https://doi.org/10.1016/s0300-2977(97)00020-x
- Czihal M, Hoffmann U. Upper Extremity Deep Venous Thrombosis. *Vascular Medicine*. 2011;16(3):191-202. doi:https://doi.org/10.1177/1358863x10395657
- Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, et al. Clinical Outcome of Patients with Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis: Results from the RIETE Registry. *Chest*. 2008;133(1):143-148. doi:https://doi.org/10.1378/chest.07.1432
- Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The Economic Burden of Incident Venous Thromboembolism in the United States: A Review of Estimated Attributable Healthcare Costs. *Thromb Res*. 2016;137:3-10. doi:https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.11.033
- Fanikos J, Rao A, Seger AC, Carter D, Piazza G, Goldhaber SZ. Hospital Costs of Acute Pulmonary Embolism. *American Journal of Medicine*. 2013;126(2):127-132. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.07.025
- Kumar DR, Hanlin ER, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's Contribution to the Understanding of Thrombosis and Cellular Biology. *Clin Med Res*. 2010;8(3-4):168-172. doi:https://doi.org/10.3121/cmr.2009.866
- Khan F, Vaillancourt C, Bourjeily G. Diagnosis and Management of Deep Vein Thrombosis in Pregnancy. *BMJ (Online)*. 2017;357(31):2344. doi:https://doi.org/10.1136/bmj.j2344
- Kalbande MB. Chapter 17 - Deep Vein Thrombosis. In: *Vascular Surgery: Made Easy*. 1/e. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2013. doi:https://doi.org/10.5005/jp/books/11922_17
- Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism Study: A Population-based Study of the Clinical Epidemiology of Venous Thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006;21(7):722-727. doi:https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00458.x
- Joffe H V., Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ. Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis: A Prospective Registry of 592 Patients. *Circulation*. 2004;110(12):1605-1611. doi:https://doi.org/10.1161/01.cir.0000142289.94369.d7
- Joffe H V., Goldhaber SZ. Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis. *Circulation*.

- 2002;106(14):1874-1880.
doi:https://doi.org/10.1161/01.cir.0000031705.57473.1c
19. Linnemann B, Beyer-Westendorf J, Espinola-Klein C, Mühlberg KS, Müller OJ, Klamroth R. Management of Deep Vein Thrombosis: An Update Based on the Revised AWMF S2k Guideline. *Hamostaseologie*. 2024;44(2):97-110. doi:https://doi.org/10.1055/a-2178-6574
20. Mino JS, Gutnick JR, Monteiro R, Anzlovar N, Siperstein AE. Line-associated Thrombosis as the Major Cause of Hospital-acquired Deep Vein Thromboses: An Analysis from National Surgical Quality Improvement Program Data and a Call to Reassess Prophylaxis Strategies. *Am J Surg*. 2014;208(1):45-49. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.08.046
21. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3169. doi:https://doi.org/10.3390/ijms24043169
22. Engelberger RP, Kucher N. Management of Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity. *Circulation*. 2012;126(6):768-773. doi:https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.051276
23. Vedantham S, Sista AK, Klein SJ, et al. Quality Improvement Guidelines for the Treatment of Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis with Use of Endovascular Thrombus Removal. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2014;25(9):1317-1325. doi:https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.04.019
24. van Stralen KJ, Blom JW, Doggen CJM, Rosendaal FR. Strenuous Sport Activities Involving the Upper Extremities Increase the Risk of Venous Thrombosis of the Arm. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(9):2110-2111. doi:https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01482.x
25. Illig KA, Doyle AJ. A Comprehensive Review of Paget-Schroetter Syndrome. *J Vasc Surg*. 2010;51(6):1538-1547. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2009.12.022
26. Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, et al. Comparative Study on Risk Factors and Early Outcome of Symptomatic Distal Versus Proximal Deep Vein Thrombosis: Results from the OPTIMEV Study. *Thromb Haemost*. 2009;102(3):493-500. doi:https://doi.org/10.1160/th09-01-0053
27. Woten M, Schub T, Spears TL, Gilreath-Osoff A. Postoperative Complications: Managing Deep Vein Thrombosis. Pravikoff D, ed. Published online May 25, 2021. Accessed January 19, 2025. <https://www.ebsco.com/sites/g/files/nabnos191/files/acquiadam-assets/Nursing-Reference-Center-Plus-Skill-Postop-Complications-Deep-Vein-Thrombosis.pdf>
28. Meissner MH. The Natural History of Acute Deep Venous Thrombosis. *Semin Intervent Radiol*. 2001;18(2):83-98. doi:http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-15170
29. Meissner MH, Moneta G, Burnand K, et al. The Hemodynamics and Diagnosis of Venous Disease. *J Vasc Surg*. 2007;46(SUPPL S):4S-24S. doi:https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.09.043
30. Chinsakchai K, Ten Duis K, Moll FL, De Borst GJ. Trends in Management of Phlegmasia Cerulea Dolens. *Vasc Endovascular Surg*. 2011;45(1):5-14. doi:https://doi.org/10.1177/1538574410388309
31. Prandoni P, Polistena P, Bernardi E, et al. Upper-Extremity Deep Vein Thrombosis: Risk Factors, Diagnosis, and Complications. *Arch Intern Med*. 1997;157(1):57-62. doi:https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440220061008
32. Lindblad B, Tengborn L, Bergqvist D. Deep Vein Thrombosis of the Axillary-subclavian Veins: Epidemiologic Data, Effects of Different Types of Treatment and Late Sequelae. *Eur J Vasc Surg*. 1988;2(3):161-165. doi:https://doi.org/10.1016/s0950-821x(88)80069-0
33. Rooden CJ, Tesselaar MET, Osanto S, Rosendaal FR, Huisman M V. Deep Vein Thrombosis Associated with Central Venous Catheters - A Review. *J Thromb Haemost*. 2005;3(11):2409-2419. doi:https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01398.x
34. Grant JD, Stevens SM, Woller SC, et al. Diagnosis and Management of Upper Extremity Deep-Vein Thrombosis in Adults. *Thromb Haemost*. 2012;108(6):1097-1108. doi:https://doi.org/10.1160/th12-05-0352
35. Kucher N. Clinical Practice: Deep-Vein Thrombosis of the Upper Extremities. *N Engl J Med*. 2011;364(9):861-869. doi:https://doi.org/10.1056/nejmcp1008740
36. Jamieson CW. Venous Complications of the Thoracic Outlet Syndrome. *Eur J Vasc Surg*. 1987;1(1):1-3. doi:https://doi.org/10.1016/S0950-821X(87)80016-6
37. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, et al. Measurement of the Clinical and Cost-effectiveness of Non-invasive Diagnostic Testing Strategies for Deep Vein Thrombosis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2006;10(15):1-168. doi:https://doi.org/10.3310/hta10150
38. Stevens SM, Ageno W. Review: The Wells Rule is More Useful than Individual Clinical Features for Predicting Risk for Deep Venous Thrombosis. *Evid Based Med*. 2006;11(2):56. doi:https://doi.org/10.1136/ebm.11.2.56
39. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does This Patient Have Deep Vein Thrombosis? *JAMA*. 2006;295(2):199-207. doi:https://doi.org/10.1001/jama.295.2.199
40. Heil J, Miesbach W, Vogl T, Bechstein WO, Reinisch A. Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremity. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(14):244-249. doi:https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0244
41. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, et al. A Clinical Prediction Score for Upper Extremity Deep Venous Thrombosis. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):202-207. doi:https://doi.org/10.1160/th07-08-0485

42. van Es N, Bleker SM, Di Nisio M, et al. A Clinical Decision Rule and D-dimer Testing to Rule Out Upper Extremity Deep Vein Thrombosis in High-risk Patients. *Thromb Res*. 2016;148:59-62. doi:<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.10.019>
43. Vanti C, Natalini L, Romeo A, Tosarelli D, Pillas-trini P. Conservative Treatment of Thoracic Out-let Syndrome - A Review of the Literature. *Eura Medicophys*. 2007;43(1):55-70. Accessed December 18, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16955064/>
44. Syari W, Nadjib M, Ranuhardy D. Evaluasi Ekonomi Parsial antara Pemberian Terapi Riva-roxaban dan Terapi Kombinasi (Unfractionated Heparin + Warfarin) untuk Pengobatan Trom-bosis Vena Dalam pada Pasien Kanker di Rumah Sakit Kanker Dharmais. *Jurnal Ekonomi dan Kesehatan Indonesia*. 2020;5(1). doi:<https://doi.org/10.7454/eki.v5i1.3773>
45. Bernardi E, Camporese G. Diagnosis of Deep-Vein Thrombosis. *Thromb Res*. 2018;163:201-206. doi:<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.10.006>
46. Merminod T, Pellicciotta S, Bounameaux H. Lim-ited Usefulness of D-dimer in Suspected Deep Vein Thrombosis of the Upper Extremities. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;17(3):225-226. doi:<https://doi.org/10.1097/01.mbc.0000220248.04789.79>
47. Setiawan B, Rosalina R, Pangarsa EA, Santosa D, Suharti C. Clinical Evaluation for the Role of High-Sensitivity C-Reactive Protein in Combination with D-Dimer and Wells Score Probability Test to Predict the Incidence of Deep Vein Thrombosis Among Cancer Patients. *Int J Gen Med*. 2020;13:587-594. doi:<https://doi.org/10.2147/ijgm.s261718>
48. Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PMM, Büller HR, Porreca E, Rutjes AWS. Accuracy of Diagnostic Tests for Clinically Suspected Upper Extremity Deep Vein Thrombosis: A Systematic Review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;8(4):684-692. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03771.x>
49. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, et al. Ultra-sound for Lower Extremity Deep Venous Throm-bosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consen-sus Conference. *Circulation*. 2018;137(14):1505-1515. doi:<https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.030687>
50. Karande GY, Hedgire SS, Sanchez Y, et al. Ad-vanced Imaging in Acute and Chronic Deep Vein Thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(6):493-507. doi:<https://doi.org/10.21037/cdt.2016.12.06>
51. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJR. The Accuracy of MRI in Diagnosis of Sus-pected Deep Vein Thrombosis: Systematic Re-view and Meta-Analysis. *Eur Radiol*. 2007;17(1):175-181. doi:<https://doi.org/10.1007/s00330-006-0178-5>
52. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrom-botic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.):e419S-e496S. doi:<https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>
53. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 Guidelines for Man-agement of Venous Thromboembolism: Treat-ment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693-4738. doi:<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>
54. Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MHAM, Kolbach DN. Compression Therapy for Prevention of Post-Thrombotic Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;9(9):CD004174. doi:<https://doi.org/10.1002/14651858.cd004174.pub3>
55. Amin EE, Bistervels IM, Meijer K, et al. Reduced Incidence of Vein Occlusion and Postthrombotic Syndrome After Immediate Compression for Deep Vein Thrombosis. *Blood*. 2018;132(21):2298-2304. doi:<https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-836783>
56. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, et al. Ran-domised Trial of Effect of Compression Stockings in Patients with Symptomatic Proximal-Vein Thrombosis. *Lancet*. 1997;349(9054):759-762. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)12215-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)12215-7)
57. Jayaraj A, Meissner M. Impact of Graduated Com-pression Stockings on the Prevention of Post-Thrombotic Syndrome - Results of a Randomized Controlled Trial. *Phlebology*. 2015;30(8):541-548. doi:<https://doi.org/10.1177/0268355514544781>
58. Arpaia G, Cimminiello C, Mastrogiacomo O, De Gaudenzi E. Efficacy of Elastic Compression Stockings used Early or After Resolution of the Edema on Recanalization After Deep Venous Thrombosis: the COM.PRE Trial. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18(2):131-137. doi:<https://doi.org/10.1097/mbc.0b013e328011f2dd>
59. Kahn SR, Elman EA, Bornais C, Blostein M, Wells PS. Post-thrombotic Syndrome, Functional Disa-bility and Quality of Life After Upper Extremity Deep Venous Thrombosis in Adults. *Thromb Haemost*. 2005;93(3):499-502. doi:<https://doi.org/10.1160/th04-10-0640>
60. Huang CY, Hsu HL, Kuo TT, Lee CY, Hsu CP. Per-cutaneous Pharmacomechanical Thrombectomy Offers Lower Risk of Post-thrombotic Syndrome than Catheter-directed Thrombolysis in Patients with Acute Deep Vein Thrombosis of the Lower Limb. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(5):995-1002. doi:<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.01.014>
61. Van Walraven C, Austin PC, Jennings A, Quan H, Forster AJ. A Modification of the Elixhauser Comorbidity Measures Into a Point System for Hospital Death Using Administrative Data. *Med*

- Care. 2009;47(6):626-633. doi:https://doi.org/10.1097/mlr.0b013e31819432e5
62. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest. 2008;133(6 SUPPL):454S-545S. doi:https://doi.org/10.1378/chest.08-0658
63. Min SK, Kim YH, Joh JH, et al. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: Korean Practice Guidelines. Vasc Specialist Int. 2016;32(3):77-104. doi:https://doi.org/10.5758/vsi.2016.32.3.77
64. Qaseem A, Snow V, Barry P, et al. Current Diagnosis of Venous Thromboembolism in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. Ann Fam Med. 2007;5(1):57-62. doi:https://doi.org/10.1370/afm.667
65. Comerota AJ, Gravett MH. Iliofemoral Venous Thrombosis. J Vasc Surg. 2007;46(5):1065-1076. doi:https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.06.021
66. Haig Y, Enden T, Slagsvold CE, Sandvik L, Sandset PM, Kløw NE. Determinants of Early and Long-term Efficacy of Catheter-directed Thrombolysis in Proximal Deep Vein Thrombosis. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2013;24(1):17-24. doi:https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.09.023
67. Kim KA, Choi SY, Kim R. Endovascular Treatment for Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: An Overview. Korean J Radiol. 2021;22(6):931-943. doi:https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0675
68. Patterson BO, Hinchliffe R, Loftus IM, Thompson MM, Holt PJE. Indications for Catheter-directed Thrombolysis in the Management of Acute Proximal Deep Venous Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30(4):669-674. doi:https://doi.org/10.1161/atvbaha.109.200766
69. Popuri RK, Vedantham S. The Role of Thrombolysis in the Clinical Management of Deep Vein Thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(3):479-484. doi:https://doi.org/10.1161/atvbaha.110.213413
70. Grunwald MR, Hofmann L V. Comparison of Urokinase, Alteplase, and Reteplase for Catheter-directed Thrombolysis of Deep Venous Thrombosis. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2004;15(4):347-352. doi:https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000121407.46920.15
71. Vedantham S, Grassi CJ, Ferral H, et al. Reporting Standards for Endovascular Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2006;17(3):417-434. doi:https://doi.org/10.1097/01.rvi.0000197359.26571.c2
72. Segal JB, Streiff MB, Hofmann L V, Thornton K, Bass EB. Management of Venous Thromboembolism: A Systematic Review for a Practice Guideline. Ann Intern Med. 2007;146(3):211-222. doi:https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-3-200702060-00150
73. Vedantham S. Treating Infrainguinal Deep Venous Thrombosis. Tech Vasc Interv Radiol. 2014;17(2):103-108. doi:https://doi.org/10.1053/j.tvir.2014.02.007
74. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis. New England Journal of Medicine. 2017;377(23):2240-2252. doi:https://doi.org/10.1056/nejmoa1615066
75. Enden T, Haig Y, Kløw NE, et al. Long-term Outcome After Additional Catheter-directed Thrombolysis Versus Standard Treatment for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis (The CaVenT Study): A Randomised Controlled Trial. Lancet. 2012;379(9810):31-38. doi:https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61753-4
76. Baekgaard N, Klitfod L, Broholm R. Safety and Efficacy of Catheter-directed Thrombolysis. Phlebology. 2012;27(SUPPL 1):149-154. doi:https://doi.org/10.1258/phleb.2012.012s15
77. Raju S, Owen Jr S, Neglen P. The Clinical Impact of Iliac Venous Stents in the Management of Chronic Venous Insufficiency. J Vasc Surg. 2002;35(1):8-15. doi:https://doi.org/10.1067/mva.2002.121054
78. Pierce DS, Rosero EB, Modrall JG, et al. Open-cell Versus Closed-cell Stent Design Differences in Blood Flow Velocities After Carotid Stenting. J Vasc Surg. 2009;49(3):602-606. doi:https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.10.016
79. Bosiers M, de Donato G, Deloose K, et al. Does Free Cell Area Influence the Outcome in Carotid Artery Stenting? European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2007;33(2):135-141. doi:https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.09.019
80. Caliste XA, Clark AL, Doyle AJ, Cullen JP, Gillespie DL. The Incidence of Contralateral Iliac Venous Thrombosis After Stenting Across the Iliocaval Confluence in Patients with Acute or Chronic Venous Outflow Obstruction. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2014;2(3):253-259. doi:https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2013.12.007
81. Sharifi M, Mehdipour M, Bay C, Smith G, Sharifi J. Endovenous Therapy for Deep Venous Thrombosis: The TORPEDO Trial. Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2010;76(3):316-325. doi:https://doi.org/10.1002/ccd.22638
82. Imanaka S, Aihara S, Yoshihara K, Kato A, Matsu-moto K, Kudo S. Use of a Temporary Caval Filter in A Young Man with Pulmonary Embolism to Prevent Migration of Massive Caval Thrombus During an Attempt of Caval Thrombolysis. J Atheroscler Thromb. 2000;6(1):18-21. doi:https://doi.org/10.5551/jat1994.6.18
83. Foegh P, Jensen LP, Klitfod L, Broholm R, Bækgaard N. Editor's Choice – Factors Associated with Long-Term Outcome in 191 Patients with Ilio-Femoral DVT Treated with Catheter-Directed Thrombolysis. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2017;53(3):419-

424.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.12.023>
84. Rodríguez LE, Aboukheir-Aboukheir A, Figueroa-Vicente R, et al. Hybrid Operative Thrombectomy is Noninferior to Percutaneous Techniques for the Treatment of Acute Iliofemoral Deep Venous Thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2017;5(2):177-184.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2016.09.008>
85. Pesser N, Bode A, Goeteyn J, et al. Surgical Management of Post-thrombotic Syndrome in Chronic Venous Thoracic Outlet Syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(5):1159-1167.e2.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.12.079>
86. Barbati ME, Avgerinos ED, Baccellieri D, Doganci S, Lichtenberg M, Jalaie H. Interventional Treatment for Post-thrombotic Chronic Venous Obstruction: Progress and Challenges. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024;12(5):10910.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2024.101910>
87. Eklof BG, Kistner RL, Masuda EM. Venous Bypass and Valve Reconstruction: Long-term Efficacy. *Vascular Medicine*. 1998;3(2):157-164.
doi:<https://doi.org/10.1177/1358836x9800300210>
88. Irmak B, Karadağ M, Yildiz Emre N. The Risk Factors for Preoperative and Postoperative Deep Vein Thrombosis in Surgical Patients. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2022;12(1):120-127.
doi:<http://dx.doi.org/10.33808/clinexphealthsci.839430>
89. Noyes AM, Dickey J. The Arm is Not the Leg: Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis. *R I Med J*. 2017;100(5):33-36. Accessed January 10, 2025.
<http://rimed.org/rimedicaljournal-2017-05.asp>
90. Margey R, Schainfeld RM. Upper Extremity Deep Vein Thrombosis: The Oft-forgotten Cousin of Venous Thromboembolic Disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011;13(2):146-158.
doi:<https://doi.org/10.1007/s11936-011-0113-1>
91. Sandset M, Enden T, Haig Y, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;379:31-38. doi:10.1016/S0140

Laporan Kasus

Sebuah Laporan Kasus Penurunan Fungsi Sistolik Ventrikel Kiri pada Pasien Hamil dengan *Tetralogy of Fallot* yang Telah Dikoreksi : Kardiomiopati Peripartum atau yang Lainnya?

A Case Report of LV Systolic Dysfunction in Post Corrected TOF Pregnant Patient : Peripartum Cardiomyopathy or Something Else?

Yosafat Gultom¹, Heny Martini¹

¹ Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 23 Juli 2025; direvisi 10 September 2025; publikasi 31 Oktober 2025

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Yosafat Gultom, Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSUD Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Email:

yuke_fawziah@student.ub.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Tetralogy of fallot (TOF) merupakan penyakit jantung bawaan (PJB) sianotik yang paling banyak ditemukan di seluruh dunia. Diperkirakan TOF menempati 5 sampai 8% dari total PJK dan dua kali lebih banyak dibandingkan cacat sederhana PJB lainnya. Sejauh ini, TOF hanya dapat ditangani dengan koreksi bedah. Dalam kebanyakan kasus, pasien TOF paska koreksi dapat mentoleransi kehamilan dengan baik. Mayoritas pasien TOF paska koreksi juga memiliki fungsi ventrikel kiri yang baik dan hanya sekitar 23% di antaranya yang mengalami disfungsi ventrikel kiri sedang. Sedangkan kardiomiopati peripartum merupakan salah satu penyebab disfungsi sistolik ventrikel kiri pada kehamilan.

Presentasi Kasus : Seorang wanita berusia 31 tahun dengan kehamilan 33 minggu dirujuk dengan keluhan utama sesak nafas sejak 1 bulan sebelumnya yang didahului dengan edema tungkai bilateral (NYHA kelas fungsional III). Pasien dengan riwayat TOF dan telah dikoreksi melalui pembedahan dengan sisa regurgitasi trikuspid. Pasien dengan fungsi sistolik ventrikel kiri (LV) normal berdasarkan ekokardiografi pada kehamilan semester kedua dan memburuk pada kehamilan semester ketiga. Karena penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri yang cepat, kehamilan diputuskan untuk dihentikan melalui pembedahan. Pasien diobati dengan bisoprolol, bromocriptine, captopril dan warfarin. Selama dirawat di rumah sakit, pasien tidak mengalami aritmia atau masalah hemodinamik. Setelah penghentian, pasien mengalami perbaikan sesak napas (kelas fungsional NYHA II) dan peningkatan fungsi sistolik ventrikel kiri.

Kesimpulan : Seorang wanita hamil paska koreksi TOF dengan penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri yang cepat dan manifestasi klinis gagal jantung menjalani terminasi kehamilan melalui pembedahan. Setelah penghentian, pasien masih mengalami sesak napas dan perbaikan fungsi sistolik ventrikel kiri.

Kata Kunci: *Tetralogy of fallot* paska koreksi, kehamilan, disfungsi ventrikel kiri

ABSTRACT

Background : *Tetralogy of fallot (TOF) is the most common cyanotic congenital heart disease (CHD) worldwide. It is estimated that TOF occupies 5 to 8% of total CHD and twice as many among other CHD simple defect. By far, TOF can only be managed by surgical correction. In most cases, post corrected TOF patients may tolerate pregnancy well. The majority of post corrected TOF patients also have good LV function and just about 23% of them have moderate LV dysfunction. Meanwhile, peripartum cardiomyopathy is one of the cause of LV systolic dysfunction in pregnancy.*

Case Presentation : *A 31-years-old 33 weeks pregnant woman was referred with chief complain of shortness of breath since 1 month before and preceded with*



bilateral leg edema (NYHA functional class III). Patient with history of TOF and was corrected surgically with residual tricuspid regurgitation. Patient with normal left ventricle (LV) systolic function by echocardiography at the second semester of pregnancy and deteriorated at the third semester of pregnancy. Due to the rapid deterioration of LV systolic function, the pregnancy was decided to be terminated by surgery. Patient was treated with bisoprolol, bromocriptine, captopril and warfarin. During the hospitalisation, patient didn't develop any of arrhythmia or hemodynamic issue. After the termination, patient was with improvement of shortness of breath (NYHA functional class II) and improvement of LV systolic function.

Conclusion : *A pregnant, post corrected TOF, woman with rapid deterioration LV systolic function and clinical manifestation of heart failure underwent pregnancy termination by surgery. After the termination, patient still with shortness of breath and improvement of LV systolic function.*

Keywords: *post corrected tetralogy of fallot, pregnancy, left ventricle dysfunction*

PENDAHULUAN

Tetralogy of fallot (TOF) adalah *congenital heart disease* (CHD) dengan karakteristik VSD non restriktif, *overriding aorta*, *right ventricular outflow track obstruction* (RVOTO) yang dapat berupa infundibular, valvular, supravallular dan/atau stenosis arteri pulmonal (PA) atau cabangnya yang akhirnya akan menyebabkan hipertrofi ventrikel kanan (RVH).¹ Kehamilan pada pasien dengan TOF sendiri berhubungan dengan kematian maternal baik karena masalah jantung, obstetrik dan bayi.² Berdasarkan klasifikasi *modified World Health Organization* (mWHO) tentang risiko kardiovaskular maternal, pasien dengan *repaired* TOF diklasifikasikan dalam mWHO II di mana risiko mortalitas maternal rendah dan risiko morbiditas maternal sedang hingga berat.³ Kebanyakan pasien *repair TOF* memiliki status fungsional yang baik (*NYHA functional class I/II*).⁴ Berikut akan kami laporkan sebuah kasus seorang wanita post repair TOF yang mengalami perburukan fungsi sistolik LV saat hamil.

ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita, 30 tahun, G1P0Ab0 dengan kehamilan 32-34 minggu datang ke RSUD dr. Saiful Anwar, Malang dengan keluhan sesak nafas yang memberat sejak 1 bulan sebelumnya (*NYHA functional class III*) yang didahului dengan kaki bengkak 2 minggu sebelum keluhan sesak nafas muncul. Pasien dengan riwayat TOF yang

terdiagnosis sekitar tahun 1998 dan sudah dilakukan operasi koreksi TOF pada tahun 1999 dan *ventricular septal defect (VSD) residual closure* dan *repair tricuspid valve (TV)* pada tahun 2000. Pasien sebelumnya dengan keluhan biru pada ujung-ujung jari tangan dan kaki dan mudah lelah saat awal terdiagnosis TOF. Setelah pasien operasi koreksi TOF keluhan biru dan mudah lelah perlahan menghilang dan sejak tahun 2000 pasien sama sekali tidak mengeluhkan biru atau mudah lelah. Pasien kembali mengeluhkan mudah lelah dan cepat lelah pada tahun 2016 dan dengan penurunan ejeksi fraksi (EF) LV 27% dengan penurunan fungsi jantung kanan TAPSE 1.5 cm dengan TR moderate dan MR ringan. Pasien kemudian diterapi dengan terapi gagal jantung dengan bisoprolol, candesartan dan dengan warfarin. Pasien dengan perbaikan klinis dan perbaikan fungsi sistolik LV (EF 47%-50%) dengan TR ringan-sedang, MR ringan. Evaluasi ekokardiografi pada November 2023 dengan perbaikan fungsi ventrikel kiri dengan LV EF 55% dengan residual TR ringan (gambar 1a). Terapi gagal jantung selama kehamilan dihentikan.

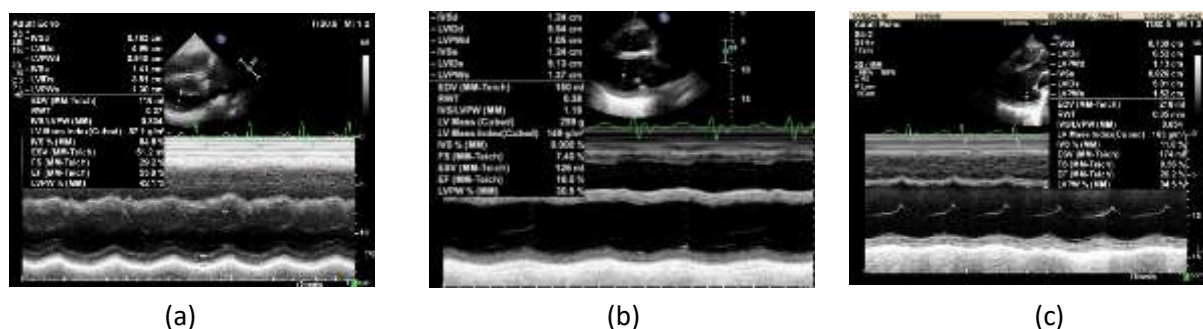
Pada pemeriksaan fisik, tanda-tanda vital didapatkan dalam batas normal. Pada pemeriksaan saluran nafas dan paru didapatkan dalam batas normal. Pada pemeriksaan kardiovaskular apeks jantung didapatkan bergeser 2 cm lateral linea midklavikularis sinistra dan edema pretibial pada kedua ekstremitas pasien. Suara

jantung didapatkan dalam batas normal. Pada pemeriksaan obstetri didapatkan pasien dengan tinggi fundus uteri 28 cm, dengan letak bagian kepala di bawah, dengan *estimated fetal weight* 2325 gram, denyut janutng janin (DJJ) 150 x/i.

Pada rontgen toraks yang dilakukan tanggal 18 Januari 2024 didapatkan dengan gambaran kardiomegali dan kongestif paru disertai dengan gambaran pneumonia (gambar 2). Pada gambaran EKG 12 *lead* didapatkan dengan gambaran sinus ritme dengan *heart rate* 130 kali per menit dengan gambaran deviasi aksis ke kiri dengan *counter-clockwise rotation* pada aksis horizontal. PR

interval 140 milidetik dengan durasi QRS 160 milidetik dengan gambaran blok pada cabang berkas kanan. (gambar 3).

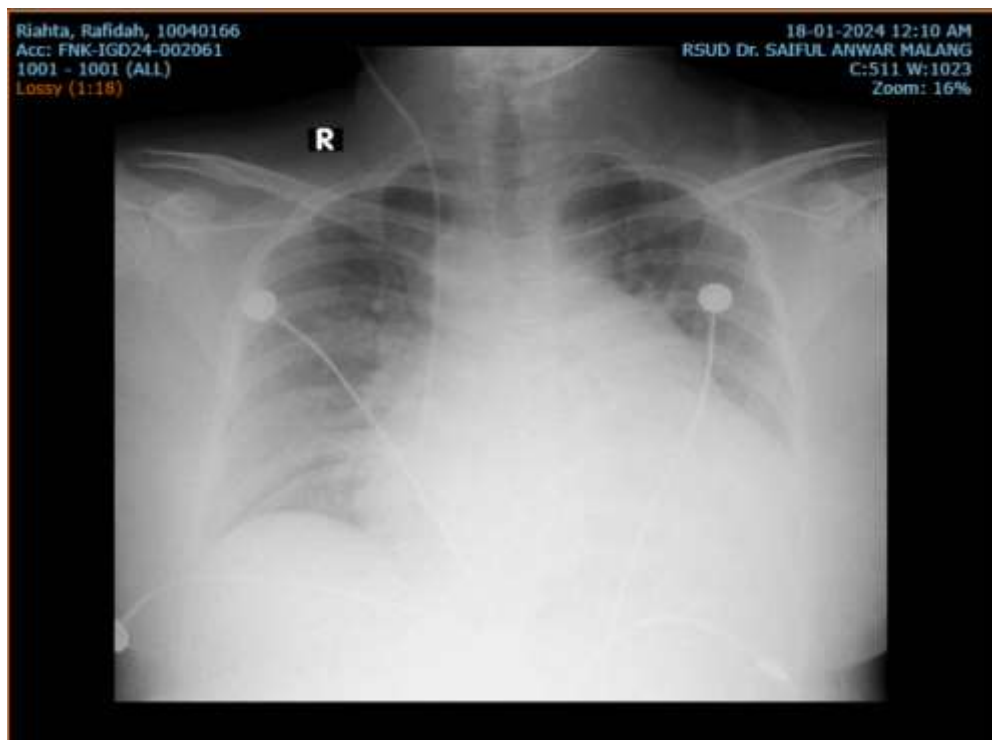
Pasien kemudian dilakukan pemeriksaan trans-torakal ekokardiografi (TTE) pada tanggal 17 Januari 2024. Dari pemeriksaan TTE didapatkan penurunan fungsi LV dengan fraksi ejeksi (EF) 16 %, dilatasi keempat ruang jantung, dengan katup trikuspid (TV) *post repair* dengan residual regurgitasi TV (TR) (gambar 1b). Pasien kemudian diputuskan untuk dilakukan terminasi kehamilan karena perburukan fungsi sistolik LV.



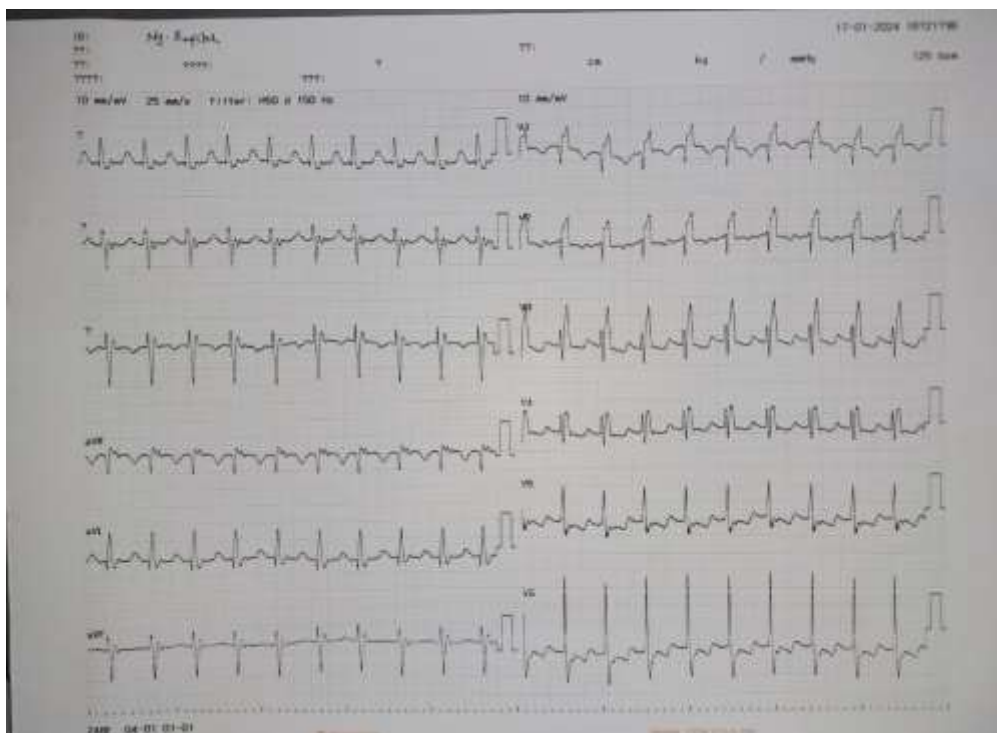
Gambar 1. (a) M-Mode LV study pasien saat kehamilan pada November 2023 dengan fungsi LV yang normal (EF 55%); (b) M-Mode LV study pasien sebelum melahirkan pada 17 Januari 2024 with penurunan fungsi LV (EF 16%); (c) M-Mode LV study pasien setelah melahirkan pada 21 Januari 2024 dengan fungsi LV (EF 20.2%)

Pasien dikonsultasikan ke bagian obstetri dan ginekologi dan direncanakan untuk terminasi kehamilan dengan pilihan *sectio caesarea trans abdominal* (SCTP) dengan teknik anaestesi umum dengan selang endotrakeal. Pasien diberikan kaptopril, bisoprolol, spironolakton, bromokriptin, furosemide dan furosemide selama perawatan. Durante operasi pasien tidak didapatkan penyulit dan dengan hemodinamik stabil. Pasien melahirkan seorang bayi perempuan dengan berat badan 1970 gram dengan skor Apgar 5-7. Pasien kemudian dipindahkan ke ruang rawat intensif. Setelah operasi pasien, tanda-tanda vital didapatkan dalam batas normal.

Pasien tidak mengeluhkan sesak nafas namun pada pemeriksaan fisik masih didapatkan edema pretibial di kedua ekstremitas. Pada pemeriksaan obstetri dan ginekologi didapatkan dalam batas normal. Evaluasi ekokardiografi post terminasi kehamilan masih didapatkan dengan penurunan fungsi sistolik LV dengan EF 30% (gambar 1c). Pasien kemudian dipulangkan setelah perawatan hari ke delapan dengan perbaikan klinis dan mendapat terapi bisoprolol 5mg satu kali per hari, spironolakton 25 mg satu kali per hari, captopril 25 mg tiga kali per hari, warfarin 2 mg satu kali per hari dan bromokriptin 2.5 mg satu kali per hari.



Gambar 2. Pemeriksaan rontgen toraks 18 Januari 2024



Gambar 3. Pemeriksaan EKG tanggal 17 Januari 2024

PEMBAHASAN

TOF adalah kelainan kongenital yang ditandai dengan obstruksi RVOT, *overriding aorta*, VSD non restriktif dan merupakan kelainan kongenital sianotik yang paling sering terjadi⁵. Kehamilan dengan penyakit jantung bawaan kebanyakan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien dan risiko kehamilan sangat bergantung dengan defek jantung yang mendasari dan faktor-faktor tambahan lainnya seperti fungsi ventrikel dan apakah ada sianosis atau tidak.³ Laporan kasus ini mengilustrasikan sebuah kasus pasien repair TOF dengan residual regurgitasi TV yang mengalami perburukan fungsi sistolik LV yang sebelumnya dengan fungsi LV yang normal.

Pasien post corrected TOF sendiri memiliki angka *survival* yang baik. Kebanyakan pasien post corrected TOF dengan *functional class NYHA* yang baik yaitu kelas I atau II⁴ dan mayoritas dari pasien mereka memiliki fungsi sistolik LV yang normal atau gangguan fungsi sistolik ringan (LV EF 45% - 55%) dan hanya 23% yang memiliki gangguan fungsi sistolik LV sedang (LVEF 35%-45%). Bahkan dalam sebuah laporan tidak ditemukan adanya gangguan fungsi sistolik LV yang berat pada pasien post corrected TOF⁶

Pada pasien post corrected TOF, meskipun pada kebanyakan kasus dengan fungsi sistolik LV yang baik atau dengan gangguan fungsi sistolik LV yang ringan serta hanya menyisahkan masalah pada jantung kanan, ada bukti yang berkembang yang menyatakan bahwa LV terlibat dalam patofisiologi post operatif TOF^{6,7}. Hal ini diduga karena LV dan RV memiliki bagian yang sama yaitu septum interventrikel dan perikardium yang menyebabkan hubungan antar ventrikel yang sering disebut dengan *ventricular-ventricular interaction*. Selain itu, perubahan RV, bentuk dan atau ukuran, akan mengganggu bentuk dan ukuran LV. Selain itu, faktor anatomi dan peri-operatif juga dapat mempengaruhi miokard LV. Misalnya,

kondisi anatomi koroner, adanya *hypercyanotic spells*, dan *overload volume LV* dapat menyebabkan hipoksia dan iskemia LV.⁷

Penurunan fungsi sistolik LV pada wanita hamil dapat terjadi pada kondisi peripartum cardiomyopathy (PPCM). PPCM sendiri adalah diagnosis eksklusif pada wanita hamil dengan gangguan sistolik LV ketika tidak ditemukan adanya penyebab lainnya.⁸ PPCM biasanya terjadi bulan-bulan awal setelah melahirkan atau pada akhir masa kehamilan.⁸ PPCM memiliki beberapa faktor risiko, yaitu wanita Afrika-Amerika, pasien dengan riwayat hipertensi sebelumnya atau pasien dengan pre-eklampsia, multiparitas, usia kehamilan tua (> 30 tahun), dan genetik.⁸ PPCM sendiri diduga terjadi karena adanya defisiensi nutrisi, miokarditis atau proses autoimun. Selain itu, peran dari prolaktin diduga dapat menyebabkan PPCM melalui proses vasculotoksik dan efek pro-apoptosis yang menyebabkan disfungsi miokard dan vaskular. Pemberian bromokriptin, supresor prolaktin, dapat memperbaiki kondisi kardiomiopati.⁸

Wanita hamil dengan gagal jantung diterapi dengan *guideline directed medical treatment* (GDMT) dengan mempertimbangkan keuntungan maternal dan risiko fetal. Terapi gagal jantung seperti penghambat penyekat reseptor beta (BB), *loop diuretic*, digoksin dan hidralasin dapat diberikan ada pasien hamil. Golongan *angiotension receptor blocker (ARB)*, *angiotensinogen converting enzyme inhibitor (ACEi)*, *aldosterone receptor antagonist*, dan sacubitril valsartan tidak boleh diberikan dan menjadi kontraindikasi selama kehamilan.^{8,9} Sedangkan pada gangguan fungsi sistolik LV pada pasien PPCM terapi GDMT ditambahkan dengan pemberian bromokriptin serta antikoagulan. Pada kasus yang lebih berat dengan kondisi dekompensasi gagal jantung dapat diberikan vasodilator⁸.

Waktu yang tepat untuk terminasi kehamilan harus didiskusikan bersama

dengan tim obstetri, anesthesiologi, jantung, farmasi dan keperawatan.⁸ Pada kondisi hemodinamik yang tidak stabil meskipun dengan obat-obatan, terminasi kehamilan segera menjadi pilihan. Pada pasien dengan hemodinamik yang stabil, melahirkan pervaginam dapat dilakukan kecuali didapati adanya masalah obstetri.⁸

Pada kasus ini, kami melaporkan seorang wanita, 30 tahun, G1P0Ab0 dengan kehamilan 32-34 minggu, dengan TOF, yang telah dilakukan repair TOF pada tahun 1999 dengan perburukan fungsi sistolik LV. Pasien datang dengan perburukan *functional class* (NYHA III) dengan fungsi sistolik yang baik sebelum kehamilan (LVEF 53% pada tahun 2023) dan mengalami penurunan fungsi sistolik (LVEF 23%, Januari 2024, trimester akhir kehamilan). Pasien mendapatkan bisoprolol, spironolakton, bromokriptin, dan warfarin selama perawatan dan kemudian diputuskan untuk dilakukan terminasi kehamilan per abdominal karena kondisi penurunan fungsi sistolik LV dan penurunan kondisi klinis. Selama perawatan pasien dilakukan pemantaua ketat setelah tindakan. Kami tidak menemukan adanya aritmia ataupun gangguan hemodinamik post partum.

Setelah melahirkan, terapi gagal jantung pasien dengan bisoprolol, kaptopril, spironolakton dan warfarin. Pada evaluasi klinis, pasien masih dengan perbaikan *functional class* (NYHA *functional class II*) dengan perbaikan fungsi LV (LVEF 30%).

SIMPULAN

Tulisan ini melaporkan sebuah kasus wanita hamil dengan *baseline post corrected TOF* dengan residual TR yang datang dengan perburukan fungsi sistolik LV. Pasien diberikan terapi medikamentosa untuk kondisi gagal jantung yang dialami dan diputuskan untuk dilakukan terminasi kehamilan karena perburukan kondisi klinis dan perburukan fungsi sistolik LV.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baumgartner H, de Backer J, Babu-Narayan S V., et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021;42(6):563-645. doi:10.1093/eurheartj/ehaa554
2. Balci A, Drenthen W, Mulder BJM, et al. Pregnancy in women with corrected tetralogy of Fallot: Occurrence and predictors of adverse events. Am Heart J. 2011;161(2):307-313. doi:10.1016/j.ahj.2010.10.027
3. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy. Vol 39.; 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
4. Lee MGY, Yao J V., Binny S, et al. Long-term outcome of adult survivors of tetralogy of Fallot. Int J Cardiol Congenit Hear Dis. 2021;4(April):100147. doi:10.1016/j.ijchd.2021.100147
5. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2019;21(7):827-843. doi:10.1002/ehf.1493
6. Andrade AC, Jerosch-Herold M, Wegner P, et al. Determinants of left ventricular dysfunction and remodeling in patients with corrected tetralogy of fallot. J Am Heart Assoc. 2019;8(17):1-13. doi:10.1161/JAHA.118.009618
7. S. Lucy Roche ; Rachel M. Wald ; Andrew Redington. With, Tetralogy of Fallot Stenosis, Pulmonary Pulmonary Atresia, And Valve, Absent Pulmonary. In: Shaddy RE, ed. Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. 10th ed. Wolters Kluwer; 2022:3267.
8. Review JS of the art. Peripartum Cardiomyopathy. 2020;75(2). doi:10.1016/j.jacc.2019.11.014
9. Afari H, Sheehan M, Reza N. Contemporary Management of Cardiomyopathy and Heart Failure in Pregnancy. Cardiol Ther. 2024;13(1):17-37. doi:10.1007/s40119-024-00351-y

Laporan Kasus

Kewaspadaan terhadap Kejadian Stroke pada Pasien Pasca Bedah Pintas Arteri Koroner

Awareness of Stroke Incidence in Post CABG Patients

Zaki Saidi¹, Sasmojo Widito²

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

² Departemen Keilmuan Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya - Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur

Diterima 27 Agustus 2024; direvisi 15 Oktober 2024; publikasi 31 Oktober 2025

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Zaki Saidi. Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya – RSUD Dr.
Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur,
Indonesia

Email: saidizaki06@gmail.com

ABSTRAK

Bedah pintas arteri koroner (*Coronary artery bypass grafting (CABG)*) merupakan penyebab utama stroke iatrogenik. Berdasarkan literatur, insiden stroke setelah CABG berkisar antara 1,1% hingga 5,7% dan terjadi paling sering dalam 48 jam pertama pascaoperasi. Risiko stroke setelah CABG dikaitkan dengan tingkat kematian yang jauh lebih tinggi.

Pasien laki-laki 62 tahun dengan faktor risiko hipertensi dan diabetes melitus dengan *coronary artery disease 3 vessel disease left main disease (CAD3VD LM disease)* direncanakan untuk dilakukan tindakan CABG. Pada pasien, data preoperatif menunjukkan adanya kardiomegali pada foto toraks, pemeriksaan ultrasonografi dupleks karotis dan ekstremitas yang normal serta ekokardiografi yang menunjukkan penurunan fraksi ejeksi dan *regional wall motion abnormality (RWMA)*. Prosedur CABG dilakukan selama 7 jam dengan *on pump procedure* dengan *cardiopulmonary bypass (CPB) time* 232 menit dan *aortic clamp time* 123 menit. Dua hari pasca-CABG, pasien mengalami komplikasi berupa stroke infark yang terdokumentasi pada hasil CT scan. Komplikasi stroke ini menyebabkan waktu rawat inap pasien menjadi lebih panjang yaitu selama 14 hari perawatan. Mekanisme kejadian stroke pasca-CABG dibedakan menjadi proses emboli dan hipoperfusi yang dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko. Beberapa faktor diketahui sangat mempengaruhi kejadian stroke pasca-CABG termasuk faktor preoperatif, perioperatif dan pascaoperatif.

Pada pasien ini, faktor risiko hipertensi, diabetes melitus tipe II, penurunan fraksi ejeksi disertai faktor perioperatif seperti peningkatan *CPB time* dan *aortic clamp time* serta manipulasi aorta dengan prosedur *on pump* meningkatkan risiko stroke pada pasien.

kata kunci: Faktor; risiko; pasca-CABG; stroke.

ABSTRACT

Coronary artery bypass grafting (CABG) is a leading cause of iatrogenic stroke. According to the literature, the incidence of stroke following CABG ranges from 1.1% to 5.7%, with most strokes occurring within the first 48 hours after surgery. The risk of stroke after CABG is associated with a significantly higher mortality rate.

A 62-year-old male patient with risk factors including hypertension and diabetes mellitus, as well as coronary artery disease 3 vessel disease left main disease (CAD3VD LM disease), was scheduled for CABG. Preoperative data indicated cardiomegaly on chest X-ray, normal carotid and extremity duplex ultrasonography, and echocardiography revealed a decreased ejection fraction and Regional Wall Motion Abnormality (RWMA). The CABG procedure lasted 7 hours and was performed using an on-pump technique, with cardiopulmonary bypass (CPB) time of 232 minutes and

aortic clamp time of 123 minutes. Two days after the CABG, the patient developed complications in the form of an infarct stroke, which was confirmed by CT imaging. The stroke led to a prolonged hospitalization period, totaling 14 days. The mechanism of post-CABG stroke is divided into embolic and hypoperfusion processes, both influenced by various risk factors.

In this patient, risk factors such as hypertension, type II Diabetes Mellitus, decreased ejection fraction, and perioperative factors such as prolonged CPB and aortic clamp times, along with aortic manipulation during the on-pump procedure, contributed to the increased risk of stroke.

Keywords: Risk; factors; post-CABG; stroke.

PENDAHULUAN

Data saat ini menunjukkan bahwa bedah pintas arteri koroner (*Coronary artery bypass grafting (CABG)*) merupakan penyebab terbesar stroke iatrogenik. Persentasenya bervariasi di berbagai penelitian dan bergantung pada desain penelitian, profil risiko pasien, dan teknik operasi. Beberapa literatur menunjukkan bahwa insiden stroke setelah CABG antara 1,1% hingga 5,7%.⁽¹⁾ Tinjauan sistematis menunjukkan bahwa 69% stroke terjadi dalam 48 jam pertama pascaoperasi, dengan proporsi pasien yang signifikan mengalami stroke iskemik. Meskipun kemajuan dalam penanganan bedah dan tehnik anestesi telah terjadi selama 10 tahun terakhir, risiko stroke setelah CABG belum menurun secara signifikan, kemungkinan karena populasi usia tua pada pasien CABG.^(2,3)

Studi terkini yang menggunakan pencitraan resonansi magnetik (*Magnetic Resonance Imaging (MRI)*) otak menunjukkan bahwa 45% pasien yang telah menjalani CABG memiliki lesi otak iskemik baru yang seringkali tidak terdeteksi secara klinis. Karena alasan ini, prevalensi stroke bisa lebih tinggi daripada yang terdokumentasi.⁽¹⁾ Stroke setelah CABG dapat berdampak serius pada luaran pasien. Stroke setelah CABG dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian dan cacat permanen sebanyak 3–6 kali lipat. Pasien yang mengalami stroke setelah CABG memiliki masa rawat inap yang lebih lama, dengan tambahan lama rawat inap selama tujuh hari. Risiko stroke setelah CABG dikaitkan

dengan tingkat kematian yang jauh lebih tinggi, dengan tingkat kematian 30 hari yang 13 kali lipat lebih tinggi pada pasien dengan stroke perioperatif dibandingkan dengan mereka yang tidak disertai komplikasi stroke dalam perawatan. Temuan ini menyoroti kebutuhan mendesak akan strategi yang efektif untuk mencegah dan mengelola stroke pada pasien yang menjalani CABG.^(3,4) Meningkatkan kewaspadaan praoperatif, perencanaan bedah yang cermat, dan pemantauan pascaoperatif sangat penting dalam mengurangi risiko yang terkait dengan stroke.^(4,5)

ILUSTRASI KASUS

Laki-laki berusia 62 tahun dengan faktor risiko hipertensi, diabetes melitus tipe II (DM tipe II) dan riwayat merokok. Pasien dengan angina pectoris stabil memiliki riwayat pemeriksaan angiografi koroner yang menunjukkan *coronary artery disease 3 vessel disease with left main disease (CAD3VD LM disease)* dan direncanakan untuk tindakan CABG elektif. Pada pemeriksaan preoperatif didapatkan tekanan darah pada pasien 173/87 mmHg dengan denyut jantung 68 kali per menit. Pada pemeriksaan Elektrokardiografi (EKG) menunjukkan irama sinus dengan *Poor R wave progression* serta gambaran kardiomegali pada pemeriksaan foto toraks. Hasil Ekokardiografi transtorakal menunjukkan penurunan fraksi ejeksi disertai *Regional Wall Motion Abnormality* RWMA (+). Hasil ultrasonografi dupleks karotis dan ekstremitasnya menunjukkan

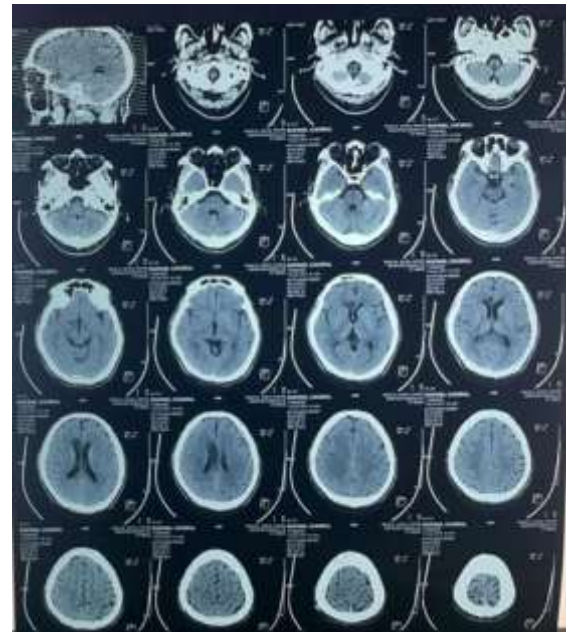
hasil normal.

Prosedur CABG dilakukan dengan teknik *on-pump* dengan *graft* pembuluh darah vena safena dan arteri mamari interna kiri. Tindakan CABG dikerjakan selama 7 jam dengan sukses dilakukan implantasi *graft* arteri mamari interna kiri ke distal *Left Anterior Descending* (LAD), *graft* vena safena ke distal *Right Coronary Artery* (RCA) dan *Diagonal 1* (D1) dengan *Cardiopulmonary Bypass* (CPB) *time* 232 menit dan *aortic clamp time* 152 menit. Tidak didapatkan komplikasi selama tindakan CABG. Pasien kemudian melanjutkan perawatan di ruang perawatan intensif.

Pada hari kedua perawatan didapatkan kondisi pasien afasia dengan kesulitan menggerakkan ekstremitas kiri dengan refleks babinski (+). Pemeriksaan CT scan kepala menunjukkan hasil Infark subakut pada *rostrum genu body corpus callosum* kanan dengan infark kronis pada subkorteks lobus temporo basal kanan (Gambar 1). Pasien kemudian dilakukan optimalisasi terapi stroke infark dengan terapi pasca CABG. Pasien dipulangkan setelah dirawat selama 12 hari.

PEMBAHASAN

Mekanisme kejadian stroke pasca-CABG dibedakan menjadi emboli dan hipoperfusi. Emboli dapat dibagi menjadi dua kategori: mikroemboli dan makroemboli berdasarkan ukuran (200 μ m atau lebih). Perbedaan ini mencerminkan manifestasi klinis yang berbeda. Makroemboli dapat menyebabkan hemiplegia, sementara mikroemboli tidak mungkin memiliki efek yang nyata kecuali jika jumlahnya signifikan. Makroemboli tidak mungkin berasal dari sirkuit ekstrakorporeal melainkan dari manipulasi bedah jantung dan aorta.⁽¹⁾



Gambar 1. Hasil CT Scan Kepala Menunjukkan Infark Sub Akut Pada *Rostrum Genu Body Corpus Callosum* Kanan

Emboli gas biasanya berasal dari gas anestesi seperti nitrogen oksida. Emboli ini masuk ke sisi kiri jantung menuju aorta (dari sirkuit *bypass*). Trombus dapat muncul dari apendiks kiri, aneurisma ventrikel kiri, atau dari sirkuit CPB. Heparin dapat berkontribusi untuk menciptakan emboli lemak dengan merangsang lipase lipoprotein endotel. Sumber utama emboli kolesterol berasal dari pembuluh darah besar dengan plak aterosklerotik.^(1,6)

Variasi tekanan darah yang signifikan selama operasi dapat meningkatkan kemungkinan cedera neurologis pascaoperasi dan risiko stroke. Telah ditunjukkan bahwa penurunan tekanan darah sistolik hingga ≤ 50 mmHg selama ≥ 10 menit meningkatkan komplikasi neurologis setelah operasi jantung dengan tekanan perfusi serebral > 50 mmHg yang dapat ditoleransi oleh otak. Namun, hal ini bisa berbeda pada pasien dengan stenosis intra atau ekstrakranial atau pada pasien dengan hipertensi kronis. Tekanan nadi, yang merupakan penanda kekakuan vaskular, juga dikenal sebagai prediktor stroke setelah operasi jantung. Telah dijelaskan bahwa

embolisasi dan hipoperfusi memiliki efek sinergis pada cedera neurologis. Karena hipoperfusi mengurangi *washout* emboli, yang menyebabkan cedera di daerah aliran otak.⁽⁷⁾

Beberapa faktor preoperatif yang mempengaruhi kejadian stroke pasca-CABG seperti usia tua, infark miokard akut, DM, penyakit pada karotis, riwayat stroke sebelumnya, aterosklerosis pada aorta ascendens dan hipertensi. Pada pasien yang kami rawat dengan usia saat ini 62 tahun yang meningkatkan resiko terjadinya stroke pasca-CABG. Merie dkk. melaporkan kejadian stroke yang meningkat setelah tindakan CABG pada usia tua. Risikonya jauh lebih tinggi pada usia tua dengan insiden stroke meningkat dari 10,1 per 100 orang-tahun pada pasien di bawah usia 60 tahun menjadi 18,4 per 100 orang-tahun pada mereka yang berusia 60 hingga 64 tahun. Yamamoto dkk. pada pada registri CREDO-Kyoto menjelaskan tentang usia lanjut menjadi faktor resiko independen pada stroke pasca-CABG.^(7,8)

Pasien menjalani tindakan CABG dengan perencanaan dan dilakukan persiapan dengan pemeriksaan penunjang sebelum tindakan CABG. Penelitian telah menunjukkan bahwa tindakan CABG pada fase akut setelah infark miokard akut (IMA) telah diketahui sebagai faktor risiko stroke iskemik. Penelitian oleh Anwar Shah dkk. menunjukkan IMA berhubungan dengan peningkatan kejadian stroke setelah CABG. Peningkatan risiko stroke setelah IMA tampaknya berhubungan dengan faktor protrombotik, termasuk inflamasi, trombosit, dan aktivasi simpatik.^(7,9)

Pasien dengan faktor risiko DM tipe II dengan HbA1C 10.8% meningkatkan risiko stroke pasca-CABG. Sebuah meta-analisis yang melibatkan lebih dari 7.895 pasien diabetes yang menjalani CABG menemukan bahwa pasien dengan kadar HbA1c 7,6% atau lebih tinggi memiliki rasio peluang (*Odds Ratio(OR)*) sebesar 2,23 untuk mengalami stroke dibandingkan dengan mereka

yang kadarnya lebih rendah. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan HbA1c merupakan prediktor kuat risiko stroke pada populasi ini.^(7,10)

Dashe dkk. dalam penelitian mereka mengungkapkan bahwa risiko stroke pasca-CABG meningkat pada pasien dengan stenosis berat pada karotis ekstrakranial. Lescan dkk. menyatakan bahwa stenosis karotis kontralateral asimtomatik merupakan faktor risiko stroke setelah operasi jantung pada pasien yang mengalami oklusi karotis sebelum operasi jantung. Shanghao dkk. dalam sebuah penelitian tinjauan melaporkan bahwa risiko stroke meningkat hingga 3% pada pasien CABG dengan stenosis karotis unilateral, 5% pada pasien dengan stenosis karotis bilateral, dan 7%–11% pada pasien dengan oklusi karotis.^(7,11) Pada pasien yang kami rawat didapatkan hasil ultrasonografi karotis preoperatif dalam batas normal.

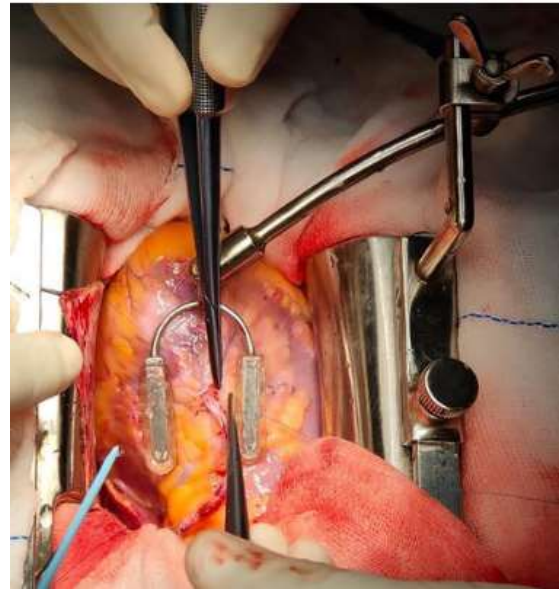
Pasien tidak memiliki riwayat stroke sebelumnya dengan hasil pemeriksaan ekokardiografi yang menunjukkan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (*Left ventricle Ejection Fraction (LVEF)*) 37%. Pasien dengan riwayat stroke sebelumnya memiliki risiko 3,6 kali lebih tinggi terkena stroke pasca-CABG dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat stroke sebelumnya. Studi tinjauan oleh Mao dkk. pada 14 studi menunjukkan bahwa penyakit serebrovaskular atau stroke sebelumnya merupakan prediktor independen yang konsisten untuk stroke setelah CABG. Cao dkk. menunjukkan bahwa angina tidak stabil, atrial fibrilasi pascaoperasi, hipotensi pascaoperasi, dan LVEF $\leq 35\%$ juga merupakan faktor risiko independen untuk stroke berulang pasca-CABG.⁽⁷⁾

Bedah jantung umumnya mencakup manipulasi aorta ascendens dengan kanulasi arteri, penjepitan pada aorta. Pada pasien dilakukan manipulasi aorta baik pada saat kanulasi arteria atau pada saat pemasangan graft. Pasien menjalani teknik *single clamp* dengan *on-pump*. Linden dkk. menunjukkan

bahwa pasien yang mengalami aterosklerosis pada aorta ascendens memiliki kejadian stroke sebesar 8,7% setelah operasi jantung. Penelitian oleh Asenbaum dkk. menunjukkan bahwa pada pasien dengan stroke terkait CABG memiliki penyakit aterosklerotik pada aorta ascendens sehingga stroke secara signifikan terkait dengan derajat penyakit aterosklerotik.⁽⁷⁾

Pasien memiliki faktor risiko hipertensi sejak 10 tahun dan mulai rutin menjalani pengobatan dalam 3 tahun terakhir. Dalam penelitian de Oliveira, terungkap bahwa hipertensi merupakan faktor penentu risiko stroke yang lebih tinggi selama 24 jam pertama periode pascaoperasi setelah CABG. Dalam penelitian lain oleh Kangasniemi dkk., hipertensi dilaporkan sebagai faktor risiko stroke setelah CABG. Dalam penelitian Bucerius dkk., hipertensi juga didefinisikan sebagai prediktor stroke setelah operasi jantung.⁽⁷⁾

Studi menunjukkan bahwa waktu CPB yang lebih lama dikaitkan dengan insiden stroke pascaoperasi yang lebih tinggi. Secara khusus, waktu CPB 114 menit atau lebih telah dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke setelah prosedur CABG. Tinjauan sistematis oleh Mao et al. melaporkan bahwa waktu bypass kardiopulmoner yang lama memiliki korelasi positif yang konsisten dengan stroke pasca CABG. Santos dkk. melaporkan bahwa bypass kardiopulmoner selama lebih dari 110 menit merupakan prediktor risiko stroke setelah operasi jantung. Mekanisme di balik korelasi ini mencakup potensi emboli serebral dan hipoperfusi selama operasi, terutama pada pasien dengan penyakit arteri karotis yang ada. Pada pasien didapatkan pemanjangan pada CPB, yaitu selama 232 menit.^(7,13)



Gambar 2. Teknik CABG Off-Pump ⁽⁷⁾

Pada pasien dilakukan tindakan CABG dengan teknik *on pump* dimana studi telah menjelaskan hubungan antara CABG dengan *on pump* dibandingkan dengan *off-pump* dalam hal penurunan insiden stroke. Dijelaskan bahwa operasi cangkuk pintas arteri koroner *off-pump* mengurangi risiko cedera otak melalui penurunan embolisasi serebral dan respons inflamasi. Studi terkini menunjukkan bahwa CABG *off-pump* dikaitkan dengan insiden stroke pascaoperasi yang lebih rendah dibandingkan dengan CABG *on-pump*. Secara khusus, sebuah studi menemukan bahwa insiden stroke pascaoperasi adalah 3,4% untuk CABG *off-pump* (Gambar 2), dibandingkan dengan 9,8% untuk CABG *on-pump*. Studi oleh Nishiyama dkk. menunjukkan bahwa CABG *off-pump* menurunkan kejadian stroke sebagian besar dengan mengurangi insiden stroke dini, namun, risiko stroke dalam jangka waktu panjang tidak berbeda pada pasien yang menjalani CABG *off-pump* dan *on-pump*.⁽⁷⁾

Penelitian telah menunjukkan bahwa tingkat manipulasi aorta berkorelasi dengan kemungkinan mengalami stroke. Misalnya, pasien yang menjalani penjepitan aorta penuh selama CABG *on-pump* ditemukan memiliki kemungkinan 1,8 kali lebih besar untuk menderita stroke

dibandingkan dengan mereka yang menjalani teknik manipulasi minimal. Teknik CABG *off-pump*, yang meminimalkan manipulasi aorta, telah dikaitkan dengan tingkat stroke yang lebih rendah. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa penggunaan teknik anaortik (menghindari manipulasi aorta) secara signifikan mengurangi risiko stroke dibandingkan dengan metode CABG *on-pump*. Rasio peluang untuk stroke pada pasien yang menjalani CABG anaortik dilaporkan sebesar 0,22, yang menunjukkan pengurangan risiko yang substansial.^(14,15)

Studi menunjukkan bahwa sindroma curah jantung rendah (*Low Cardiac Output Syndrome (LCOS)*) dikaitkan dengan insiden stroke pascaoperasi yang lebih tinggi karena mekanisme seperti hipoperfusi dan kejadian tromboemboli. Penelitian telah menunjukkan bahwa pasien yang mengalami LCOS setelah CABG memiliki risiko stroke yang jauh lebih tinggi. Satu studi yang melibatkan 11.825 pasien menemukan bahwa LCOS dikaitkan dengan OR sebesar 3 untuk terjadinya stroke, sementara dukungan inotropik yang berkepanjangan meningkatkan risiko terjadinya stroke. Pada pasien yang kami rawat tidak didapatkan komplikasi setelah tindakan dengan hemodinamik stabil.^(7,14)

Selama perawatan, pasien tidak didapatkan komplikasi berupa fibrilasi atrium. Fibrilasi atrium pascaoperasi (*Post-Operative Atrial Fibrillation (POAF)*) secara signifikan meningkatkan risiko stroke pada pasien yang menjalani CABG. Pasien dengan POAF menunjukkan risiko absolut 2% lebih tinggi untuk mengalami stroke segera setelah operasi dibandingkan dengan mereka yang tidak mengalami POAF. Hal ini berarti peningkatan risiko relatif sekitar 69% untuk stroke jangka pendek, dengan kejadian terutama terkonsentrasi pada periode pascaoperasi awal.⁽¹⁶⁾

Identifikasi pasien rentan yang berisiko tinggi terkena stroke sebelum CABG sangat penting untuk pendekatan

pengambilan keputusan bedah dan kewaspadaan terkait komplikasi CABG. Pada pasien dengan skor Pack2 ≥ 2 , CABG *off-pump* secara signifikan mengurangi risiko stroke dibandingkan dengan CABG *on-pump*, sedangkan tidak ada perbedaan yang tampak antara kedua strategi revaskularisasi pada pasien dengan skor Pack2 < 2 (Tabel 1).⁽¹⁴⁾

Tabel 1. Skor PACK2 Untuk Menilai Risiko Stroke Pasca-CABG. ⁽¹⁴⁾

VARIABEL	SKOR PACK2
PRIORITAS OPERASI	
Non Elektif	1
Elektif	0
PENYAKIT ARTERI PERIFER	
Ya	1
Tidak	0
GAGAL JANTUNG DAN ATAU FRAKSI EJEKSI $< 40\%$	
Ya	1
Tidak	0
GAGAL GINJAL KRONIK DAN ATAU KREATININ $> 2\text{MG/DL}$	
Ya	2
Tidak	0

SIMPULAN

Stroke merupakan komplikasi serius yang dapat terjadi selama atau setelah prosedur CABG. Beberapa faktor risiko utama yang dapat meningkatkan kejadian stroke setelah CABG meliputi faktor risiko preoperatif, perioperatif dan pascaoperatif yang dapat menyebabkan kondisi emboli dan hipoperfusi pada saat dan setelah tindakan CABG. Pada pasien yang kami laporkan, terdapat beberapa faktor risiko preoperatif seperti usia > 60 tahun, faktor risiko diabetes melitus dengan HbA1c diatas 7,6% serta hipertensi. Faktor intraoperatif juga memegang peranan penting terhadap kejadian stroke setelah CABG seperti pada pasien dengan *on-pump*, manipulasi aorta dan *CPB time* yang memanjang, yang menambah risiko terjadinya stroke pasca-CABG. Penilaian preoperatif yang baik, perencanaan bedah yang cermat, dan pemantauan pascaoperatif sangat penting dalam mengurangi risiko yang terkait dengan stroke.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gennari M, Polvani G, Generali T, Manganiello S, Ricciardi G, Agrifoglio M. Coronary Artery Bypass and Stroke: Incidence, Etiology, Pathogenesis, and Surgical Strategies to Prevent Neurological Complications. *Coronary Artery Bypass Graft Surgery*. 2017 Dec 20.
2. Mao Z, Zhong X, Yin J, Zhao Z, Hu X, Hackett ML. Predictors associated with stroke after coronary artery bypass grafting: a systematic review. *Journal of the neurological sciences*. 2015 Oct 15;357(1-2):1-7.
3. Nagre AS. Perioperative stroke–Prediction, Prevention, and Protection. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2018 Oct 1;62(10):738-42.
4. Palmerini T, Savini C, Di Eusanio M. Risks of stroke after coronary artery bypass graft–recent insights and perspectives. *Interventional Cardiology Review*. 2014 Apr;9(2):77.
5. Jonsson K, Barbu M, Nielsen SJ, Hafsteinsdottir B, Gudbjartsson T, Jensen EM, Silverborn M, Jeppsson A. Perioperative stroke and survival in coronary artery bypass grafting patients: a SWEDEHEART study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2022 Oct 1;62(4):ezac025.
6. Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*. 1995 May 1;59(5):1300-3.
7. Jannati M. Risk factors for stroke post coronary artery bypass graft surgery: A review of literature. *Medicina Clínica Práctica*. 2024 Jan 1;7(1):100405.
8. Mérie C, Køber L, Olsen PS, Andersson C, Jensen JS, Torp-Pedersen C. Risk of stroke after coronary artery bypass grafting: effect of age and comorbidities. *Stroke*. 2012 Jan;43(1):38-43..
9. Åström A, Söderström L, Moee T. Risk of ischemic stroke after acute myocardial infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Scientific Reports*. 2020 Mar 2;10(1):3831.
10. Zheng J, Cheng J, Wang T, Zhang Q, Xiao X. Does HbA1c level have clinical implications in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Endocrinology*. 2017;2017(1):1537213.
11. Chen S, Mi C, Zhang S, Li Y, Yun Y, Zhang X, Chen J, Li Y, Zhang H, Gao T, Zou C. The role of carotid artery stenosis in predicting stroke after coronary artery bypass grafting in a Chinese cohort study. *Scientific Reports*. 2023 Dec 6;13(1):21536.
12. Jovin DG, Katlaps KG, Ellis BK, Dharmaraj B. Neuroprotection against stroke and encephalopathy after cardiac surgery. *Interventional Medicine and Applied Science*. 2019 Mar;11(1):27-37.
13. Laimoud M, Maghirang M, Alanazi M, Al-Mutlaq SM, Althibait SA, Alanazi B, Alomran M, Al Halees Z. Predictors and clinical outcomes of post-coronary artery bypass grafting cerebrovascular strokes. *The Egyptian Heart Journal*. 2022 Oct 18;74(1):76.
14. Gaudino M, Angiolillo DJ, Di Franco A, Capodanno D, Bakaeen F, Farkouh ME, Fremes SE, Holmes D, Girardi LN, Nakamura S, Head SJ. Stroke after coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention: incidence, pathogenesis, and outcomes. *Journal of the American Heart Association*. 2019 Jul 2;8(13):e013032.
15. Kapetanakis EI, Stamou SC, Dullum MK, Hill PC, Haile E, Boyce SW, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ. The impact of aortic manipulation on neurologic outcomes after coronary artery bypass surgery: a risk-adjusted study. *The Annals of thoracic surgery*. 2004 Nov 1;78(5):1564-71.
16. Wang MK, Meyre PB, Heo R, Devereaux PJ, Birchenough L, Whitlock R, McIntyre WF, Chen YC, Ali MZ, Biancari F, Butt JH. Short-term and long-term risk of stroke in patients with perioperative atrial fibrillation after cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *CJC open*. 2022 Jan 1;4(1):85-96.