



# **KUMPULAN SINDROM DI BIDANG PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI**

**Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)  
Tahun 2024**

# **Kumpulan Sindrom Di Bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi**

## **PENYUSUN**

Menaldi Rasmin  
Syarifah Jannatin Aliyah  
Anggie Indari  
Anggraeni  
Prazna Shafira

**Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
(PDPI)  
2024**

# Kumpulan Sindrom

Di Bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

## TIM PENYUSUN

Menaldi Rasmin, Syarifah Jannatin Aliyah, Anggie Indari, Anggraeni,  
Prazna Shafira

## Hak cipta dilindungi Undang-Undang

*Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun tanpa seijin penulis dan penerbit.*

## Diterbitkan pertama kali oleh:

*Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Jakarta, Oktober Tahun 2024*

## Percetakan buku ini dikelola oleh:

*Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
Jl. Cipinang Bunder No. 19 Cipinang Pulogadung Jakarta*

ISBN: .....

**SAMBUTAN  
KETUA UMUM  
PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA**

Assalamualaikum warrahmatullahi wabarokatuh.

Dengan penuh rasa syukur kepada Allah Swt., kami persembahkan buku berjudul “Kumpulan Sindrom di Bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi” ini kepada teman-teman sejawat, terutama yang berkecimpung di bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi.

Buku ini hadir sebagai respons terhadap kebutuhan yang semakin meningkat untuk memahami kumpulan gejala dan tanda yang kompleks pada pasien dalam praktik klinis sehari-hari. Buku ini dapat menjadi rujukan komprehensif yang merangkum pengetahuan terbaru di bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi.

Kami mengapresiasi kontribusi para penulis yang telah bekerja keras dalam penyusunan buku ini. Keberagaman topik yang dibahas mencakup berbagai sindrom yang penting untuk dikenali dalam upaya diagnosis dan tata laksana penyakit. Semoga buku ini dapat menjadi referensi yang bermanfaat, baik bagi para dokter spesialis paru maupun tenaga kesehatan lain yang terlibat dalam perawatan pasien dengan masalah pulmoner.

Wasalamu’alaikum warrahmatullahi wabarokatuh.



Prof. DR. Dr. Agus Dwi Susanto, Sp.P(K), MHPM, FISR, FAPSR  
Ketua Umum





**SAMBUTAN**  
**KETUA KOLEGIUM PULMONOLOGI & KEDOKTERAN**  
**RESPIRASI INDONESIA**

Assalamualaikum warrahmatullahi wabarokatuh.

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Allah Swt. atas terbitnya buku berjudul “Kumpulan Sindrom di Bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi” ini. Kolegium Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Indonesia menyambut baik dan antusias terhadap penerbitan buku ini sebagai referensi yang bermanfaat dalam pendidikan dan pelayanan kesehatan di bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi.

Dalam buku ini, pembaca dapat mempelajari himpunan gejala dan tanda klinis yang dapat ditemukan dalam praktik klinis, mulai dari yang sederhana hingga yang kompleks. Materi disajikan secara komprehensif untuk memberikan pemahaman mulai dari definisi, epidemiologi, patogenesis, pendekatan diagnostik, sampai tata laksana.

Kami ucapkan selamat dan terima kasih kepada Prof. Dr. Menaldi Rasmin, Sp.P(K) beserta segenap tim penulis atas kontribusi tak ternilai dalam penyusunan buku ini. Semoga buku ini bermanfaat untuk memperkaya pengetahuan para klinisi dalam pengelolaan pasien di bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi.

Wasalamu’alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh.



Prof. Dr. Wiwien Heu Wiyono, Ph.D, Sp.P(K), FISIR  
Ketua



## KATA PENGANTAR

Sindrom adalah himpunan gejala atau tanda yang terjadi serentak (muncul bersama-sama) dan menandai ketidaknormalan tertentu, hal-hal yang biasanya secara bersama-sama membentuk pola yang dapat diidentifikasi (Kamus Besar Bahasa Indonesia). Pengertian ini menunjukkan bahwa sindrom bukanlah diagnosis tetapi masalah. Dalam bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi terdapat sekitar 60 (enam puluh) sindrom penyakit. Demikian banyak sehingga sering luput dari perhatian saat menangani sebuah penyakit yang berakibat penanganan tidaklah menyeluruh tapi terbatas pada bagian dari keluhan yang dikenal atau teringat oleh seorang dokter.

Buku ini merupakan kumpulan dari sebagian, tepatnya 40 (empat puluh) buah sindrom yang disampaikan secara sederhana namun diharapkan dapat membantu mengingatkan dalam penanganan setiap kasus yang datang dengan keluhannya dan sebenarnya membutuhkan perhatian, kecermatan serta Kerjasama beberapa pihak atau disiplin ilmu untuk menanganinya.

Kami mengucapkan terima kasih atas dukungan serta bantuan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) serta Kolegium Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Indonesia untuk penerbitan buku ini.

Semoga buku Kumpulan Sindrom ini bermanfaat baik bagi pendidikan maupun dalam pelayanan kesehatan sehari-hari

Jakarta, Oktober 2024

Tim Penyusun,  
Menaldi Rasmin  
Syarifah Jannatin Aliyah  
Anggie Indari  
Anggraeni  
Prazna Shafira



## DAFTAR ISI

SAMBUTAN KETUA UMUM PDPI .....	i
SAMBUTAN KETUA KOLEGIUM PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI INDONESIA .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
KATA KUNCI .....	1
1. Sindrom Gawat Napas Akut .....	4
2. Sindrom <i>Birt-Hogg-Dube</i> .....	12
3. Congenital Central Hypoventilation Syndrome .....	19
4. Goodpasture/ Pulmonary-renal Syndrome .....	27
5. Sindrom Vena Kava Superior (SVKS) .....	33
6. Sindrom Bronkiolitis Obliterans (SBO) .....	39
7. Sindrom Mendelson .....	45
8. Sindrom Gawat Napas Neonatus .....	48
9. Sindrom Hipoventilasi Obesitas (SHO) .....	53
10. Sindrom Dinding Dada .....	57
11. Sindrom Hamman .....	60
12. Sindrom Kartagener .....	64
13. Sindrom Lady Windermere .....	68
14. Sindrom Miastenik Lambert-Eaton .....	73
15. Sindrom Loeffler .....	78
16. Sindrom Batuk Hipersensitif .....	82
17. Sindrom Paraneoplastik .....	86
18. Sindrom Meigs .....	94
19. Sindrom Hepatopulmoner .....	98
20. Sindrom Pernapasan Timur Tengah .....	101



21. Sindrom Pneumonia Idiopatik.....	108
22. Sindrom Hantavirus Pulmoner .....	112
23. Sindrom Imotilitas Silia .....	116
24. Sindrom Karsinoid .....	120
25. Sindrom Pernapasan Akut Berat .....	124
26. Sindrom Pascapneumonektomi .....	130
27. Sindrom Tietze .....	134
28. Sindrom Tumpang Tindih PPOK – OSA .....	138
29. Sindrom Nyeri Pascatorakotomi.....	144
30. Sindrom Disfungsi Saluran Napas Reaktif .....	147
31. Sindrom Perdarahan Pulmoner.....	150
32. Sindrom Tidur Obstruktif Apnea-Hipopnea .....	154
33. Sindrom Batuk Saluran Napas Atas .....	158
34. Sindrom Kuku Kuning.....	162
35. Sindrom Hiperventilasi.....	167
36. Sindrom Paru Menyusut .....	171
37. Sindrom Williams-Campbell .....	175
38. Sindrom Outlet (Saluran Keluar) Toraks .....	179
39. Sindrom Restriktif Alograf.....	182
40. Sindrom Hela Napas .....	187







# KATA KUNCI

- (1) Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)  
Kata kunci : gawat napas, edema paru, ventilasi mekanis
- (2) Birt-Hogg-Dube Syndrome  
Kata kunci : Kista paru, pneumotoraks, tumor ginjal, lesi kulit
- (3) Bronchiolitis Obliterans Syndrome
- (4) Carcinoid Syndrome
- (5) Chest wall Syndrome
- (6) Congenital Central Hypoventilation Syndrome (SHSK)
- (7) COPD-OSA overlap Syndrome  
Kata kunci : gangguan tidur, polisomnografi, penyakit paru obstruktif kronik
- (8) Cough Hypersensitivity Syndrome
- (9) Goodpasture Syndrome
- (10) Hamman Syndrome
- (11) Hantavirus pulmonary Syndrome
- (12) Hepato-pulmonary Syndrome
- (13) Hyperventilation Syndrome (PS)  
Kata kunci : hiperventilasi, hipokapne, psikologis
- (14) Idiopathic pneumonia Syndrome
- (15) Immotile cilia Syndrome



- (16) Kartagener Syndrome
- (17) Lady Windermere Syndrome
- (18) Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome
- (19) Loeffler Syndrome (SJA)
- (20) Meig's Syndrome
- (21) Mendelson Syndrome
- (22) Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)  
Kata kunci : coronavirus, pneumonia, timur tengah
- (23) Neonatal Respiratory Distress Syndrome
- (24) Obesity Hypoventilation Syndrome  
Kata kunci : hiperkapne, hioventilasi alveolar, obesitas
- (25) Paraneoplastic Syndrome  
Kata kunci : dermatologi, endokrin, hematologi, keganasan, reumatologi
- (26) Postpneumonectomy Syndrome
- (27) Post-thoracotomy pain Syndrome
- (28) Pulmonary Hemorrhage Syndrome
- (29) Reactive Airway Dysfunction Syndrome (RADS)  
Kata kunci : asma kerja, iritan, penyakit paru akibat kerja
- (30) Restrictive allograft Syndrome (AI)
- (31) Severe Acute Respiratory Syndrome  
Kata kunci : acute respiratory distress syndrome, coronavirus, pneumonia
- (32) Shrinking lung syndrome (PS)  
Kata kunci : sistemik lupus eritematosus, elevasi diafragma, penurunan volume paru
- (33) Sighing Syndrome (AI)
- (34) Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome  
Kata kunci : apne, gangguan tidur, hipopne
- (35) Superior Cava Vein Syndrome



Kata kunci : keganasan, trombosis, vena kava superior

- (36) Thoracic outlet Syndrome (AO)
- (37) Tietze Syndrome
- (38) Upper Airway Cough Syndrome
- (39) Yellow Nail Syndrome (SJA)
- (40) William Campbell Syndrome (AO)





# Sindrom Gawat Napas Akut

*Acute Respiratory Distress Syndrome*

Syarifah Jannatin Aliyah

## Definisi

Sindrom gawat napas akut atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) didefinisikan sebagai kondisi edema paru akut yang ditandai dengan hipoksemi, infiltrat paru difus dan penurunan COMPLIANS sistem respirasi tanpa tanda gagal jantung kongestif.

## Epidemiologi

Sindrom gawat napas akut (ARDS) merupakan masalah kesehatan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi di seluruh dunia. Insidens ARDS berkisar antara 1,5 hingga 79 kasus per 100.000 penduduk. Berdasarkan studi LUNG SAFE diperoleh data kejadian ARDS pada pasien ICU adalah sekitar 10.4%, 23.4% diantaranya membutuhkan ventilasi mekanis. Insidens dilaporkan lebih tinggi di Amerika Utara, Oseania dan Eropa dibandingkan Amerika Selatan, Asia dan Afrika. Data prevalens kasus ARDS di Indonesia hingga kini belum ada.

## Etiologi

Dahulu ARDS disebut sebagai edema paru nonkardiogenik. Berbeda dengan penyakit jantung kongestif, pada ARDS terjadi peningkatan permeabilitas kapiler alveolar sehingga cairan kaya protein dapat masuk ke alveolus, menurunkan COMPLIANS paru dan menyebabkan pirau kanan ke kiri serta hipoksemi. Hipertensi pulmoner juga dapat terjadi pada ARDS akibat mekanisme vasokonstriksi hipoksik. Penyebab ARDS dapat diklasifikasikan menjadi penyebab langsung dan tidak langsung.

Tabel 1. Klasifikasi penyebab ARDS

Penyebab langsung	Penyebab tidak langsung (sistemik)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspirasi cairan lambung</li> <li>- Pneumonia</li> <li>- Trauma toraks dengan kontusio paru</li> <li>- Kejadian nyaris tenggelam</li> <li>- Inhalasi toksin</li> <li>- Komplikasi pascareperfusi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pankreatitis akut</li> <li>- Komplikasi transfusi darah</li> <li>- Sepsis</li> <li>- <i>Bypass</i> kardiopulmoner</li> <li>- Trauma mayor</li> <li>- Overdosis dan efek samping pengobatan</li> </ul>

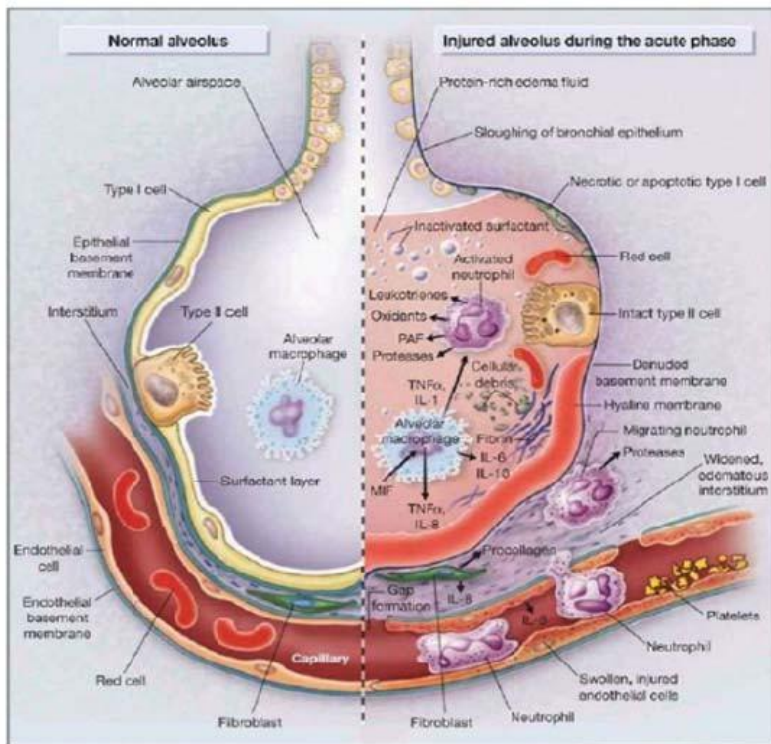
### Patogenesis dan Patofisiologi

Sejumlah mekanisme saling terkait dan berkontribusi terhadap patogenesis dan patofisiologi ARDS. Tahap awal ditandai dengan peningkatan sitokin inflamasi, radikal oksigen, aktivasi koagulasi dan komplemen, aktivasi trombosit dan sel imun, pembentukan protease, penumpukan cairan abnormal dan gangguan pembersihan pada epitel alveolar di interstisial paru. Sedangkan kejadian apoptosis sel, resolusi edema dan fibrosis, serta respons terhadap ventilasi mekanis berperan pada fase selanjutnya. Patogenesis sindrom gawat napas akut dapat dibagi kedalam 3 fase :

#### 1. Fase eksudasi

Fase eksudasi ditandai dengan cairan kaya protein yang memasuki alveolus. Seiring waktu dapat ditemukan perdarahan dan nekrosis luas pada sel epitel alveolar. Fase ini dapat terjadi sekitar 5-7 hari. Fase eksudasi dapat terjadi edema alveolar, kolaps alveolus dan atelektasis. Atelektasis disebabkan oleh penurunan kadar surfaktan yang menyebabkan terganggunya oksigenasi. hipoksemi pada ARDS yang tidak membaik terhadap suplementasi oksigen mencerminkan peningkatan pirau dari kanan ke kiri. Kondisi ini menghasilkan rasio ventilasi perfusi yang rendah. Berdasarkan gambaran patologi, fase eksudasi disebut dengan *diffuse alveolar damage*.





Gambar 1. Kondisi alveolus pada fase akut ARDS

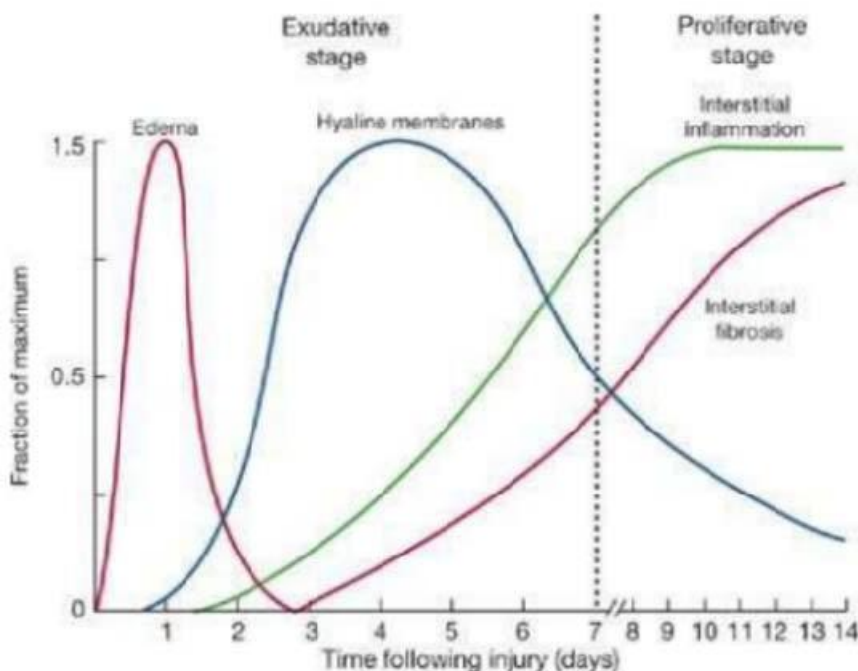
## 2. Fase proliferasi

Fase proliferasi ditandai dengan proliferasi sel alveolus tipe II, fibroblas dan miofibroblas. Fase ini ditandai dengan membran hialin yang kembali tersusun dan fibrosis mulai terjadi. Obliterasi kapiler paru dan deposisi kolagen pada jaringan interstitial dan alveolus terjadi seiring dengan penurunan jumlah neutrofil.

## 3. Fase fibrosis

Fibrosis dahulu dianggap terjadi setelah fase proliferasi dilalui sekitar 2 minggu. Namun saat ini telah diketahui bahwa terjadi peningkatan kadar prokolagen N-terminal peptida III yang menandai terjadinya sintesis kolagen yang dapat dideteksi pada cairan kurasan bronkoalveolar pasien 24 jam sejak awal terjadinya ARDS. Hal ini

menjelaskan bahwa fase fibroproliferasi dapat terjadi secara bersamaan dengan perlukaan jaringan paru. Proses fibrosis yang berlebihan dapat menyebabkan peningkatan ruang rugi, kebutuhan ventilasi yang tinggi, hipertensi pulmoner dan penurunan komplians paru.



Gambar 2. Awitan fase pada patogenesis ARDS

### **Kriteria Diagnosis**

Beberapa studi terkini menyebutkan bahwa definisi Berlin kurang sesuai untuk diterapkan pada kondisi fasilitas yang terbatas, oleh karena itu dikembangkan kriteria Berlin dengan modifikasi Kigali.

Tabel 2. Perbandingan tiga paduan kriteria diagnosis ARDS

	<i>American–European Consensus Conference (AECC)</i>	Kriteria Berlin	Kriteria Berlin dengan Modifikasi Kigali
<b>Onset</b>	Akut	Terjadi dalam 1 minggu setelah gangguan klinis diketahui atau gejala pernapasan baru atau memberat	Terjadi dalam 1 minggu setelah gangguan klinis diketahui atau gejala pernapasan baru atau memberat
<b>Oksigenasi</b>	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg ( <i>acute lung injury</i> jika $\leq 300$ mmHg)	<b>Ringan</b> : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 201-300 <b>Sedang</b> : 101-200 <b>Berat</b> : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg	$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$
<b>Kebutuhan PEEP</b>	Tidak menjadi kriteria	Kebutuhan PEEP minimal 5 cmH <sub>2</sub> O dengan ventilasi mekanis invasif (bila ARDS ringan dapat menggunakan noninvasif)	Tidak menjadi kriteria (sama dengan AECC)
<b>Pencitraan toraks</b>	Infiltrat bilateral pada pemeriksaan radiografi	Opasitas bilateral yang bukan efusi, kolaps paru/lobus, atau nodul dari pemeriksaan radiografi atau CT scan	Opasitas bilateral yang bukan efusi, kolaps paru/lobus, atau nodul dari pemeriksaan radiografi atau USG



<b>Asal edema</b>	Tekanan arteri pulmoner <18 mmHg atau tidak terdapat bukti hipertensi atrium kiri	Gagal napas yang tidak dapat sepenuhnya dijelaskan oleh gagal jantung atau kelebihan cairan (diperlukan penilaian objektif seperti ekokardiografi untuk menyingkirkan edema hidrostatik (jika tidak terdapat faktor risiko)	Gagal napas yang tidak dapat sepenuhnya dijelaskan oleh gagal jantung atau kelebihan cairan (diperlukan penilaian objektif seperti ekokardiografi untuk menyingkirkan edema hidrostatik (jika tidak terdapat faktor risiko)
-------------------	---	---	---

---

### Tata laksana

Tata laksana ARDS sebagian besar bersifat suportif. Pemasangan ventilasi mekanis untuk oksigenasi dan perlindungan paru adalah tata laksana utama pada kasus ARDS. Namun, intubasi jangka panjang dapat menyebabkan komplikasi seperti *ventilatory associated pneumonia* (VAP), delirium miopati dan neuropati akibat penyakit kritis. Ventilasi noninvasif (NIV) dan penggunaan *continuous positive airway pressure* (CPAP) dapat dipertimbangkan pada ARDS ringan. Perlu diketahui bahwa ARDS bukan suatu diagnosis spesifik melainkan sindrom yang disebabkan oleh penyebab heterogen. Oleh karena itu, klinisi harus mencari penyebab dasar untuk dapat memberikan tata laksana dasar yang tepat.



Tabel 3. Prinsip tata laksana ARDS

Tata laksana hipoksemi	Keterangan
<b>Suplementasi oksigen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intubasi/ventilasi mekanis untuk mayoritas pasien</li> <li>- Ventilasi noninvasif untuk kasus ARDS ringan</li> <li>- Penggunaan <i>Venovenous extracorporeal membrane oxygenation</i> (VV-ECMO) dipertimbangkan dan diseleksi hanya pada pasien dengan etiologi gagal napas yang reversibel, hipoksemia atau hiperkapnia berat meskipun telah menjalani tata laksana ARDS konvensional yang optimal, pasien masih dalam fase awal ARDS (7 hari) dan memiliki sedikit faktor risiko untuk mengalami kegagalan pengobatan</li> </ul>
<b>Tata laksana inflamasi (steroid)</b>	Dosis rendah metilprednisolon 1 mg/kgBB/hari dapat mempercepat resolusi ARDS dan memperbaiki luaran klinis, pemberian dapat dilakukan hingga ekstubasi dengan mengawasi risiko imunokompromais dan masalah metabolik. Pemberian steroid yang baru diinisiasi >14 hari setelah pemasangan ventilasi mekanis dinilai meningkatkan risiko perburukan ARDS
<b>Tata laksana cairan</b>	Tekanan vena sentral <4 mm/Hg atau tekanan arteri pulmoner <8 mmHg untuk mengurangi edema paru
<b>Posisi telungkup</b>	Menurunkan kebutuhan oksigen
<b>Meningkatkan penghantaran oksigen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pemberian agen inotropik</li> <li>- Restriksi transfusi PRC untuk mempertahankan nilai Hb 7-9</li> <li>- Pemberian inhalasi vasodilator (nitrit oksida, prostasiklin dan prostaglandin) untuk meningkatkan rasio ventilasi perfusi</li> </ul>
<b>Perawatan suportif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pemberian antipiretik, agen sedatif, analgetik dan agen paralisis</li> <li>- Pemberian agen blokade neuromuskular jika ARDS berat</li> <li>- Pemantauan dan tata laksana hemodinamik menggunakan <i>central venous catheter</i> (CVC)</li> <li>- Pemberian nutrisi enteral</li> <li>- Kontrol gula darah</li> <li>- tata laksana dan pencegahan <i>ventilator associated pneumonia</i> (VAP)</li> <li>- Profilaksis kejadian <i>deep vein thrombosis</i> (DVT)</li> <li>- Profilaksis kejadian tukak lambung</li> </ul>

## Prognosis

Angka mortalitas ARDS telah jauh menurun sejak tahun 1980-an dan saat ini kurang dari 40%. Walaupun telah terjadi gangguan oksigenasi yang berat, pasien yang bertahan hidup dapat memiliki nilai fungsi paru yang mendekati normal dengan volume, aliran dan kapasitas difusi paru yang sedikit menurun pada 6-12 bulan setelah kejadian ARDS. Pasien yang dapat bertahan hidup akan mengalami keterbatasan aktivitas dan penurunan kualitas hidup selama 5 tahun setelah terjadinya ARDS. Penurunan kualitas hidup dapat disebabkan oleh tata laksana maupun komplikasi penyebab dasar ARDS.

## Rujukan

1. Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome. Eur Respir Rev 2017; 26: 111-6
2. Fan E, et al. An official american thoracic society/european society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196: 1253–63.
3. Broaddus VC, Murray JF, Mason RJ. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. halaman
4. Grippi MA, Elias JA, Fishman J, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM. Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill Education; 2015.





# Sindrom Birt-Hogg-Dube

*Birt-Hogg-Dube Syndrome*

Syarifah Jannatin Aliyah

## Definisi

Sindrom *Birt-Hogg-Dube* (BHD) merupakan kelainan bawaan autosomal dominan yang disebabkan oleh mutasi pada *tumor suppressor gene folliculin* (FLCN) yang mengode protein folikulin. Sindrom BHD ditandai dengan ditemukan fibrofolikuloma, kista paru multipel, pneumotoraks spontan rekuren dan tumor ginjal dengan berbagai tipe histologi. Sindrom BHD merupakan salah satu dari tiga penyebab utama kista multipel pada paru selain *lymphangioleiomyomatosis* (LAM) dan *Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis* (PLCH).

## Epidemiologi

Sindrom BHD tidak memiliki predileksi jenis kelamin tertentu. Sindrom BHD dapat muncul pada berbagai usia namun umumnya pada dekade tiga atau empat. Data pada ras Asia menunjukkan insidens lesi di kulit dan ginjal lebih rendah dan kejadian pneumotoraks rekuren lebih tinggi dibandingkan pada ras Kaukasia.

## Patogenesis

FLCN merupakan suatu *tumor suppressor gene* yang mengode protein folikulin. Kasus sindrom BHD dengan tumor ginjal dapat ditemukan dua mutasi somatik pada FLCN atau kehilangan heterozigositas pada lengan pendek kromosom FLCN. Folikulin banyak diekspresikan di paru, kulit dan ginjal. Folikulin berperan pada regulasi pertumbuhan sel dan proliferasi melalui interaksi jalur sinyal *mechanistic target of rapamycin* (mTOR). Penurunan fungsi folikulin dapat menyebabkan disregulasi jalur sinyal mTOR and 5'AMP-activated protein kinase, gangguan proses adhesi antarsel dan ketidakseimbangan homeostasis matriks ekstraselular. Kista

terbentuk akibat defisiensi adhesi antarsel serta penekanan berulang pada saat bernapas menyebabkan ekspansi ruang alveolar yang terdistribusi di regio subpleura dan basal. Penelitian terkini menjelaskan bahwa penurunan aktivitas jalur sinyal WNT (*wingless-related integration side*) pada defisiensi FLCN melalui inhibisi faktor transkripsi TFE3 menyebabkan komunikasi antarsel yang bergantung pada WNT terganggu sehingga dapat terbentuk kista paru.

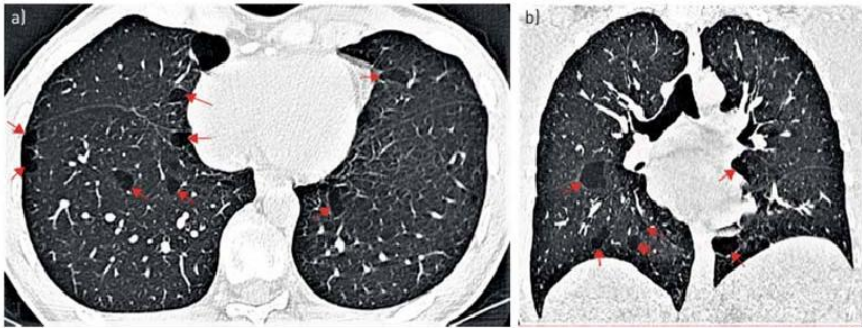
### **Gejala klinis**

Individu yang membawa mutasi gen FLCN umumnya tidak memiliki gejala klinis. Namun, individu yang mengalami sindrom BHD ditandai dengan memiliki lesi kulit, pneumotoraks rekuren akibat kista paru dan dapat pula ditemukan keterlibatan ginjal.

### **Manifestasi di paru**

Kista paru multipel bilateral dapat terjadi pada lebih dari 80% pasien sindrom BHD. Kista ini dapat mengalami ruptur dan menyebabkan pneumotoraks spontan dengan angka rekurensi yang tinggi (50 kali lipat lebih tinggi dibanding populasi normal). Faktor risiko kejadian pneumotoraks pada sindrom BHD adalah jumlah dan ukuran kista, total volume serta riwayat pneumotoraks di keluarga. Selain episode pneumotoraks, kista paru pada sindrom BHD bersifat ireguler, berdinding tipis dan dapat ditemukan pada regio diafragma. Hasil pemeriksaan spirometri umumnya normal dan hasil pemeriksaan kapasitas difusi yang sedikit menurun. Kejadian adenokarsinoma paru, hiperplasia adenomatosa atipikal atau lesi hiperplasia pneumosit dilaporkan terjadi pada pasien sindrom BHD, namun belum terdapat hubungan yang jelas antara sindrom BHD dengan kanker paru.





Gambar 1. CT toraks pasien sindrom BHD (A) kista paru dengan distribusi tersebar, berlokasi dominan di basal dan paramediastinal (B) Kista multipel di pembuluh darah, fisura dan pleura visceral

### Manifestasi kutaneus

Karakteristik lesi kutaneus tersering yang dapat ditemukan adalah fibrofolikuloma, trikodiskoma dan akrokordon. Diagnosis kriteria sindrom BHD pada kutaneus ditegakkan apabila ditemukan minimal lima lesi kulit, dengan minimal satu lesi dinyatakan terkonfirmasi secara histopatologi. Fibrofolikuloma dan trikodiskoma memiliki predileksi di wajah, terutama perinasal, regio retroaurikular, leher dan dada yang tampak sebagai papul berbentuk kubah berwarna kulit dengan diameter 2-3 mm. Jenis lesi kulit lain yang dapat ditemukan antara lain nevus komedonikus, fibroma perifolikular, nevus jaringan ikat, nodul multipelangiomas, lipoma, fibroma periungual, angiofibroma dan papula intraoral. Seluruh lesi kulit pada sindrom BHD merupakan lesi jinak. Beberapa laporan yang menyatakan bahwa sindrom BHD berhubungan dengan melanoma, namun pernyataan ini masih kontroversial.



Gambar 2. Fibrofolikuloma pada pasien sindrom Birt Hogg–Dube

### Manifestasi ginjal

Tumor ginjal merupakan manifestasi berat pada sindrom BHD dan terjadi pada 30% kasus. Tumor ginjal dapat ditemukan pada pasien BHD yang berusia sekitar 50 tahun. Tumor ginjal pada sindrom BHD bersifat multifokal dan atau bilateral pada lebih dari separuh kasus. Potensi keganasan di ginjal pada sindrom BHD bervariasi mulai dari onkositoma jinak (sekitar 5%) hingga karsinoma sel renal (sekitar 9%), karsinoma sel ginjal kromofob (chRCC) dan pola campuran chRCC-onkositoma. Pola campuran chRCC-onkositoma memiliki potensi keganasan yang rendah dan merupakan pola terbanyak (70-80%) tumor ginjal terkait FLCN. Keluhan yang dapat ditemukan pada pasien antara lain adalah nyeri punggung dan hematuri.

### Diagnosis

Sindrom BHD merupakan kasus jarang yang sering kali terlambat atau bahkan tidak dikenali pada kejadian pneumotoraks kali pertama. Sindrom BHD merupakan penyebab 5-10% kasus pneumotoraks spontan primer. Riwayat keluarga dengan pneumotoraks meningkatkan kemungkinan diagnosis BHD dengan prevalens 64-86%. Direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan skrining dengan HRCT untuk mencari gambaran penyakit paru kistik difus dan melalui pemeriksaan spirometri. Pada kasus

yang diduga kuat merupakan sindrom BHD, direkomendasikan untuk menelusuri riwayat pasien dan keluarga apakah terdapat lesi kulit, pneumotoraks, kista paru dan tumor ginjal. Lesi kulit dapat dinilai lebih lanjut dengan pemeriksaan biopsi kulit dan tumor ginjal dapat diperiksa melalui CT scan abdomen atau MRI abdomen. Evaluasi dan konseling genetik dapat dilakukan untuk menunjang diagnosis dengan menganalisis sekuens FLCN. Konfirmasi diagnosis sindrom BHD dilakukan dengan kombinasi gejala klinis dan atau identifikasi mutasi FLCN walaupun hasil negatif tidak dapat sepenuhnya mengeksklusi diagnosis sindrom BHD.

### **Kriteria diagnostik oleh MENKO**

Satu kriteria mayor atau dua kriteria minor

1. Kriteria mayor
  - a. Minimal lima fibrofolikuloma atau richodiscoma, setidaknya satu lesi dikonfirmasi secara histologis
  - b. Mutasi FLCN
2. Kriteria minor
  - a. Kista paru multipel
  - b. Kista paru terletak di basal bilateral tanpa penyebab lain yang jelas dengan atau tanpa pneumotoraks spontan primer
  - c. Kanker ginjal awitan dini (usia <50 tahun) atau kanker ginjal multifokal atau bilateral, atau kanker ginjal dengan histologi kromofob dan onkositik
  - d. Riwayat keluarga inti mengalami sindrom BHD

### **Kriteria diagnostik oleh GUPTA**

1. Sindrom dibuktikan/ *proven* BHD pulmoner
  - a. Karakteristik HRCT paru sesuai dan lesi biopsi kulit sesuai dengan fibrofolikuloma atau trikodiskoma
  - b. Karakteristik HRCT paru sesuai dan terdapat riwayat keluarga inti atau 2 generasi dengan sindrom BHD
  - c. Karakteristik HRCT paru sesuai dan konfirmasi genetik sesuai sindrom BHD
2. Sindrom diyakini/ *probable* BHD pulmoner
  - a. Karakteristik HRCT sesuai BHD dan terdapat riwayat pneumotoraks pada pasien atau keluarga



- b. Karakteristik HRCT sesuai BHD dengan riwayat pasien dan keluarga mengalami tumor ginjal, angiofibroma kulit dan angiomolipoma ginjal
- 3. Sindrom dimungkinkan/ *possible* BHD pulmoner
  - o Karakteristik HRCT sesuai BHD

### Diagnosis banding

Gambaran kista paru dan pneumotoraks juga dapat ditemukan pada *lymphangioleiomyomatosis* (LAM), emfisema dan *pulmonary Langerhans cell histiocytosis* (PLCH). Tumor ginjal dapat ditemukan ciri sindrom von Hippel-Lindau dan leiomyomatosis hereditas. Kebanyakan pneumotoraks dan karsinoma ginjal bersifat sporadis.

### Tata laksana

#### Tata laksana sindrom BHD dengan keterlibatan paru:

Tidak terdapat terapi spesifik untuk sindrom BHD dengan kista paru. Tata laksana terbatas pada pencegahan dan tata laksana pneumotoraks. Rekomendasi untuk melakukan pleurodesis setelah episode pertama pneumotoraks spontan karena berhasil menurunkan angka rekurensi hingga 30%. Edukasi pasien untuk menghindari kegiatan menyelam dan dipantau ketat saat sedang dalam penerbangan. Pemeriksaan faal paru dan HRCT toraks tidak perlu dilakukan berkala bila tidak ada gejala. Edukasi berhenti merokok serta vaksinasi pneumokokal dan influenza perlu diberikan.

#### Tata laksana pada sindrom BHD dengan keterlibatan ginjal:

Skrining pemeriksaan tumor ginjal direkomendasikan kepada seluruh pasien diduga BHD dan dilakukan berkala setiap 3-4 tahun. Pemeriksaan dapat menggunakan CT scan atau MRI. Apabila ditemukan gambaran tumor, sebaiknya dilakukan pengangkatan jika diameter sudah mencapai 3 cm. Jika tidak memungkinkan tindakan pembedahan, ablasi dengan radiofrekuensi atau krioterapi dapat dipertimbangkan.



### Tata laksana pada sindrom BHD dengan keterlibatan kulit:

Lesi kulit pada sindrom BHD tidak memerlukan terapi karena tidak berisiko menjadi keganasan, namun untuk alasan estetik dapat dipertimbangkan tindakan eksisi, *debulking* dan laser ablasi.

### **Prognosis**

Prognosis sindrom BHD dipengaruhi oleh masalah dan kelainan-kelainan organ internal yang timbul pada pasien. Mortalitas dan morbiditas pada sindrom BHD berhubungan dengan kejadian karsinoma sel ginjal, kista paru dan pneumotoraks spontan. Pasien sindrom BHD dengan riwayat merokok memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien yang tidak merokok.

### **Rujukan**

1. Daccord C, Good JM, Morren MA, Bonny O, Hohl D, Lazor R. Birt hogg dubé syndrome. *Eur Respir Rev.* 2020;29:200-42.
2. Gupta N, Sunwoo BY, Kotloff RM. Birt hogg dubé syndrome. *Clin Chest Med.* 2016;37:475–86.
3. Crane JS, Rutt V, Oakley AM. Birt hogg dube syndrome. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448061/>
4. Kobayashi K. Incidental detection of asymptomatic pneumothorax resulting in a diagnosis of birt hogg dubé syndrome. *BMJ Case Rep.* 2019;28;1-12.



# Sindrom Hipoventilasi Sentral Kongenital (SHSK)

*Congenital Central Hypoventilation Syndrome*  
Syarifah Jannatin Aliyah

## Definisi

Sindrom hipoventilasi sentral kongenital (SHSK) merupakan kelainan kongenital disfungsi sistem saraf otonom yang disebabkan oleh perkembangan abnormal sel yang berasal dari induk neural (*neurocristopathy*) dan berkaitan dengan mutasi pada gen *paired-like homeobox 2B* (PHOX2B). Individu yang mengalami SHSK ditandai dengan pernapasan dangkal disertai hipoventilasi alveolar pada saat tidur bahkan saat terjaga.

## Epidemiologi

Sindrom hipoventilasi sentral kongenital (SHSK) merupakan kasus langka. Angka kejadian kasus ini diperkirakan mencapai 1/148.000 hingga 1/200.000 kelahiran hidup dengan prevalens 1/500.000 penduduk. Laboratorium di Amerika, Perancis, Italia, Jepang, Jerman, China, Belanda dan Australia pada tahun 2014 menyebutkan bahwa terdapat total 1200 kasus SHSK yang telah terkonfirmasi memiliki mutasi gen PHOX2B. Kasus SHSK ringan sulit terdiagnosis. Sindrom ini umumnya ditemukan pada periode neonatus namun pada beberapa kasus dapat ditemukan pada saat masa kanak atau dewasa bergantung pada keparahan gejala.

## Etiologi

Berdasarkan *American Thoracic Society* diketahui bahwa gen *paired-like homeobox 2B* (PHOX2B) merupakan gen penentu SHSK yang dapat





diturunkan secara genetik autosomal dominan dari orang tua kepada anak. Hubungan genotipe PHOX2B dengan fenotipe SHSK tersebut berhubungan dengan ketergantungan terhadap bantuan ventilasi, dismorfologi wajah, asistol jantung, penyakit *Hirschprung* dan neuroblastoma.

### **Mutasi Gen PHOX2B**

Individu dengan SHSK memiliki mutasi di gen PHOX2B yang berperan penting dalam perkembangan sistem saraf otonom. Gen PHOX2B normal memiliki 20 pengulangan asam amino alanin. Sekitar 90% individu yang mengalami SHSK terjadi mutasi pada PHOX2B *polyalanine repeat expansion mutation* (PARM) dengan ekspansi pengulangan asam amino alanin sebanyak 24-33 kali pada alel yang terpengaruh. Sekitar 9-10% individu dengan SHSK dan SHSK awitan lambat memiliki tipe mutasi gen PHOX2B yang berbeda, dikenal sebagai non-PARM (NPARM), meliputi *missense*, *nonsense*, *frameshift* dan mutasi pada *stop codon*. Sekitar 1% individu SHSK dan SHSK awitan lambat mengalami delesi pada ekson ataupun seluruh gen PHOX2B. Walaupun mayoritas kasus SHSK disebabkan oleh mutasi secara *de novo*, penurunan pola genetik secara autosomal dominan juga dapat menyebabkan SHSK diantaranya adalah akibat mosaikisme somatik.

### **Korelasi Genotipe-Fenotipe**

Gejala dan keparahan SHSK bervariasi antarindividu dan berkaitan dengan mutasi gen PHOX2B yang dialami. Individu dengan mutasi pada NPARM biasanya terkena dampak yang lebih parah daripada individu dengan PARM. Individu dengan jumlah pengulangan asam amino alanin lebih banyak diketahui memiliki gejala lebih berat.

#### **1. Ketergantungan terhadap ventilator**

Ketergantungan terhadap ventilator berbanding lurus terhadap panjang ekspansi alanin pada pasien SHSK dengan mutasi pada PARM. Individu dengan mutasi PARM genotipe 20/25 jarang membutuhkan pemasangan alat bantu ventilasi, individu dengan mutasi PARM genotipe 20/26 memiliki kebutuhan terhadap alat bantu ventilasi yang bermacam-macam tergantung aktivitas. Individu dengan mutasi PARM genotipe dari 20/27 hingga 20/33 sering membutuhkan bantuan ventilasi terus menerus. Berbeda dengan mutasi pada

PARMs, kebanyakan pasien SHSK dengan mutasi pada NPARM memerlukan bantuan ventilasi terus menerus.

2. Penyakit Hirschprung dan tumor yang berasal dari induk saraf  
Prevalens SHSK yang memiliki penyakit Hirschprung terjadi pada 16-20% individu dengan mutasi pada NPARM lebih tinggi dibandingkan dengan PARM. Penyakit Hirschprung dilaporkan pada 87-100% pada mutasi NPARM dan 13-20% pada PARM genotipe 20/27. Tumor ekstrakranial dapat ditemukan di lokasi dengan jaringan saraf simpatik, seperti dada, perut, ganglia paraspinal dan kelenjar adrenal. Tumor yang sering ditemukan pada individu dengan mutasi NPARM adalah neuroblastoma. Sedangkan tumor yang ditemukan pada mutasi PARM genotipe 20/30–20/33 adalah ganglioneuroma dan ganglioneuroblastoma.

3. *Autonomic Nervous System Dysregulation (ANSd)*

ANSd pada pasien SHSK yang berkaitan dengan genotipe PHOX2B terdapat peningkatan kasus. Gejala yang dapat ditemukan mencakup kelainan irama jantung seperti asistol berkepanjangan (>3 detik) sehingga memerlukan alat pacu jantung, gangguan motilitas usus yang sering menyebabkan sembelit walau tanpa penyakit Hirschprung, gangguan pada pengaturan suhu yang ditandai dengan suhu tubuh yang rendah, ambang batas nyeri yang menurun, abnormalitas mata meliputi strabismus dan penurunan respons pupil terhadap cahaya.

4. SHSK awitan dewasa

Sejumlah pasien mengalami SHSK setelah dewasa disebut sebagai SHSK awitan lambat. Sindrom hipoventilasi sentral kongenital (SHSK) awitan lambat berhubungan dengan mutasi gen PHOX2B genotipe mutasi PARM 20/24, 20/25 dan jarang pada mutasi NPARM. Beberapa dari pasien SHSK awitan lambat tidak diketahui hingga muncul gejala pada saat kondisi tertentu seperti saat pasien mendapatkan obat penenang, anestesi dan antirokejang.



Tabel 1. Gejala dan tanda yang dapat timbul dari sistem organ lain.

Sistem organ	Gejala dan tanda
<b>Sistem respirasi</b>	Hipoventilasi nokturnal dan atau hipoventilasi sepanjang hari Kemampuan menahan napas untuk waktu yang panjang tanpa merasa sesak
<b>Sistem kardiovaskular</b>	Aritmia Variabilitas penurunan denyut jantung Sinkop akibat refleks vasovagal Hipotensi
<b>Sistem neurologis</b>	Keterlambatan tumbuh kembang Kejang Keterlambatan dalam proses belajar
<b>Sistem gastrointestinal</b>	Gejala terkait penyakit Hirschprung seperti disfagia, konstipasi dan refluks gastrointestinal
<b>Sistem optalmologis</b>	Refleks pupil menurun Anisokor, miosis dan ptosis Strabismus
<b>Instabilitas temperatur</b>	Aktivitas kelenjar keringat yang abnormal Hilangnya demam pada saat infeksi
<b>Keganasan</b>	Tumor yang berasal dari induk saraf
<b>Psikologis</b>	Penurunan tingkat ansietas

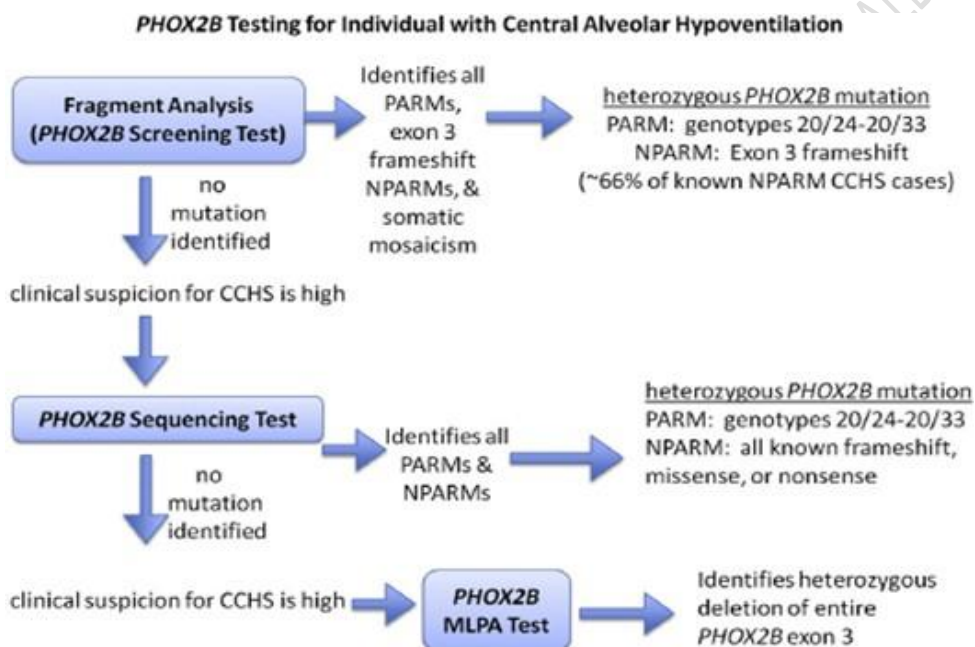
## Diagnosis

Sindrom hipoventilasi sentral kongenital merupakan kondisi hipoventilasi akibat defisiensi kendali sistem pernapasan. Pada kasus SHSK, pemeriksaan polisomnografi menunjukkan hipoventilasi (hiperkapne dan hipoksemi) yang lebih parah saat tidur dibandingkan saat terjaga. Kondisi hipoventilasi ini paling parah selama fase tidur *nonrapid eye movement* (NREM) dibandingkan selama fase *rapid eye movement* (REM).

Pada seseorang yang diduga mengalami SHSK ataupun SHSK awitan lambat, pemeriksaan mutasi genetik PHOX2B dapat dilakukan. *American Thoracic*



Society 2010 menyarankan agar pemeriksaan skrining mutasi genetik PHOX2B menjadi langkah pertama dalam penegakan diagnosis SHSK. Pemeriksaan ini mendiagnosis semua mutasi PHOX2B *polyalanine repeat expansion mutation* (PARM), mosaikisme somatik, mutase kontraksi berulang polialanin dan *frameshift* ekson NPARM. Apabila hasil skrining mutasi genetik PHOX2B normal namun presentasi klinis sangat dicurigai sebagai SHSK, maka pemeriksaan sekuens PHOX2B dapat dilakukan.



Gambar 2. Pemeriksaan terhadap pasien terduga SHSK

## Tata laksana

### 1. Hipoventilasi

Keparahan gangguan pernapasan saat tidur pada pasien SHSK beragam mulai dari hipoventilasi saat fase tidur NREM hingga hipoventilasi berat walaupun saat terjaga. Hal ini berhubungan dengan genotipe-fenotipe masing-masing pasien. Kebutuhan ventilasi tetap harus ditentukan dari pemeriksaan fisiologis.

Sebagian besar pusat penyedia perawatan di rumah jangka panjang untuk pasien SHSK menggunakan ventilasi tekanan positif melalui trakeostomi. Durasi penggunaan bergantung pada tingkat keparahan hipoventilasi alveolar, beberapa pasien SHSK hanya memerlukan dukungan ventilasi di malam hari, namun ada pula pasien yang memerlukannya sepanjang waktu. Ventilasi mekanis dengan balon yang tidak dikembangkan diatur dalam moda *spontaneous intermittent mandatory ventilation* (SIMV). Pasien SHSK mengalami hiperventilasi ringan selama tidur untuk mencapai target pCO<sub>2</sub> 30-35 mmHg. Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan manfaat penggunaan alat ventilasi tekanan negatif (NPV) pada pasien SHSK yang memerlukan penyesuaian dari waktu ke waktu.

## 2. Penyakit Hirschprung

Penyakit Hirschprung merupakan penyakit gastrointestinal langka ditandai dengan aganglionosis pada usus distal. Kondisi ini sering ditemui pada individu dengan SHSK. Gejala penyakit Hirschprung muncul segera setelah lahir dan dapat termasuk sembelit, perut distensi dan muntah. Kondisi ini juga dapat menyebabkan anoreksia, gagal tumbuh dan konstipasi berat. Tata laksana penyakit Hirschprung antara lain adalah operasi untuk menghilangkan segmen nonfungsional usus aganglionik dan membebaskan obstruksi. Umumnya, tindakan kolostomi dilakukan terlebih dahulu. Operasi selanjutnya adalah menghilangkan usus besar dan rektum aganglionik dan menyambungkan kembali usus normal ke anus.

## 3. Neuroblastoma

*American Thoracic Society* menyarankan bahwa pada kasus SHSK dengan mutasi NPARM maupun mutasi genotipe PHOX2B 20/28 hingga 20/33 dilakukan pemeriksaan awal penyaringan kasus tumor yang berasal dari *induk neural* seperti ganglioneuroma, ganglioneuroblastoma dan neuroblastoma. Neuroblastoma dapat ditatalaksana melalui pembedahan, diikuti dengan kemoterapi dalam beberapa kasus. Tata laksana tumor lain yang berasal dari *neural crest* bergantung pada jenis dan lokasi tumor.



4. Fungsi neurokognitif

Performa prestasi sekolah yang tidak optimal diamati pada pasien SHSK. Tidak diketahui pasti apakah kondisi ini disebabkan oleh hipoksemi atau merupakan akibat langsung pada sistem persyarafan terkait dengan SHSK. Uji komprehensif neurokognitif sebaiknya dilakukan setiap tahun untuk menilai kemajuan terhadap tata laksana yang diberikan. Intervensi di bidang pendidikan, manajemen ventilasi dan kardiovaskular yang cermat sangat penting untuk pasien.

5. Fungsi jantung

Gangguan irama jantung dapat terjadi pada pasien SHSK. Pemantauan EKG Holter selama 72 jam sebaiknya dilakukan setiap tahun untuk mengidentifikasi gangguan irama jantung dan menentukan apakah diperlukan implantasi pacu jantung (contoh pada kondisi asistol >3 detik).

6. Hipertensi pulmonar

Anak yang mengalami SHSK berisiko mengalami hipertensi pulmonar dan kor pulmonal akibat hipoksemi berulang yang disebabkan tata laksana ventilasi yang tidak adekuat. Pemeriksaan EKG, hematokrit, dan hitung retikulosit dianjurkan dilakukan setiap tahun untuk menilai kondisi kor pulmonal dan polisitemia.

### Prognosis

Secara umum, prognosis pasien dengan SHSK akan baik jika diagnosis dilakukan cepat dan tepat. Namun demikian, tingkat keparahan defisit neurologis yang bervariasi, pertumbuhan yang terlambat, kor pulmonal dan kejang sering terjadi pada pasien yang berusia lebih tua. Prognosis jangka panjang bervariasi, tetapi umumnya penggunaan ventilator tetap diperlukan karena penyakit ini tidak membaik seiring bertambahnya usia.

### Rujukan

1. Rand CM, Carroll MS, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome. A neurocristopathy with disordered respiratory control and autonomic regulation. Clin Chest Med. 2014;35:535-45.



2. Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:1139-44.
3. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini IL. An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:626-44.
4. Charnay JA. Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognition already reduced in preschool aged children. Chest. 2016;149:809-15.



# Sindrom Goodpasture/ Reno-Pulmoner

*Goodpasture/ Pulmonary-renal Syndrome*

Syarifah Jannatin Aliyah

## Definisi

Sindrom Goodpasture (SG) atau dikenal dengan nama Sindrom Reno-Pulmoner merupakan penyakit autoimun langka yang ditandai dengan ditemukannya autoantibodi terhadap domain nonkolagen pada kolagen tipe IV rantai  $\alpha 3$  di membran basalis glomerulus dan alveolus. Hal ini menyebabkan terjadinya glomerulonefritis yang bersifat progresif dan pada mayoritas kasus juga dapat ditemukan perdarahan paru atau *diffuse alveolar hemorrhage* (DAH). Kondisi ini pertama kali dikenal pada tahun 1919

## Epidemiologi

Insidens SG diperkirakan adalah 1 kasus per juta per tahun. Sindrom ini merupakan penyebab gagal ginjal akut pada sekitar 20% kasus glomerulonefritis. Mayoritas sindrom ini terjadi pada orang berkulit putih pada usia 20-30 atau 60-70 tahun. SG secara epidemiologi dikaitkan dengan beberapa penyakit autoimun yakni vaskulitis yang dimediasi oleh kompleks imun sekitar 70%.

## Etiologi

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa PRS merupakan suatu sindrom yang berkaitan dengan penyakit autoimun, berikut ini adalah beberapa etiologi penyebab PRS yang diketahui :

1. Granulomatosis disertai poliangitis / sindrom Wegener.
2. *Systemic Lupus Erythemathous* (SLE)
3. Skleroderma
4. Henoch-schonlein purpura





5. Penyakit Behcet
6. PRS terkait penggunaan obat : hidralazin dan propiltiourasil (PTU).

### Patogenesis

Sindrom Goodpasture (SG) ditandai dengan ditemukannya autoantibodi yang menyerang subunit monomer 28-kd yang berada di ranah nonkolagen pada kolagen tipe IV rantai  $\alpha 3$  membran basalis glomerulus dan alveolus. Autoantibodi akan terikat pada epitop membran basalis, mengaktifasi kaskade sistem komplemen dan menyebabkan perlukaan jaringan. Reaksi yang ditimbulkan merupakan reaksi klasik antibodi-antigen tipe II berdasarkan klasifikasi Gell dan Coombs. Sindrom Goodpasture berhubungan kuat terhadap polimorfisme genetik *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II. Kerentanan dan prognosis buruk berkorelasi dengan alel DRB1 *human leukocyte antigen* (HLA). Hingga kini penyebab SG belum diketahui pasti. Faktor predisposisi SG antara lain adalah infeksi saluran napas, pajanan hidrokarbon, debu metalik, asap rokok dan terapi yang menyebabkan deplesi limfosit (seperti alemtuzumab).

### Diagnosis

Gejala konstitusional yang dirasakan oleh pasien SG antara lain malaise, demam, nyeri persendian dan gangguan pada paru serta ginjal. Sekitar 60-80% pasien memiliki gejala pada paru dan ginjal, 20-40% mengalami gangguan terbatas pada ginjal, sedangkan kurang dari 10% mengalami gangguan pada paru saja. Gejala di paru yang umum ditemukan adalah hemoptisis, batuk kering dan sesak napas. Gejala yang dialami pada gangguan ginjal dapat berupa sensasi panas saat berkemih, hematuri, urin berbusa, edema ekstremitas, tekanan darah tinggi dan nyeri punggung. Pemeriksaan fisis dapat ditemukan ronki kering di basal paru, sianosis, hepatosplenomegali, hipertensi dan edema. Urinalisis menunjukkan glomerulonefritis akut yang ditandai dengan proteinuria dan hematuria mikroskopik/makroskopik. Perdarahan paru dapat terjadi dan menimbulkan anemia.



## Laboratorium

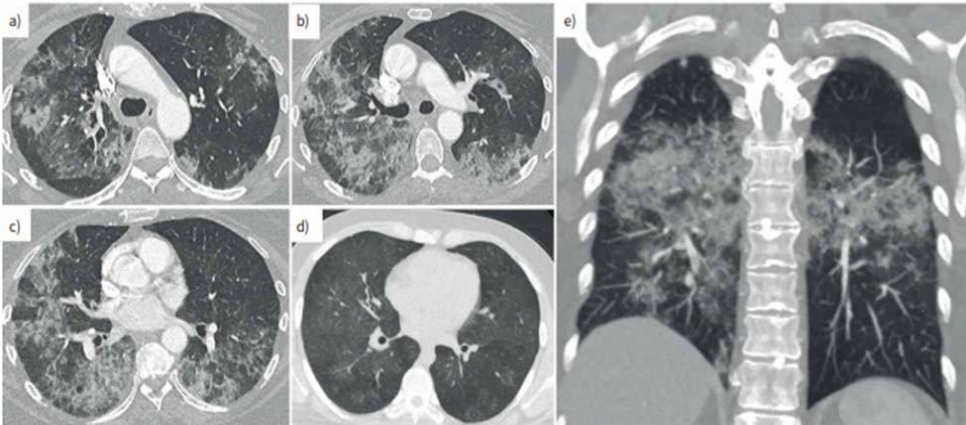
Diagnosis dan evaluasi terapi SG dapat dilakukan dengan pemeriksaan serologi antibodi anti-GBM (sensitivitas >95% dan spesifisitas >97%). Pewarnaan imunofluoresens jaringan menunjukkan temuan patognomonik SG yaitu deposisi linear imunoglobulin-G dan komplemen (C3) di sepanjang membran basalis glomerulus, umumnya didominasi oleh subkelas Ig-G1. Pemeriksaan hemoglobin, trombosit dan faktor koagulasi diperlukan pada kasus perdarahan intraalveolar. Pemeriksaan ureum dan kreatinin untuk mengetahui kerusakan ginjal. Sedangkan pemeriksaan analisa urin dapat ditemukan sel darah merah dismorfik dan proteinuria.

## Pemeriksaan radiologi

Pemeriksaan foto toraks dapat menunjukkan gambaran konsolidasi di kedua lapang paru dengan atau tanpa *air bronchogram* yang dapat membaik dalam 2-3 hari diikuti dengan fibrosis. Pada pemeriksaan CT scan toraks dapat ditemui gambaran *ground glass opacity* dan penebalan septa interlobular. Untuk menemukan sumber perdarahan aktif dapat dilakukan pemeriksaan CT angiografi.



Gambar 1. Alveolitis hemoragik



Gambar 2. Gambaran GGO dan konsolidasi PRS yang tampak pada CT scan toraks

### Bronkoskopi

Bronkoskopi merupakan pemeriksaan yang baik untuk mendiagnosis DAH dan menyingkirkan kemungkinan diagnosis penyakit akibat infeksi, cairan bilasa bronkoalveolar (BAL) akan menunjukkan sekret disertai darah dan dalam sampel sitologi yang diperiksa akan menunjukkan makrofag yang mengandung hemosiderin. Transbronkial biopsi (TBB) dapat dipertimbangkan untuk pemeriksaan histologi yang akan menunjukkan fibrin intraalveolar dengan makrofag alveolar yang mengandung hemosiderin.

### Pemeriksaan Biopsi

Biopsi ginjal merupakan diagnosis definitif SG. Biopsi ginjal perkutan merupakan metode diagnostik minimal invasif yang paling disarankan. Gambaran patologi awal yang ditemukan pada pemeriksaan mikroskopik ginjal adalah tanda glomerulonefritis proliferatif fokal yang dapat berprogresi menjadi nekrosis, fibrosis dan atrofi jaringan. Pemeriksaan biopsi paru dapat dilakukan jika biopsi ginjal tidak dapat dilakukan. Biopsi paru dapat diperoleh melalui bronkoskopi. Jaringan yang berasal dari biopsi paru menunjukkan perdarahan luas dengan akumulasi makrofag

hemosiderin-laden di jaringan sekitar alveolus, peradangan neutrofi, membran hialin dan kerusakan luas pada alveolar.

### Diagnosis Banding

Seluruh sindrom yang menyebabkan gangguan pada paru dan ginjal merupakan diagnosis banding SG, yaitu granulomatosis dengan poliangiitis (Wegener granulomatosis), *systemic lupus erythematosus* (SLE) dan poliangiitis. Beberapa pasien SG juga mengalami hasil pemeriksaan *antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA) yang positif sehingga sulit dibedakan dengan granulomatosis dengan poliangiitis.

### Tata laksana

Tujuan utama terapi SG adalah menghilangkan antibodi anti-GBM yang bersirkulasi dan menekan pembentukan autoantibodi. Terapi plasmaferesis dan agen imunosupresif (steroid dosis tinggi dan siklofosamid) dapat digunakan sebagai terapi standar. Pasien dengan SG seringkali datang dalam kondisi mengancam jiwa dan membutuhkan intubasi dan hemodialisis segera. Saat ini belum terdapat terapi spesifik yang memberikan hasil yang memuaskan karena kelangkaan kasus dan diagnosis yang seringkali terlambat ditegakkan. Diagnosis dini merupakan salah satu kunci yang penting agar pasien mendapatkan terapi tepat dan cepat.

**Tabel 1. Tata Laksana SG**

Golongan obat	Jenis obat
Glukokortikoid	Prednisolon 1 mg/kgBB/hari ; maksimal 60 mg ; diturunkan bertahap 45, 30, 25, 20 mg; diikuti oleh penurunan lebih lambat (2.5 mg/2 minggu).
Agen imunosupresan	Siklofosamid oral 2-3 mg/kgBB disesuaikan dengan hitung jenis leukosit. Dosis yang digunakan lebih rendah pada pasien berusia lanjut (1.5-2 mg). Agen imunosupresan dapat diberikan selama 3 bulan atau durasi yang lebih pendek pada pasien berusia lanjut jika respons terhadap terapi baik.



**Plasma exchange /  
plasmapheresis**

Dapat dilakukan sebanyak 60 mL/kgBB, maksimal 4 liter setiap harinya, selama 14 hari atau hingga kadar anti-GBM kembali normal. Apabila terdapat risiko perdarahan dapat ditambahkan albumin 5% dan transfusi *fresh frozen plasma* (FFP) semisal pada pasien yang baru saja melalui tindakan prosedur atau kondisi perdarahan di paru.

**Profilaksis**

Pemberian kotrimoksazol, antijamur, *proton pump inhibitor* (PPI) atau H-2 antagonis kalsium/vitamin D dapat diberikan.

**Prognosis**

Prognosis PRS tergantung pada kecepatan dan ketepatan memulai tata laksana, sekitar 75% pasien dengan PRS akan meninggal akibat sepsis dan kematian dalam 5 tahun akibat PRS yang sudah mendapatkan terapi kombinasi kurang lebih 12%.

**Rujukan**

1. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun*. 2014; 1-5.
2. Henderson SR, Salama AD. Diagnostic and management challenges in Goodpasture's (anti-glomerular basement membrane) disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33: 196–202.
3. Greco A. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev*. 2015; 246–53.
4. DeVrieze BW, Hurley JA. Goodpasture syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Dapat dilihat di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459291>
5. Boyle N, O'Callaghan M, Ataya A, Gupta N, Keane MP, Murphy DJ, McCarthy C. Pulmonary renal syndrome: a clinical review. *Breathe*. 2022;4:1-18.
6. McCabe C, Jones Q, Nikolopoulou A, Wathen C, Luqmani R. Pulmonary-renal syndromes: An update for respiratory physicians. *Respir med*. 2011;105:1413-21.
7. Cruz B, Ramanoelina J, Mahr A. Prognosis and outcome of 26 patients with systemic necrotizing vasculitis admitted to the intensive care unit. *Rheumatology*. 2003; 42:1183-8.
8. Lock B, Eggert M, Cooper Jr JA. Infiltrative lung disease due to noncytotoxic agents. *Clin Chest Med*. 2004; 25:47-52.



# Sindrom Vena Kava Superior (SVKS)

*Superior Cava Vein Syndrome (SCVS)*

Prazna Shafira Putri

## Definisi

Sindrom Vena Kava Superior (SVKS) merupakan sekumpulan gejala dan tanda klinis disebabkan oleh obstruksi aliran darah di vena kava superior. SVKS dapat merupakan kegawatdaruratan medis yang memerlukan evaluasi diagnostik segera dan penanganan secara tepat.

## Epidemiologi

Insidens tumor hemitoraks kanan yang menyebabkan SVKS sekitar 5-10%. Sekitar 60-90% kasus SVKS disebabkan oleh keganasan, yaitu kanker paru dan limfoma. Penyebab keganasan SVKS meliputi kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) 50%, kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) 22%, limfoma 12%, kanker metastasis 9%, *germ cell tumor* 3% dan timoma 2%. Penyebab bukan keganasan SVKS sekitar 20-40% misalnya trombosis intravaskuler, fibrosis mediastinum dan penyakit jamur granulomatosa (histoplasmosis). SVKS terjadi pada sekitar 15.000 orang di Amerika Serikat tiap tahunnya. Sedangkan data di Indonesia mengenai SVKS masih sangat terbatas, baik itu mengenai jumlah kasus per tahun ataupun penyebab terjadinya SVKS.

## Etiologi

Obstruksi vena kava superior dapat disebabkan oleh proses dari luar yang menekan vena (kompresi ekstralumen), proses di dalam vena (trombosis intralumen) atau kedua proses tersebut terjadi bersamaan. Kompresi eksternal akibat massa di mediastinum media ataupun anterior dapat disebabkan oleh proses keganasan maupun bukan keganasan. Penyebab kompresi eksternal keganasan antara lain kanker paru, limfoma, metastasis



kanker, timoma, teratoma dan leiomyosarkoma. Keganasan penyebab SVKS meliputi KPKBSK sekitar 50% pasien, KPKSK sekitar 25% pasien dan limfoma serta lesi metastasis sekitar 10% pasien. Penyebab bukan keganasan sekitar 10% antara lain fibrosis mediastinum (infeksi tuberkulosis, histoplasmosis, sifilis, aktinomikosis, blastomikosis, nokardosis dan aspergilosis), penyakit pembuluh darah (aneurisma aorta, vaskulitis, fistula arteriovenosa) dan tumor jinak (teratoma, timoma dan kistik higroma).

Obstruksi vena kava superior akibat trombosis intralumen dapat disebabkan oleh pemakaian kateter vena sentral jangka panjang, alat pacu jantung buatan, alat intravaskuler pasien hemodialisis, hiperkoagulopati dan stasis vena akibat massa atrium kanan. Beberapa tahun terakhir menunjukkan bahwa kasus SVKS karena trombosis semakin banyak terjadi yang menggambarkan peningkatan penggunaan perangkat intravaskular.

### **Patogenesis dan Patofisiologi**

Drainase daerah kepala dan leher mempunyai 8 sistem kolateral vena, di antaranya vena paravertebral, azigos-hemiazigos, mammae interna, torakal lateral, jugularis anterior, tiroidal, timik dan perikardiofrenik. Kompresi dari luar terhadap vena kava superior dapat terjadi karena vena ini mempunyai dinding tipis dan tekanan intravaskuler yang rendah. Vena kava superior dikelilingi oleh bagian atau struktur kaku sehingga relatif mudah terjadi kompresi. Tekanan intravaskuler yang rendah memudahkan pembentukan trombus. Obstruksi dan aliran yang lambat menyebabkan tekanan vena meningkat dan inilah yang menyebabkan timbulnya edema interstisial dan aliran darah kolateral membalik (*retrograde collateral flow*). Obstruksi pada vena kava superior atau vena yang berhubungan dengan aliran darah dari kepala dan leher menyebabkan terjadinya SVKS.

### **Tanda dan Gejala**

Manifestasi klinis SVKS bersifat sangat individual, dapat bervariasi dan tidak hanya bergantung pada derajat obstruksi vaskular, namun juga kecepatan timbulnya. Sepertiga dari seluruh pasien SVKS mengalami tanda dan gejala klinis obstruksi vena kava superior dalam waktu 2 minggu, namun terkadang bisa memakan waktu lebih lama. Gejala SVKS yang paling umum adalah edema wajah, sesak napas, batuk, ortopnea dan pelebaran vena



kepala, leher serta dada. Keluhan lain yaitu suara serak, sakit menelan dan sinkop. Sedangkan tanda yang paling sering ditemukan adalah pembengkakan vena-vena di leher, lengan dan dada serta edema akibat penumpukan cairan di wajah dan lengan.

**Tabel 1. Klasifikasi derajat keparahan SVKS.**

<b>Derajat</b>	<b>Kategori</b>	<b>Insidens</b>	<b>Definisi</b>
<b>0</b>	Tanpa gejala	10%	Diagnosis SVKS berdasarkan gambaran radiografi tanpa gejala dan tanda klinis
<b>1</b>	Ringan	25%	Edema kepala dan leher (distensi vena), sianosis dan pletora
<b>2</b>	Sedang	50%	Edema kepala dan leher disertai gangguan fungsi seperti disfagia ringan, batuk, gangguan ringan pergerakan kepala, rahang atau kelopak mata dan gangguan penglihatan akibat edema
<b>3</b>	Berat	10%	Edema serebri ringan atau sedang (nyeri kepala, pusing), edema laring ringan atau sedang dan berkurangnya curah jantung (pingsan saat bangun dari berbaring)
<b>4</b>	Mengancam jiwa	5%	Edema serebri berat atau gangguan kesadaran, edema laring berat (stridor) atau gangguan hemodinamik yang bermakna (pingsan tanpa pencetus, hipotensi, influensi renal)
<b>5</b>	Fatal	1%	Kematian





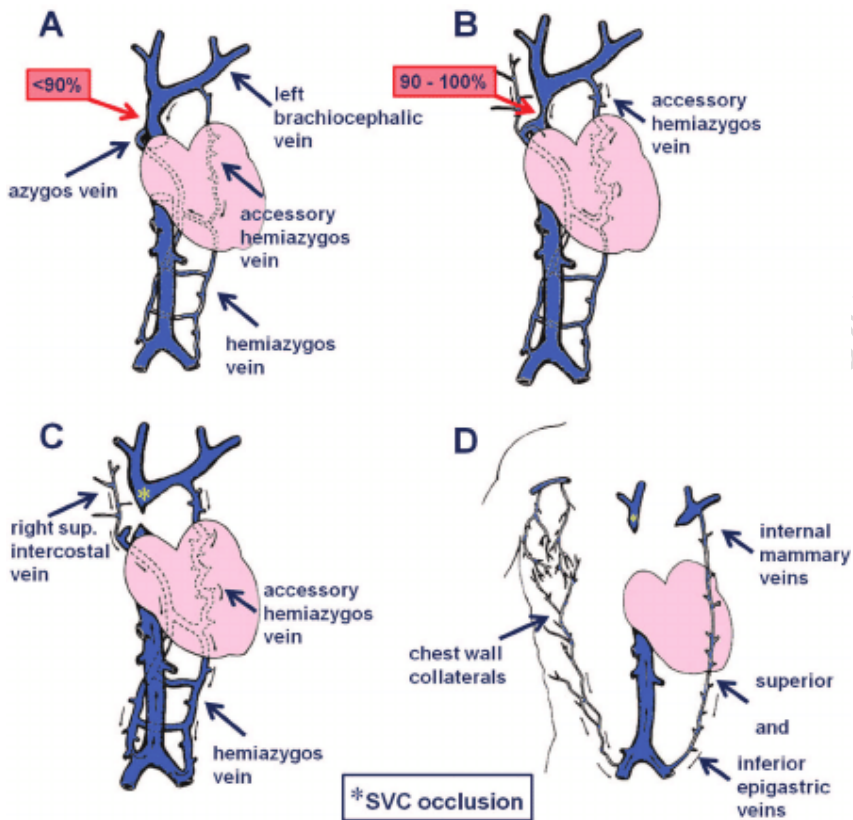
Mengacu pada tabel 1 di atas, klasifikasi derajat keparahan SVKS menurut Yu dkk dari *Yale University* dapat menjadi pedoman perlunya penatalaksanaan segera. Derajat keparahan SVKS dibagi menjadi 5 derajat yaitu tanpa gejala (derajat 0), ringan (derajat 1), sedang (derajat 2), derajat berat (derajat 3), mengancam jiwa (derajat 4), dan fatal (derajat 5). Pasien SVKS dengan derajat 3 atau 4 memerlukan penatalaksanaan segera.

### Diagnostik

Diagnosis SVKS didasarkan pada klinis dan gambaran radiologis. Pemeriksaan penunjang bertujuan untuk menegakkan tingkat keparahan (*severity grading*) dan mencari penyebab penyakit. Pemeriksaan foto toraks tidak spesifik untuk SVKS tetapi dapat membantu untuk mengidentifikasi penyakit yang mendasari. Ultrasonografi (USG) dapat digunakan untuk menilai trombus di dalam vena subklavia, aksila dan brakiosefalia pada pasien edema ekstremitas pasca pemasangan alat intravaskuler. Pemeriksaan CT scan toraks memberi informasi lebih detail mengenai lokasi dan luas obstruksi vena, jalur drainase vena kolateral, ukuran massa dan hubungannya dengan struktur mediastinum lainnya. Selain itu CT scan toraks dapat membedakan obstruksi akibat kompresi ekstraluminal misalnya oleh massa tumor atau trombosis intraluminal. Pemeriksaan MRI merupakan alternatif pada pasien yang alergi terhadap zat kontras, kesulitan akses vena untuk injeksi zat kontras dan pasien gagal ginjal. Pemeriksaan MRI dapat mendiagnosis obstruksi vena toraks dengan sensitivitas 94% sampai 100%.

Venografi merupakan pemeriksaan baku emas untuk mengidentifikasi lokasi obstruksi vena kava superior dan luas trombus. Stanford dan Doty membedakan empat tipe obstruksi SVKS berdasarkan pemeriksaan venografi yaitu Stanford tipe I (parsial) obstruksi pembuluh darah <90%, Stanford tipe II (*nearly complete or complete*) obstruksi pembuluh darah 90-100%, Stanford tipe III obstruksi komplik dan aliran balik vena azigos, Stanford tipe IV obstruksi komplik vena kava superior, vena brakiosefalia dan vena azigos dengan aliran balik vena kolateral melalui vena kava inferior (vena mamaria interna, vena epigastrik superior dan inferior).





Gambar 1. Letak oklusi berdasarkan klasifikasi Stanford.

Penyebab keganasan pada SVKS harus dipastikan jenis histopatologi kanker karena berkaitan dengan pilihan tata laksana. Pemeriksaan noninvasif atau invasif minimal seperti sitologi sputum, sitologi cairan pleura, biopsi jarum halus kelenjar getah bening, biopsi transtorakal dan prosedur invasif seperti bronkoskopi, mediastinoskopi serta torakoskopi penting dilakukan untuk menegaskan diagnosis histopatologi dan *staging* keganasan.

### Tata laksana

Tata laksana pada SVKS akibat keganasan dilakukan berdasarkan pada tipe histologi, stadium, terapi yang sudah dilakukan sebelumnya dan prognosis pasien. Tujuan penatalaksanaan SVKS terkait penyebab keganasan adalah mengurangi gejala dan mengobati penyakit yang mendasari. Penatalaksanaan penderita SVKS ini bersifat individual mempertimbangkan

beratnya gejala berdasarkan klasifikasi Yu dan berdasarkan etiologi. Klasifikasi Stanford dan Doty dapat menentukan terapi yang akan dilakukan. Untuk tipe 1 dapat dilakukan terapi radiasi dan kemoterapi, sedangkan untuk tipe 2, tipe 3 dan tipe 4 perlu dilakukan tindakan bedah. SVKS seringkali memerlukan radioterapi sebagai tata laksana awal kecuali terdapat beberapa pertimbangan kondisi antara lain terdapat efusi pleura dan infeksi paru (pneumonia). Penatalaksanaan SVKS noninvasif lainnya meliputi kortikosteroid, diuretik dan antikoagulan. Tata laksana berupa intervensi dilakukan pada SVKS derajat berat, mengancam jiwa dan fatal yang membutuhkan pemasangan stent, trombolisis dan pembedahan segera.

### **Prognosis**

Meskipun prognosis sebagian besar keganasan yang menyebabkan SVKS buruk, sebagian besar kondisi yang mendasarinya mungkin memberikan respons yang baik terhadap radiasi, kemoterapi dan kombinasi kemoterapi serta terapi radiasi.

### **Rujukan**

1. Sutanto YS, Hudoyo A. Sindroma Vena Kava Superior. Dalam : Rasmin M, Jusuf A, Yunus F, Amin M, Aditama TJ, Syafiuddin T, et al. Buku Ajar Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi. Jakarta: UI Publishing; 2018. 346-58.
2. Wilson L, Detterbeck F, Yahalom J. Superior vena cava syndrome with malignant causes. New England Journal of Medicine. 2007; 356: 1862–9.
3. Yu JB, Wilson LD, Detterbeck FC. Superior vena cava syndrome: a proposed classification system and algorithm for management. J Thorac Oncol. 2008; 3:811-4.
4. Lepper PM, Ott SR, Hoppe H, Schumann C, Stammberger U, Bugalho A, et al. Superior vena cava syndrome in thoracic malignancies. Respir Care. 2011; 56:653-66.



# Sindrom Bronkiolitis Obliterans (SBO)

*Bronchiolitis Obliterans Syndrome*

Anggrainy Treeseptiani Obiraga

## Definisi

Bronkiolitis obliterans atau dikenal dengan nama lain bronkiolitis restriktif merupakan penyakit paru obstruktif pada saluran napas kecil yang langka dan memiliki ciri khas yaitu fibrosis pada bronkiolus terminal dan distal serta menyebabkan penurunan fungsi paru secara progresif. Jika kelainan ini terjadi setelah transplantasi paru atau transplantasi sel induk hematopoietik / *hematopoietic stem cell transplantation* (HSCT) maka dapat disebut sebagai sindrom bronkiolitis obliterans (SBO).

## Epidemiologi

Epidemiologi SBO hingga saat ini belum dapat diketahui secara pasti, hal ini dikarenakan kelainan ini langka dan pencatatan di setiap fasilitas kesehatan yang belum optimal. Namun menurut beberapa studi, SBO paling banyak diderita oleh pasien-pasien dengan riwayat transplantasi paru. Mayoritas pasien pasca transplantasi paru yaitu sebesar kurang lebih 50% akan menderita SBO dalam kurun waktu 5 tahun pasca transplantasi, hal ini juga terjadi pada 5-14% pasien pasca HSCT. Besarnya angka kejadian SBO dapat dikontrol dengan diagnosis yang cepat dan tepat.

## Etiologi

Meskipun SBO paling banyak diderita oleh pasien pasca transplantasi, namun beberapa etiologi yang diketahui menjadi pencetus SBO antara lain :

1. Inhalasi zat toksik, seperti gas sulfur dan nitrogen oksida
2. Penyakit autoimun, seperti reumatoid arthritis dan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)



3. Infeksi virus, seperti adenovirus, *Respiratory Syncytial Virus* (RSV), *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan virus herpes
4. Infeksi jamur
5. Keganasan

Beberapa faktor risiko yang paling sering menyebabkan SBO pada pasien-pasien pasca transplantasi dirangkum pada tabel dibawah ini :

Tabel 1. Faktor risiko SBO pada pasien pasca transplantasi.

Faktor risiko	Potensial
Rejeksi akut	Kolonisasi <i>aspergillus</i>
Pneumonitis akibat infeksi CMV	Aspirasi
Bronkitis / bronkiolitis limfositik	Infeksi CMV (tanpa pneumonitis)
Disfungsi cangkok primer	Virus Epstein-Barr
	Refluks gastroesofageal (GERD)
	Usia donor terlalu tua
	Pneumonia bakteri atau jamur
	Infeksi berulang

### Patogenesis dan patofisiologi

Kelainan dimulai dengan proses peradangan pada subepitel saluran napas sebagai respons terhadap cedera akibat inhalasi zat toksik atau respons imun yang menyebabkan fibroproliferasi dan regenerasi epitel saluran napas kecil yang abnormal. Selain itu terjadi hipertrofi otot polos bronkiolus, infiltrat peribronkiolar, akumulasi mukus di lumen bronkiolar serta pembentukan jaringan parut. Proses ini menyebabkan penyempitan konsentris pada lumen bronkiolus akibat fibrosis inflamasi. Pada transplantasi paru terjadi insufisiensi mikrovaskular dan respons alloimun terhadap paru yang ditransplantasikan dapat menyebabkan cedera saluran napas dan berkembangnya gejala SBO.

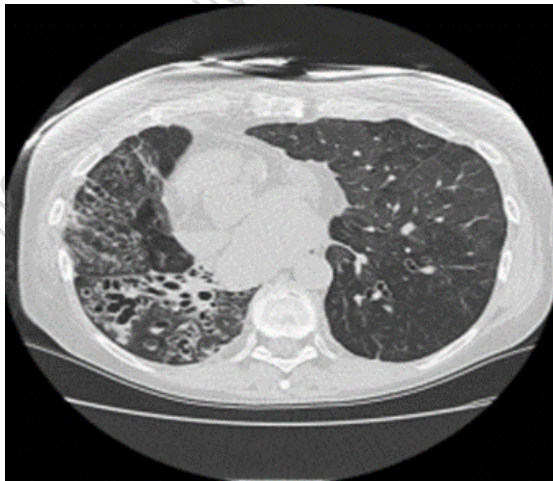


## Tanda dan gejala

Gejala klinis SBO pada umumnya hampir serupa dengan penyakit paru obstruktif lainnya yaitu batuk dan sesak napas yang bersifat persisten dan progresif. Gejala ini bersifat kronik dan akan berkembang selama beberapa minggu hingga beberapa bulan serta tidak bersifat episodik seperti asma. Riwayat pajanan atau penyakit juga perlu diselidiki antara lain pajanan asap atau gas beracun, infeksi virus, gejala kekakuan sendi seperti pada kasus artritis reumatoid dan riwayat transplantasi sebelumnya.

## Diagnosis

- Anamnesis yang meliputi gejala klinis, awitan dan faktor risiko.
- Hal yang dapat ditemukan pada pemeriksaan fisis yaitu dijumpai fase ekspirasi memanjang dengan atau tanpa mengi. Beberapa kasus lain dijumpai suara napas menurun pada bagian paru yang sakit dan suara napas tambahan berupa ronki.
- *High Resolution Computed Tomography* (HRCT) toraks : penebalan dinding bronkus ditemukan pada sebagian besar pasien dengan SBO, selain itu dapat ditemukan gambaran bronkiektasis dan opasitas sentrilobular.



Gambar 1. HRCT toraks pada pasien dengan SOB.

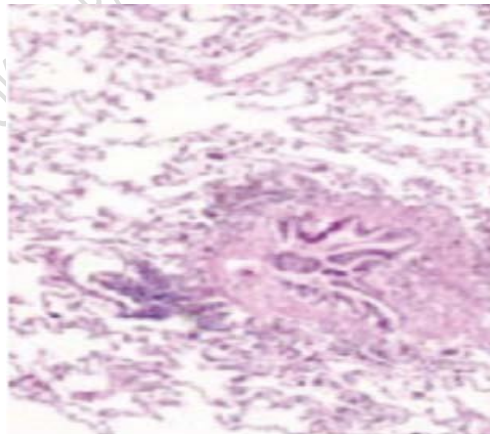
- Spirometri dan *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide* (DLCO) : penurunan kapasitas vital paksa (KVP), penurunan rasio volume ekspirasi paksa (VEP<sub>1</sub>) / KVP. Pada pemeriksaan DLCO didapatkan penurunan kapasitas difusi.

Tabel 2. Klasifikasi derajat SBO

Derajat SOB	Klasifikasi
0	VEP <sub>1</sub> > 90% dan aliran ekspirasi paksa <sub>25-75%</sub> > 75%
0-p (potensial)	VEP <sub>1</sub> 81-90% dan / atau aliran ekspirasi paksa <sub>25-75%</sub> ≤ 75%
1	VEP <sub>1</sub> 66-80%
2	VEP <sub>1</sub> 51-65%
3	VEP <sub>1</sub> ≤ 50%

Keterangan : aliran ekspirasi paksa<sub>25-75%</sub> adalah aliran ekspirasi paksa pada 25-75% KVP

- Pemeriksaan bronkoskopi dan *transbronchial biopsy* (TBB) dilakukan pada pasien dengan SBO untuk menilai kondisi saluran napas dan untuk mendapatkan sampel jaringan untuk pemeriksaan histopatologi. Pada pemeriksaan histopatologi akan ditemukan gambaran inflamasi yang disertai dengan fibrosis.



Gambar 2. Histopatologi SBO pada pemeriksaan hematoksilin dan eosin.

## Tata laksana

- Steroid : pemberian steroid dapat secara sistemik yaitu prednison 30mg/hari atau dapat diberikan inhalasi yaitu dengan pemberian budesonid. Namun beberapa kepustakaan melaporkan bahwa penggunaan steroid tidak memberikan perbaikan yang bermakna terhadap SOB serta dapat timbul efek samping seperti osteoporosis, katarak dan dispepsia.
- Imunosupresan : contoh obat imunosupresan yang dapat diberikan antara lain azatioprin, siklosporin dan takrolimus.
- Azitromisin 250 mg/hari selama 5 hari pertama dilanjutkan 250 mg sebanyak 3 kali dalam seminggu selama minimal 3 bulan.

## Prognosis

Prognosis SBO umumnya tergantung penyakit yang mendasari, beberapa pasien dilaporkan mengalami perbaikan total dengan tata laksana yang adekuat namun pada beberapa pasien terutama yang memiliki penyakit paru obstruktif umumnya menunjukkan perjalanan penyakit yang lebih progresif. Penilaian fungsi paru berkala perlu dilakukan untuk mencegah pasien jatuh dalam kondisi yang lebih buruk.

## Rujukan

1. Chambers DC. Bronchiolitis obliterans syndrome 'endotypes' in haematopoietic stem cell transplantation. *Respirology*. 2019;24:408-9.
2. Hayes D. A review of bronchiolitis obliterans syndrome and therapeutic strategies. *J cardiothor surg*. 2011;1:1-9.
3. Meyer KC, Ganesh R, Geert M. Verleden PA, Corris PA, Kevin CW, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. 2014: 1479-503.
4. Pham J, Rangaswamy J, Avery S, Borg B, Martin C, Munsif M, et al. Updated prevalence, predictors and treatment outcomes for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic stem cell transplantation. *Respir Med*. 2021;177:162-86.





**Kata kunci :** penyakit paru obstruktif, saluran napas kecil, sindrom bronkiolitis obliterans

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN



# Sindrom Mendelson

*Mendelson's Syndrome*

Anggie Indari

## Definisi

Sindrom Mendelson merupakan kondisi peradangan paru atau pneumonitis akibat senyawa kimia yang berasal dari aspirasi isi lambung yang masuk ke dalam paru. Sindrom ini pertama kali ditemukan tahun 1946 oleh Curtis Mendelson yang merupakan dokter spesialis obstetri dan ginekologi. Penelitian oleh Mendelson menemukan 66 kejadian pneumonia aspirasi pada pasien yang sedang melahirkan dengan anestesi umum.

## Etiologi

Pasien hamil memiliki perubahan fisiologis yang dapat meningkatkan risiko aspirasi. Relaksasi sfingter esofagus bagian bawah dimediasi oleh progesteron dan pengosongan lambung yang lambat dapat meningkatkan risiko refluks gastroesofageal dan aspirasi isi lambung selama anestesi umum. Otot sfingter esofagus bagian atas tidak dipengaruhi oleh progesteron, namun induksi anestesi akan menurunkan tonus otot tersebut. Aspirasi isi lambung dapat menyebabkan pneumonitis karena senyawa kimia. Isi lambung dapat menyebabkan iritasi karena kondisi asam dengan pH kurang dari 2.5 dengan volume minimal 0.3 ml/kg berat badan.

## Patofisiologi

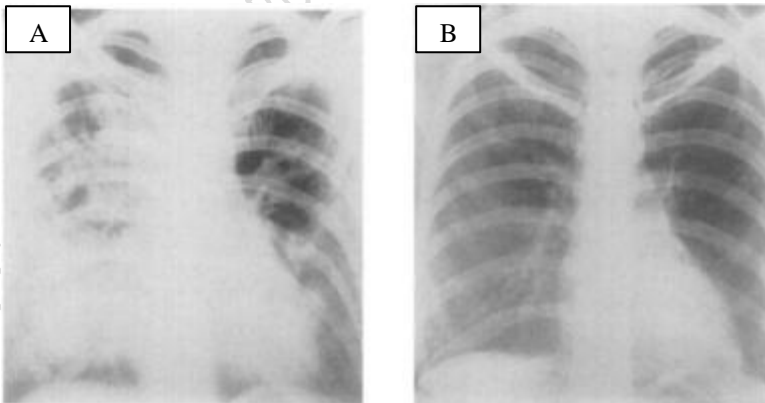
Studi pada hewan menunjukkan bahwa refluks isi lambung dapat menyebabkan pneumonitis berulang. Senyawa asam dapat menyebabkan spasme bronkial dan kongesti peribronkial disertai reaksi eksudatif yang akan mengganggu sirkulasi normal intrapulmonal. Atelektasis, edema paru dan perdarahan peribronkial dapat terjadi dalam waktu 3 menit. Setelah itu, 1 jam kemudian terbentuk fibrin dan deposit neutrofil yang



menyebabkan pembentukan membran hialin dan konsolidasi alveolar. Selama kehamilan, mayoritas ibu hamil memiliki pH lambung  $<2.5$  dengan volume  $>25$  ml. Sekresi gastrin dari plasenta menyebabkan hipersekresi asam lambung. Opioid dan antikolinergik yang diberikan saat persalinan dapat menurunkan tekanan di sfingter esofagus bawah dan memperpanjang pengosongan lambung.

### Diagnosis

Gejala pada sindrom Mendelson menyerupai gejala edema paru dengan gejala akut setelah terjadi aspirasi. Pasien mengalami sesak napas, batuk, demam dan mengeluarkan sputum berwarna agak kemerahan. Gejala dapat berkembang menjadi nekrosis paru dengan abses paru ataupun empiema. Pemeriksaan fisis dapat menunjukkan takipne, takikardia, desaturasi dan ronki pada auskultasi. Pemeriksaan radiologi dapat menunjukkan densitas irregular pada segmen paru. Pergeseran mediastinum dan konsolidasi dapat ditemukan pada kondisi obstruksi total akibat aspirasi isi lambung yang padat. Paru kanan lebih berisiko terjadi aspirasi karena diameter bronkus yang lebih besar dengan orientasi yang lebih vertikal. Namun pada kondisi aspirasi masif dapat melibatkan kedua paru.



A. Foto toraks setelah aspirasi isi lambung ;  
B. Evaluasi foto toraks setelah 7 hari kemudian.

## Tata laksana

Tata laksana terbaik adalah terapi pencegahan. Pasien yang akan menjalani persalinan, dilakukan pembatasan asupan peroral. Puasa minimal 6 hingga 8 jam sebelum operasi diharuskan pada operasi elektif. Sedasi yang berlebih dan obat antipsikotik harus dihindari karena dapat meningkatkan risiko aspirasi. Pasien dibaringkan dalam posisi Trendelenburg dan dilakukan penghisapan melalui orofaring pada kondisi terjadi aspirasi. Bila pasien mengalami hipoksia, dilakukan intubasi. Setelah selang endotrakeal terpasang, penghisapan dengan kateter harus dilakukan untuk mencegah masuknya partikel aspirasi semakin jauh ke paru. Bronkoskopi dan bilasan paru dapat dilakukan pada kasus aspirasi isi lambung yang padat. Terapi prokinetik seperti metoklopramid dapat menurunkan volume lambung, meningkatkan tonus sfingter dan menurunkan gejala mual muntah saat proses persalinan.

## Komplikasi

Sindrom Mendelson dapat menyebabkan komplikasi seperti pneumoni bakteri, abses paru, obstruksi jalan napas, fistula bronkopleura, gagal napas, efusi pleura, empiema dan sepsis.

## Rujukan

1. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. Am J Obstet Gynecol.1946;52:p191-205.
2. Salik I, Doherty TM. Mendelson syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Diakses pada 20 Mei 2024 di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539764/>.
3. Pickett JA. History of obstetric analgesia and anaesthesia. In : Collis RE, Platt F, Urquhart J, editors. Textbook of obstetric anaesthesia. 1st ed. Inggris : Cambridge University Press; 2002.p9.

**Kata kunci** : aspirasi, pneumonitis, refluks gastroesofageal



# Sindrom Gawat Napas Neonatus

*Neonatal Respiratory Distress Syndrome*

Syarifah Jannatin Aliyah

## Definisi

Sindrom gawat napas neonatus merupakan penyebab utama kondisi gawat napas pada neonatus dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Sindrom ini dapat terjadi dalam waktu beberapa jam setelah dilahirkan. Sindrom gawat napas terjadi akibat penurunan produksi atau inaktivasi surfaktan. Dahulu, sindrom gawat napas neonatus dikenal dengan *hyaline membrane disease* yang menggambarkan deposisi membran hialin yang terdiri atas fibrin, debris sel, eritrosit dan leukosit di saluran napas distal.

## Epidemiologi

Sindrom gawat napas neonatus terjadi pada sekitar 24000 kelahiran di Amerika Serikat per tahun. Insidens sindrom ini berbanding terbalik dengan usia kehamilan. Berdasarkan data yang diperoleh dari *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network Centers*, sekitar 98% bayi yang lahir pada usia 24 minggu mengalami sindrom gawat napas, pada usia kehamilan 34 minggu insidens sindrom ini adalah 5% dan usia kehamilan 37 minggu insidens sindrom ini adalah <1%. Faktor risiko yang paling bermakna adalah prematuritas dan berat bayi lahir rendah.

## Patofisiologi

Penelitian pada hewan menunjukkan beberapa gangguan adaptasi pada janin yang dapat terjadi setelah dilahirkan diantaranya adalah keterlambatan pembersihan cairan di paru, peningkatan permeabilitas sawar epitel-endotel, keterlambatan pembersihan sistem limfatik dan peningkatan volume darah sirkulasi pulmoner. Hal ini menyebabkan

tegangan permukaan alveolus menjadi tinggi. Ketika tegangan permukaan alveolus meningkat, tekanan yang dibutuhkan untuk menjaga bentuk alveolus semakin besar. Hal ini sebagaimana yang dijelaskan oleh Hukum Laplace mengenai hubungan antara perbedaan tekanan yang dibentuk suatu fluida statis terhadap bentuk permukaan. Defisiensi surfaktan terjadi pada kondisi sindrom gawat napas neonatus. Defisiensi surfaktan menyebabkan tegangan permukaan alveolus tinggi dan ketegangan paru menurun sehingga alveolus rentan mengalami kolaps serta fungsi pertukaran udara terganggu.

$$P = 2T/R$$

P = <u>tekanan</u>
T = <u>tegangan permukaan</u>
R = <u>jari-jari</u>

Gambar 1. Hukum Laplace

Defisiensi surfaktan yang dialami neonatus dapat menyebabkan atelektasis paru. Atelektasis paru yang terjadi berulang dapat menyebabkan kerusakan pada sel epitel, menginduksi respons mediator inflamasi dan sebagai konsekuensinya terjadi edema paru akibat peningkatan ekstrasvasi cairan kaya protein dari vaskular menuju alveolus yang akan semakin menginaktivasi surfaktan. Selain itu, stres oksidatif yang dihasilkan akibat proses inflamasi dan tekanan yang dihasilkan oleh alat ventilasi mekanis juga dapat semakin menginaktivasi surfaktan. Berdasarkan patofisiologi tersebut, mekanisme sindrom gawat napas neonatus menyebabkan hipoksemi antara lain adalah hiperventilasi alveolar, abnormalitas difusi, ketidakseimbangan rasio ventilasi perfusi, pirau intrapulmoner atau kombinasi seluruh mekanisme tersebut.

### Diagnosis

Penegakan sindrom gawat napas neonatus dilakukan melalui anamnesis (faktor risiko perinatal, gejala klinis), pemeriksaan fisis, foto toraks dan analisis gas darah. Kriteria gawat napas neonatus meliputi klinis peningkatan usaha bernapas dalam waktu 24 jam setelah dilahirkan, tidak



terdapat tanda infeksi, foto toraks menunjukkan penurunan udara, pola retikulogranular di paru dan *air bronchogram*. Takipne merupakan gejala klinis yang ditemukan pada pemeriksaan fisis. Tanda peningkatan usaha bernapas lainnya adalah napas cuping hidung, *grunting*, retraksi interkosta dan sianosis. Kondisi lain yang dapat ditemukan adalah letargi, tidak mau menyusu, hipotermi dan hipoglikemi. Pada pemeriksaan fisis diperoleh penurunan suara napas dan denyut nadi melemah. Sindrom gawat napas yang tidak mendapatkan penanganan optimal akan jatuh dalam kondisi gagal napas.

### Tata Laksana

Penatalaksanaan sindrom gawat napas neonatus diantaranya adalah pemasangan alat bantu pernapasan, pemberian steroid antenatal, terapi surfaktan dan terapi suportif neonatus seperti termoregulasi, nutrisi, cairan, elektrolit dan antibiotik.

#### Oksigenasi:

Pemeriksaan analisis gas darah dibutuhkan untuk mencapai terapi oksigen yang optimal. Pemantauan gas darah dapat dilakukan dengan menggunakan kateter arteri umbilikal atau perifer. Target tekanan parsial oksigen ( $\text{PaO}_2$ ) dipertahankan sekitar 50-80 mmHg dan tekanan parsial  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) sekitar 40-55 mmHg dan pH >7.25. Pemantauan terapi oksigen dapat dilakukan dengan menggunakan *pulse* oksimetri dan kapnografi noninvasif.

#### Alat bantu ventilasi pada neonatus:

Tujuan pemasangan alat bantu ventilasi adalah menurunkan kejadian atelektasis dengan memberikan tekanan positif di saluran napas. Strategi utama yang dilakukan adalah inisiasi penggunaan *continuous positive airway pressure* (CPAP) dengan pemberian surfaktan secara selektif. Metode noninvasif ini lebih disenangi karena menurunkan angka mortalitas dan angka kejadian *bronchopulmonary dysplasia* (BPD) dibandingkan dengan ventilasi mekanis dengan atau tanpa pemberian surfaktan.

Pasien yang tidak berespon terhadap CPAP, mengalami asidosis respiratorik ( $\text{pH} < 7,2$  dan  $\text{PaCO}_2 > 60-65$  mm Hg), hipoksemi ( $\text{PaO}_2 < 50$  mm Hg atau  $\text{FiO}_2 > 0,40$  pada CPAP), atau apnea berat dapat ditangani dengan



intubasi endotrakeal dan pemasangan ventilasi mekanis. Tujuan dari ventilasi mekanis termasuk memberikan dukungan pernapasan yang memadai dan meminimalisasi risiko barotrauma, volutrauma dan toksisitas oksigen. *Time cycled pressure limited ventilation* adalah metode ventilasi awal yang biasa digunakan pada bayi prematur dengan *respiratory distress syndrome* (RDS). Ventilasi osilasi frekuensi tinggi (HFOV) dan ventilasi jet frekuensi tinggi (HFJV) juga dapat digunakan sebagai modalitas ketika memerlukan ventilasi mekanis untuk meminimalisasi kejadian kebocoran udara paru.

#### Steroid Antenatal:

Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa kortikosteroid endogen dapat memodulasi perkembangan dan pematangan jaringan janin. Kadar kortikosteroid dalam cairan ketuban meningkat beberapa kali lipat selama trimester ketiga bersamaan dengan pematangan surfaktan pada manusia. Glukokortikoid akan menginduksi aktivasi gen sejumlah protein termasuk semua protein dan enzim lipogenik terkait surfaktan. Penelitian metaanalisis menunjukkan manfaat pemberian kortikosteroid antenatal pada wanita yang akan melahirkan bayi prematur. Kortikosteroid dinilai mampu menurunkan risiko kematian perinatal, sindrom gawat napas neonatus dan kebutuhan perawatan intensif.

#### Terapi surfaktan:

Pemberian surfaktan pada kasus defisiensi surfaktan dilakukan umumnya melalui selang endotrakea, atau juga dapat melalui metode *less invasif surfactant administration* (LISA) seperti nebulisasi, masker laringeal, instilasi faringeal dan kateter intratrakea. Surfactan dimasukkan dalam 30-60 menit setelah janin prematur dilahirkan. Surfactan diberikan kepada bayi prematur dengan  $FiO_2 > 0.3$  dan bayi cukup bulan dengan  $FiO_2 > 0.4$ . Apabila kondisi neonatus stabil dan mampu mempertahankan kemudi napas dengan  $FiO_2 < 0.3$ , dapat dipertimbangkan untuk menghentikan pemberian surfaktan dan beralih menggunakan CPAP.

#### Prognosis

Prognosis neonatus di negara maju yang ditatalaksana dengan menggunakan steroid, alat bantu pernapasan dan surfaktan umumnya baik





dengan angka mortalitas kurang dari 10%. Di negara berpendapatan rendah, angka kematian bayi prematur akibat sindrom gawat napas neonatus masih cukup tinggi bahkan hampir mencapai 100% akibat tata laksana dan fasilitas yang kurang memadai.

### Rujukan

1. Ainsworth SB. Pathophysiology of neonatal respiratory distress syndrome. *Treat Respir Med* 2005; 4: 423-437
2. Smith PB, et al. Approach to infants born at 22 to 24 weeks gestation: relationship to outcomes of more-mature infants. *Pediatrics*. 2012; 129: 1508-16.
3. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. 4-6
4. Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 2014; 133: 171-4



# Sindrom Hipoventilasi Obesitas (SHO)

*Obesity Hypoventilation Syndrome (OHS)*

Prazna Shafira Putri

## Definisi

Sindrom Hipoventilasi Obesitas (SHO) merupakan keadaan hipoventilasi alveolar pada individu obesitas saat terjaga yang tidak dapat dijelaskan dengan kondisi lain yang menyebabkan hiperkapne. Tiga komponen utama SHO adalah obesitas, hipoventilasi siang hari dan gangguan pernapasan saat tidur. SHO juga dikenal sebagai Sindrom Pickwickian.

## Epidemiologi

Prevalens SHO di dunia antara 8%-20% pada pasien obesitas yang dirujuk untuk evaluasi gangguan pernapasan saat tidur. SHO mungkin terjadi pada kisaran BMI yang lebih rendah pada Asia Timur dibandingkan pada populasi non-Asia. Berbeda dengan prevalens *Obstructive Sleep Apnea* yang lebih banyak pada laki-laki, prevalens SHO serupa pada laki-laki dan perempuan. Namun pada penelitian terbaru SHO lebih banyak terjadi pada perempuan secara bermakna yang berusia lebih tua.

## Etiologi

SHO disebabkan oleh multifaktor, diantaranya obesitas dan apnea tidur obstruktif (OSA) merupakan penyebab tersering. Sindrom ini terjadi akibat berkurangnya dorongan dan kapasitas ventilasi yang berhubungan dengan obesitas. Beban pada mekanisme pernapasan dan menumpulnya respons ventilasi terhadap karbon dioksida ( $\text{CO}_2$ ) pada individu yang mengalami obesitas menyebabkan hiperkapne pada siang hari.

## Patogenesis dan Patofisiologi



SHO terjadi karena interaksi kompleks antara berbagai proses patologis, termasuk berkurangnya dorongan pernapasan, gangguan pernapasan struktural dan fungsional serta perubahan pernapasan terkait tidur. Pasien obesitas berat memiliki perbandingan lingkaran leher, lingkaran pinggang dan panggul yang lebih besar daripada pasien obesitas dengan eukapne dan obesitas dengan OSA. Distribusi lemak pada dinding toraks dan abdomen serta pergeseran diafragma ke arah sefalik pada pasien SHO terjadi ketika berbaring terlentang sehingga mengurangi pengembangan dinding toraks. Pengembangan dinding toraks dan paru yang berkurang menyebabkan tahanan saluran napas meningkat dan kapasitas residu fungsional berkurang. Peningkatan tahanan saluran napas pada pasien obesitas dengan SHO dapat mencapai 300%.

Gangguan pernapasan ketika tidur memiliki peranan penting dalam patofisiologi terjadinya SHO. Hiperkapne akut terkait OSA akan menimbulkan mekanisme kompensasi tubuh berupa hiperventilasi sesudah periode apne yang akan mengeluarkan sisa  $\text{CO}_2$  yang terakumulasi selama periode apne.

### Tanda dan Gejala

Pasien SHO dapat memberikan gejala klinis yang bervariasi yang disebabkan oleh gangguan pernapasan ketika tidur. Keluhan yang sering dikeluhkan pasien seperti mudah lelah, rasa kantuk yang berlebihan, sering mendengkur dengan keras saat tidur, sering terbangun di malam hari karena tersedak atau merasa tercekik, penurunan semangat bekerja dan sakit kepala ketika malam atau pagi hari.

### Diagnostik

Secara sederhana, diagnosis SHO terletak pada nilai indeks massa tubuh (IMT)  $>30 \text{ kg/m}^2$  dan  $\text{PaCO}_2 >45$  pada hasil pemeriksaan gas darah arteri. *American Academy of Sleep Medicine* memperkenalkan kriteria diagnosis SHO, yang meliputi:

1. Hipoventilasi saat kondisi terjaga ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) yang diukur dari  $\text{PCO}_2$  arteri,  $\text{PCO}_2 \text{ end-tidal}$  atau  $\text{PCO}_2$  transkutan
2. Obesitas ( $\text{IMT} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) lebih bermakna dibandingkan persentil ke-95 untuk usia dan jenis kelamin anak-anak).



3. Hipoventilasi yang bukan disebabkan oleh penyakit parenkim paru atau saluran napas, kelainan pembuluh darah paru, kelainan dinding dada, penggunaan obat-obatan, kelainan neurologis, kelemahan otot dan sindrom hipoventilasi alveolar sentral bawaan atau idiopatik.

SHO merupakan diagnosis eksklusi yang perlu dibedakan dari kelainan yang juga berhubungan dengan hipoventilasi. Analisis gas darah arteri (AGD) adalah tes yang lebih pasti untuk hipoventilasi alveolar dan mendefinisikan hiperkapne sebagai tekanan parsial arteri. Setelah hiperkapne dikonfirmasi oleh AGD, tes fungsi paru harus dilakukan untuk menyingkirkan penyebab hiperkapne lainnya. Hasil tes fungsi paru pada SHO dapat menunjukkan kelainan restriktif sedang tanpa bukti obstruksi saluran napas, namun mungkin juga hasilnya normal. Polisomnografi dengan pemantauan CO<sub>2</sub> di malam hari secara berkelanjutan adalah standar emas untuk mengevaluasi SHO.

### Klasifikasi

Berdasarkan *European Respiratory Society (ERS) task force report*, hipoventilasi pada obesitas kini dibagi menjadi lima stadium. Stadium 0 mencakup populasi OSA murni tanpa bukti hipoventilasi yang hanya terjadi pada malam hari atau hiperkapne di siang hari. Pada stadium I dan II, hanya terdapat hipoventilasi tidur terkait obesitas/*obesity-related sleep hypoventilation* (ORSH).

- Stadium I : pasien memiliki kadar bikarbonat < 27 mmol/L
- Stadium II : kadar bikarbonat ≥ 27 mmol/L. hanya terjadi pada stadium
- Stadium III dan IV : Hiperkapne siang hari, tidak ada penyakit penyerta bersamaan
- Stadium IV : terdapat penyakit penyerta yang bersamaan, sedangkan pasien stadium III tidak

### Tata laksana

Tata laksana diberikan berdasarkan berbagai mekanisme yang mendasari terjadinya penyakit ini seperti tata laksana gangguan pernapasan pada saat tidur, pembedahan dan farmakoterapi. Tata laksana gangguan pernapasan pada saat tidur meliputi pemberian ventilasi tekanan positif, *average*



*volume-assured pressure-support ventilation* (AVAPSV) dan terapi oksigen. Pembedahan meliputi pembedahan untuk mengurangi berat badan dan trakeostomi. Tata laksana farmakoterapi seperti medroksiprogesteron dan asetazolamid. Selain itu, edukasi pasien untuk menurunkan berat badan dengan diet, aktivitas fisis dan berhenti konsumsi alkohol.

### Prognosis

Sindrom hipoventilasi obesitas dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup dan lamanya tingkat rawat inap. Perjalanan klinis SHO cenderung progresif dan berhubungan dengan komplikasi kardiovaskular yang pada akhirnya menyebabkan tingginya morbiditas dan mortalitas. Angka kematian sangat tinggi pada pasien dengan kondisi medis penyerta lain, seperti diabetes melitus dan asma. Tingkat rawat inap yang lebih tinggi, perawatan intensif, dan perawatan jangka panjang pasca pulang pada SHO lebih tinggi dibandingkan individu yang mengalami obesitas eukapne.

### Rujukan

1. Mwenge GB, Rodenstein D. Obesity hypoventilation syndrome in : Spiro SG, Silvestri GA, Algustri A. Clinical respiratory medicine. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2012: 749-755.
2. Masa J, Pépin JL, Borei JC, Mokhlesi B, Murphy PB, Quiroga M. Obesity hypoventilation syndrome. Eur Respir Rev. 2019;28:2-11.
3. Yuniasri, Putra WS, Prasenohadi, Rasmin M. Sindrom obesitas hipoventilasi. J Respir Indo. 2016;36:192-197.
4. Sivam S, Yee B, Wong K, Wang D, Grunstein R, Piper A. Obesity hypoventilation syndrome: early detection of nocturnal-only hypercapnia in an obese population. J Clin Sleep Med. 2018;14(9):1477–1484.
5. Brown LK. Obesity hypoventilation syndrome. Curr Sleep Medicine Rep. 2015;1:241–250.



# Sindrom Dinding Dada

*Chest Wall Syndrome*

Anggrainy Treeseptiani Obiraga

## Definisi

Sindrom dinding dada atau sindrom nyeri dinding dada adalah suatu kondisi yang bermanifestasi sebagai nyeri langsung atau nyeri yang menjalar ke dinding dada akibat stres atau cedera pada tubuh. Ada beberapa proses patologis yang dapat mengakibatkan kondisi ini, proses tersebut dapat sembuh sendiri namun beberapa berkembang menjadi kelainan yang kronik. Anamnesis dan pemeriksaan fisis yang teliti dan melibatkan secara sistem muskuloskeletal secara langsung dapat memberikan informasi yang baik untuk diagnosis sindrom ini.

## Epidemiologi

Studi prospektif yang dilakukan oleh beberapa klinisi di Switzerland menemukan bahwa sindrom dinding dada bertanggung jawab atas 44,6% kasus nyeri dada yang dikeluhkan oleh pasien yang datang ke fasilitas kesehatan primer. Sedangkan pada studi lain menyebutkan bahwa hampir 50% pasien dengan sindrom dinding dada mendapatkan perawatan di instalasi gawat darurat.

## Etiologi

Sindrom dinding dada merupakan suatu gejala klinis yang disebabkan oleh berbagai faktor yang dirangkum berdasarkan kondisi atau penyakit dasar sesuai tabel berikut :



Tabel 1. Etiologi sindrom dinding dada

Penyebab	Paling sering	Jarang
<b>Nyeri muskuloskeletal terisolasi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kostokondritis</li> <li>• Sindrom nyeri tulang rusuk bawah</li> <li>• Nyeri tulang belakang, sendi kostovertebra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fraktur</li> <li>• Sindrom Tietze</li> <li>• Xiphoidalgia</li> <li>• Subluksasi sternoklavikular spontan</li> </ul>
<b>Penyakit rematik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibromialgia</li> <li>• Arthritis rematoid</li> <li>• Spondiloarthritis aksial</li> <li>• Arthritis psoriatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperostosis sternoklavikular</li> <li>• <i>Systemic Lupus Eritemathous</i> (SLE)</li> <li>• Arthritis sepsis dinding dada</li> </ul>
<b>Penyebab non-rematik</b>	Fraktur osteoporosis dan keganasan pada tulang	

### Patofisiologi

Patofisiologi sindrom dinding dada hingga saat ini belum dapat dijelaskan dan dipahami secara baik dan menyeluruh. Namun pada literatur menyebutkan bahwa seluruh proses berhubungan dengan kompleksitas anatomi dinding dada. Kerangka tulang sangat rentan dan rapuh sehingga dapat terjadi fraktur, begitu pula dengan sistem persendian. Dinding dada mendapatkan persarafan dari N. interkostalis pada rami anterior tulang saraf tulang belakang. Sistem ini berjalan di bawah setiap tulang rusuk, hal ini yang menyebabkan setiap gangguan pada tulang rusuk atau serat saraf apapun yang terhubung dapat menyebabkan timbulnya rasa nyeri. Reseptor nyeri viseral terdapat pada hampir setiap organ viseral seperti toraks, panggul dan abdomen. Rangsangan atau trauma pada receptor ini akan mengaktifkan serabut aferen yang tidak dilindungi mielin dan mengakibatkan respons nyeri lokal.



## **Tanda dan gejala**

- Nyeri seperti tertusuk-tusuk
- Nyeri dapat menjalar namun dapat juga terjadi hanya di satu titik, umumnya nyeri terasa di bagian lengan dan sisi kiri dada
- Nyeri terlokalisir dengan baik di dinding dada
- Nyeri tidak disebabkan oleh karena aktivitas.

## **Diagnosis**

Pemeriksaan muskuloskeletal meliputi tulang iga, dinding dada, otot dinding dada, lumbal dan vertebra. Kuncinya adalah mengidentifikasi lokasi nyeri tekan dengan gerakan aktif maupun pasif. Area yang penting untuk palpasi adalah sendi kostokondral, tulang dada, vertebra, toraks, ruang interkostal, otot paraspinal, otot trapezius dan otot pektoralis. Palpasi dilakukan secara sistematis untuk mengevaluasi setiap tingkat toraks seperti meraba sentral pada pada prosesus spinosus kemudian 2-3 cm ke lateral pada setiap sisi. Cara menyingkirkan penyebab nonmuskuloskeletal hanya dapat dilakukan dengan anamnesis dan pemeriksaan fisis.

Pemeriksaan foto toraks dapat dipertimbangkan bila pada pasien ditemukan gejala seperti batuk, demam, pembengkakan dinding dada dan temuan abnormal pada pemeriksaan fisis toraks. Pemeriksaan CT scan toraks dapat dilakukan untuk pencitraan patologi pada tulang rawan kosta dan menyingkirkan patologi dasar seperti keganasan. Pemeriksaan laboratorium tidak umum dilakukan pada kasus ini kecuali terdapat tanda dan gejala inflamasi.

## **Tata laksana**

- Analgetik non-steroid.
- Kompres hangat
- Minimalisir aktivitas yang memicu gejala atau nyeri
- Fisioterapi
- Pertimbangan pemberian steroid pada nyeri hebat





## Rujukan

1. Oken JE, Hanyu-Deutmeyer A. Chest wall pain syndrome. MPM&R Knowledge. Diakses melalui <https://now.aapmr.org/chest-wall-pain-syndrome/>. Dipublikasikan pada September 2013, diperbaharui pada Juli 2022.
2. Verdon F, Burnand B, Herzig L, Junod M, Pécoud A, Favrat B. Chest wall syndrome among primary care patients: a cohort study. BMC Family Practice. 2007 Dec;8(1):1-7.
3. Winzenberg T, Jones G, Callisaya M. Musculoskeletal chest wall pain. Aust Fam Physician. 2015;44(8):540-544.
4. Ayloo A, Cvengros T, Marella S. Evaluation and Treatment of Musculoskeletal Chest Pain. Prim Care Clin Off Pract. 2013;40(4):863-887.
5. Proulx AM, Zryd TW. Costochondritis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2009;80(6):617-620.

**Kata kunci :** muskuloskeletal, nyeri, N.interkostalis



# Sindrom Hamman

*Hamman's Syndrome*

Anggie Indari

## Definisi

Sindrom Hamman pertama kali ditemukan oleh dr. Louis Hamman pada tahun 1939 yang menemukan kejadian pneumomediastinum spontan pada 17 pasien post partum. Pneumomediastinum dikarakteristikan dengan terdapatnya udara yang terperangkap di mediastinum. Kondisi tersebut jarang terjadi dengan insidens 1/44.500 kasus kegawatan. Mayoritas pasien ditemukan lebih banyak pada laki-laki sebanyak 76% dibandingkan perempuan dengan rentang usia 12-35 tahun.

## Etiologi

Secara umum, pneumomediastinum dapat terjadi melalui tiga mekanisme berbeda yaitu gangguan lapisan pertahanan mukosa yang menyebabkan masuknya udara ke mediastinum, produksi udara di mediastinum oleh mikroorganisme dan ruptur alveolus. Pneumomediastinum yang disebabkan karena ruptur alveolus disebut pneumodiastinum spontan. Peningkatan tekanan intratoraks yang mendadak seperti pada proses persalinan dengan perasat valsava yang kuat, terjadinya batuk yang keras, defekasi yang sulit, inhalasi obat-obatan seperti kokain, latihan fisis intensitas tinggi atau kondisi barotrauma lainnya dapat menyebabkan ruptur membran alveolus sehingga udara dari alveolus dapat berjalan melalui lapisan peribronkial dan perivaskular ke mediastinum.

## Manifestasi Klinis

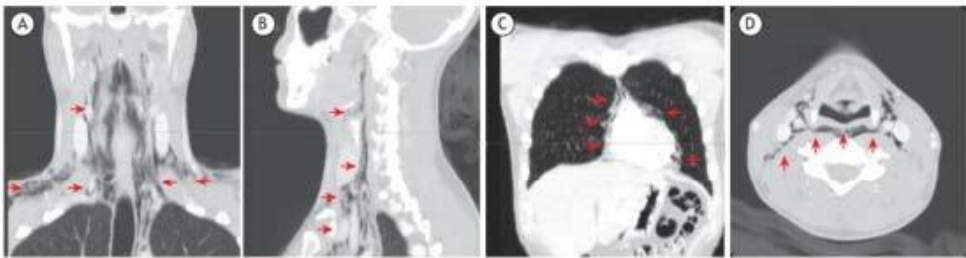
Sindrom Hamman ditandai dengan terjadinya pneumomediastinum secara spontan. Pneumomediastinum spontan didefinisikan sebagai udara bebas di mediastinum tanpa penyebab yang jelas. Gejala yang paling sering



muncul adalah nyeri dada yang biasanya dirasakan retrosternal lalu menjalar ke leher dan punggung. Awitan gejala muncul akut dan mendadak atau mengikuti eksaserbasi asma. Gejala lainnya yaitu sesak (75%), batuk (80%), nyeri leher (36%), disfagia dan disfonia. Pemeriksaan fisis dapat ditemukan emfisema subkutis pada 70% pasien dan pembengkakan di leher. Auskultasi bunyi jantung dapat ditemukan *Hamman's sign* berupa *mediastinal crunch* atau bunyi klik pada apeks jantung dan parasternal kiri yang terdengar bersamaan dengan bunyi detak jantung.

### Diagnosis

Pemeriksaan penunjang awal untuk melihat gambaran pneumomediastinum adalah dengan foto toraks yang menunjukkan area lusen berisi udara yang melapisi mediastinum. Pemeriksaan CT scan lebih direkomendasikan sebagai baku emas untuk deteksi udara di mediastinum karena dapat mendeteksi udara dalam jumlah minimal yang tidak terlihat pada foto toraks.



Gambar 1. CT scan menunjukkan pneumomediastinum spontan masif :  
potongan koronal (A) dan sagital (B) dari emfisema subkutis ;  
pneumomediastinum masif (C) ; emfisema subkutis mencapai bagian  
kepala (D)

### Tata laksana

Pneumomediastinum dapat berangsur-angsur membaik tanpa prosedur yang invasif. Setelah dilakukan eksklusi kelainan patologis berdasarkan pemeriksaan diagnostik, tata laksana pneumomediastinum seperti pada sindrom Hamman bersifat suportif untuk mengurangi gejala. Pasien diobservasi dalam 24 jam perawatan. Aktivitas fisis dibatasi. Keluhan nyeri dikontrol dengan pemberian analgetik dan untuk mengurangi batuk dapat

diberikan antitusif. Terapi oksigenasi dapat meningkatkan absorpsi udara hingga enam kali lebih cepat sehingga disarankan untuk dilakukan pemberian oksigen pada pasien.

### Rujukan

1. Rosinhas J, Soares S, Pereira A. Hamman's syndrome. J Bras Pneumol. 2018; 44:433.
2. Kouritas VK, Papagiannopoulos K, Lazaridis G, Baka S, Mpoukovinas I, Karavasilis V et al. Pneumomediastinum. J Thorac Dis. 2015;7:1-6.
3. Kelly S, Hughes S, Nixon S, Paterson S. Spontaneous pneumomediastinum (Hamman's syndrome). The surgeon. 2010;8:63-66.
4. Hülsemann P, Vollmann D, Kulenkampff D. Spontaneous Pneumomediastinum - Hamman Syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2023;120:525.

**Kata kunci** : emfisema subkutis, mediastinum, pneumomediastinum



# Sindrom Kartagener

*Kartagener's syndrome*  
Syarifah Jannatin Aliyah

## Definisi

Sindrom Kartagener adalah penyakit yang ditandai dengan gangguan motilitas silia dan merupakan salah satu sub tipe dalam entitas penyakit *primary ciliary dyskinesia* (PCD). Sindrom Kartagener merupakan kondisi genetik yang diturunkan secara autosomal resesif dengan *triad* klasik gejala yang meliputi situs inversus, bronkiektasis dan sinusitis. Pasien sindrom Kartagener seringkali mengalami infeksi saluran napas berulang akibat pembersihan saluran napas yang buruk.

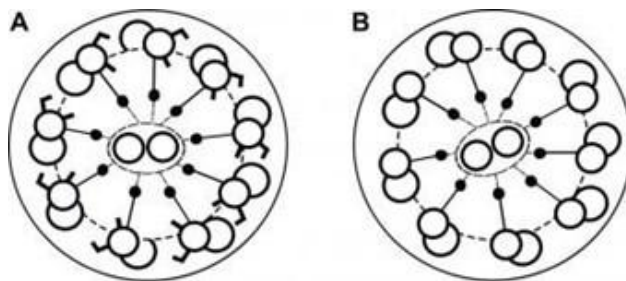
## Epidemiologi

Sindrom Kartagener pertama kali ditemukan oleh Siewart pada tahun 1904. Prevalens sindrom ini adalah sekitar 1 kasus per 10000-20000 kelahiran. Situs inversus terjadi pada sekitar 50% pasien PCD. Tidak terdapat predileksi pada jenis kelamin tertentu. Umumnya manifestasi klinis berupa sinusitis kronik dan bronkiektasis ditemukan lebih berat pada dekade pertama kehidupan dan gejala membaik pada akhir masa remaja.

## Patofisiologi

Epitel bersilia melapisi sebagian besar saluran pernapasan bagian atas dan bawah mulai dari hidung, sinus paranasal, telinga tengah, saluran Eustachius, faring, trakea hingga bronkiolus respiratorius. Silia memiliki bagian aksonema yang terdiri dari dua mikrotubulus sentral yang dikelilingi oleh 9 mikrotubulus ganda. Setiap mikrotubulus ganda terdiri dari subunit A dan B. Bagian terluar mikrotubulus ganda terhubung dengan *nexin*, sedangkan setiap subunit A terikat dengan lengan *dynein* yang mengandung adenosin trifosfatase yang berperan penting dalam

pergerakan silia. Aksonema pada silia mengandung lebih dari 200 jenis protein. Mutasi pada proses pengodean gen *axonemal dynein intermediate chain* (DNA11) pada lokasi kromosom 9p21-p13 dan gen DNAH5 pada lokasi kromosom 5p15-p14 dapat menyebabkan bentuk, ukuran dan gerak silia terganggu sehingga rentan menyebabkan infeksi saluran napas berulang termasuk sinusitis kronik dan bronkiektasis. Gangguan pergerakan silia pada fase embrional juga dapat menyebabkan gangguan perpindahan jaringan epitel organ viseral sehingga menyebabkan situs inversus.



Gambar (A) silia normal (B) silia pada sindrom Kartagener

## Diagnosis

Penegakan diagnosis sindrom Kartagener melalui riwayat infeksi saluran napas kronik dan berulang dan dikombinasi dengan satu atau lebih gejala yaitu (1) situs inversus atau dekstrokardia pada pasien atau saudara kandung (2) sperma yang hidup namun tidak dapat bergerak (3) bersihan trakeobronkial yang terganggu (4) defek pada silia berdasarkan pemeriksaan mikroskop elektron. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain adalah pemeriksaan kadar nitrit oksida ekspirasi yang menurun sekitar 10% dari kadar normal, pemeriksaan ini memiliki nilai prediksi negatif yang baik. Pergerakan mukosilier yang terganggu pada pasien sindrom Kartagener juga dapat dinilai dengan pemeriksaan bersihan *saccharin* yang menunjukkan waktu bersihan yang lama (>1 jam). Pemeriksaan mikroskop elektron dari hidung maupun biopsi bronkus dilakukan untuk mengetahui struktur silia yang menunjukkan abnormalitas lengan *dynein* dengan frekuensi getaran silia <11 Hz/detik. Pemeriksaan mutasi gen DNA11 dan DNAH5 dilakukan untuk konfirmasi diagnosis. Selain

itu, dapat dilakukan evaluasi pergerakan sperma atau silia di tuba fallopi juga dapat membantu menegaskan diagnosis.

Tabel 1. Diagnosis banding Sindrom Kartagener

Kondisi	Penyakit
<b>Terkait bronkiektasis Obstruksi didapat</b>	Benda asing, tumor, limfadenopati, PPOK, retensi mukus dan penyakit jaringan ikat
<b>Obstruksi kongenital</b>	Bronkomalasia, trakeobronkomegali, bronkus ektopik, sekuestrasi paru, aneurisma arteri pulmonalis dan <i>yellow nail syndrome</i>
<b>Status imunodefisiensi dengan infeksi berulang</b>	Defisiensi IgG, IgA, disfungsi leukosit, imunodefisiensi humoral lainnya
<b>Abnormalitas pembersihan sistem mukosilier</b>	<i>Immotile ciliary syndrome</i> , <i>cystic fibrosis</i> dan Sindrom Young
<b>Keganasan</b>	Karsinoma bronkoalveolar
<b>Penyakit paru interstisial</b>	<i>Idiopathic pulmonary fibrosis</i> , <i>idiopathic interstitial pneumonia</i>
<b>Lain-lain</b>	Defisiensi antitripsin alfa-1, pneumonia aspirasi berulang, paparan asap dan debu dan reaksi penolakan pascatransplantasi

### Tata laksana

Tata laksana sindrom Kartagener meliputi fisioterapi dada, vaksinasi pneumokokus, pemberian antibiotik yang mencakup kuman *Pseudomonas sp* dan tata laksana suportif. Pemberian inhalasi meliputi bronkodilator, hipertonik dan asetilsistein dapat diberikan terutama pada pasien yang mengalami penyakit paru obstruktif dan riwayat infeksi saluran napas berulang. Prosedur bronkoskopi dan *bronchial toilet* untuk membersihkan



saluran napas dapat dipertimbangkan. Pasien dianjurkan untuk kontrol rutin per tahun untuk dilakukan uji spirometri, biakan sputum dan pemeriksaan radiologis. Tata laksana pembedahan (lobektomi) dapat dipertimbangkan bila bagian yang sakit terlokalisir. Pasien sindrom Kartagener dianjurkan untuk melakukan konsultasi ke beberapa spesialisasi yaitu obstetrik/ginekolog, urolog dan ahli genetika.

### **Prognosis**

Pada kasus sindrom Kartagener yang berat prognosis akan buruk apabila transplantasi paru terlambat dilakukan. Umumnya, kasus PCD dan sindrom Kartagener akan membaik seiring dengan dekade kedua pasien. Banyak pasien memiliki kehidupan dewasa yang mendekati normal. Berdasarkan penelitian diperoleh data bahwa pasien sindrom Kartagener memiliki kecenderungan hasil uji spirometri yang semakin menurun.

### **Rujukan**

1. Skeik N, Jabr FI. Kartagener syndrome. *Int. J. Gen. Med* 2014;41–43
2. Lu SJ, Loo SW. Kartagener syndrome. *Intern Emerg Med* 2015;639–640
3. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child*. 2007;92:1136-40
4. Kapur V, et al. Kartagener's syndrome. *Lancet* 2009; 373: 1973





# Sindrom Lady Windermere

*Lady Windermere Syndrome*

Syarifah Jannatin Aliyah

## Definisi

Sindrom Lady Windermere pertama kali dideskripsikan lebih dari 20 tahun lalu, berasal dari karakter utama Oscar Wilde, Lady Windermere's Fan bertema moral dan sopan santun pada era kejayaan Inggris Raya. Sindrom Lady Windermere merupakan infeksi *Mycobacterium avium complex* (MAC) pada perempuan berusia lanjut tanpa kondisi defisiensi imun, tidak memiliki riwayat penyakit paru kronik dan riwayat merokok, yang secara kronik sering melakukan supresi refleks batuk dan mengakibatkan stasis mukus, bronkiektasis dan kolonisasi MAC.

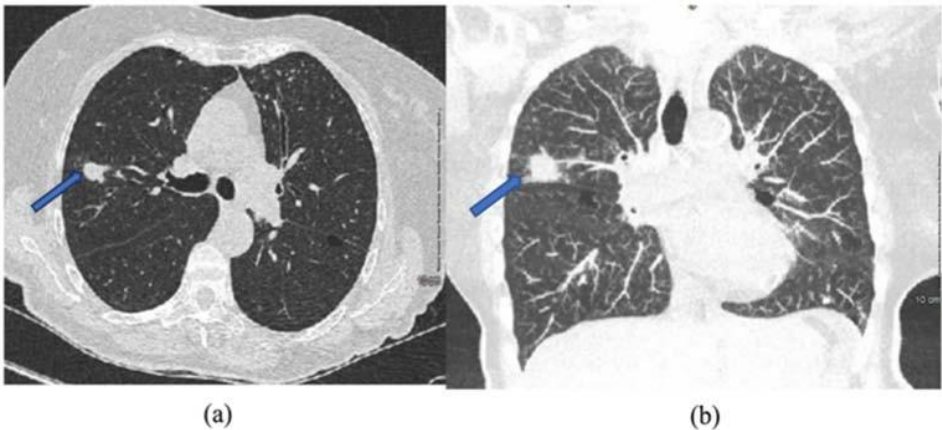
## Etiopatogenesis

Infeksi MAC umumnya terjadi pada pasien dengan gangguan sistem imun dan pasien yang memiliki penyakit paru kronik seperti penyakit paru obstruktif kronik, bronkiektasis dan fibrosis kistik. Infeksi MAC terjadi tanpa faktor predisposisi tersebut pada Sindrom Lady Windermere. Etiologi dan patogenesis sindrom Lady Windermere belum diketahui pasti namun terdapat beberapa hipotesis mekanisme diantaranya adalah supresi refleks batuk. Supresi batuk menyebabkan sekret tidak dapat dikeluarkan dengan optimal sehingga menumpuk di struktur bronkus panjang dan sempit yang merupakan predileksi sindrom ini seperti pada lobus medius dan lingula. Peradangan ringan yang terjadi secara kronik tersebut menyebabkan bronkiektasis regional sehingga infeksi MAC dapat terjadi. Studi kohort prospektif menjelaskan deskripsi tipikal pasien dengan sindrom Lady Windermere diantaranya pasien bertubuh tinggi dan kurus, menderita pektus ekskavatum atau prolaps katup mitral, cenderung menderita

skoliosis, berperilaku sopan dan sering secara sengaja melakukan supresi refleks batuk.

### Diagnosis

Gejala sindrom Lady Windermere meliputi batuk produktif dan kelelahan yang mirip dengan gejala peradangan bronkus akut atau kronik. Sesak, demam dan batuk darah jarang terjadi. Temuan yang paling sering ditemukan pada pemeriksaan radiologis *high resolution computed tomography scan* (HRCT) toraks adalah bronkiektasis lobus medius (90%), nodul lobus kanan bawah (73%) sedangkan temuan yang jarang antara lain infiltrasi kavitas yang melibatkan lobus kanan atas (17%) atau lobus medius (10%).



Gambar konsolidasi di lobus medial dengan nodul dan bronkiektasis pada potongan aksial (a) maupun korona (b)

Tabel 1. Kriteria diagnosis infeksi Mikobakterium nontuberkulosis di paru (ATS IDSA, 2020)

<b>Klinis</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Gejala respirasi, foto toraks tampak gambaran nodular atau kavitas, atau tampak gambaran bronkiektasis multifokal dengan nodul kecil multipel pada HRCT scan toraks <b>dan</b></li> <li>Telah dilakukan eksklusi diagnosis lain</li> </ol>
<b>Mikrobiologis</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Hasil biakan positif dari minimal dua sampel sputum terpisah <b>atau</b></li> <li>Hasil biakan positif dari minimal satu sampel bilasan bronkus <b>atau</b></li> <li>Biopsi paru menunjukkan gambaran histopatologis infeksi mikobakterium (inflamasi granulomatosa atau basil tahan asam) dan biakan positif mikobakterium nontuberkulosis atau biakan positif dari sampel bilasan bronkus</li> <li>Konsultasi ahli dibutuhkan jika didapatkan hasil Mikobakterium nontuberkulosis untuk memastikan apakah diagnosis atau kontaminasi lingkungan</li> <li>Pasien yang diduga menderita Mikobakterium nontuberkulosis namun tidak memenuhi kriteria diagnostik dapat ditelaah lebih lanjut hingga diagnosis diperoleh</li> <li>Penegakan diagnosis Mikobakterium nontuberkulosis dan tata laksana didasarkan pada pertimbangan risiko dan manfaat untuk setiap pasien</li> </ol>

## Diagnosis banding

Diagnosis banding sindrom ini antara lain asma, penyakit paru obstruktif kronik, penyakit refluks gastroesofageal, pneumonia, bronkiektasis, fibrosis kistik, penyakit paru interstisial, *postnasal drip*, kanker paru dan gagal jantung.

## Tata laksana

*Mycobacterium avium complex* (MAC) dapat ditemukan di banyak tempat seperti tanah dan air. Infeksi MAC tidak menular dari manusia ke manusia. MAC dapat hanya berupa kolonisasi maupun berprogresi secara perlahan. Penegakan diagnosis dan pemberian antimikroba terhadap infeksi MAC perlu dipertimbangkan risiko dan manfaat karena berpotensi menyebabkan toksisitas berat pada pasien lanjut usia. Terapi antimikroba pada kasus sindrom Lady Windermere diberikan pada pasien dengan gejala klinis dan radiologis yang progresif. Pemberian terapi untuk mengatasi infeksi MAC yaitu menggunakan makrolid, rifampisin dan etambutol. Monoterapi dengan makrolid saja tidak direkomendasikan karena berisiko mengakibatkan resistansi. Pemantauan efek samping obat perlu dilakukan secara ketat terutama karena pasien berusia lanjut. Terapi antimikroba diberikan hingga terjadi konversi hasil biakan sputum, pemberian dapat sekitar 6-12 bulan.

Tata laksana nonfarmakologis terhadap bronkiektasis perlu diberikan seperti fisioterapi dada untuk membantu pembersihan mukosiliar. Meskipun terapi medikamentosa merupakan pilihan utama pada sindrom ini, terdapat beberapa laporan kasus terkait tata laksana reseksi paru melalui torakoskopi dengan bronkiektasis terisolasi di lobus medius dan lingula secara selektif setelah diberikan terapi antimikroba untuk menurunkan kejadian kekambuhan.

## Prognosis

Prognosis sindrom Lady Windermere, seperti pada kasus bronkiektasis umumnya, bervariasi tergantung pada beberapa faktor, termasuk penyebab yang mendasari, derajat kerusakan paru dan tata laksana yang diberikan. Dengan tata laksana yang tepat, termasuk antimikroba, terapi inhalasi, fisioterapi dan pembedahan pada kasus tertentu, penderita



sindrom ini dapat mengatasi gejala dan menjalani kehidupan dengan relatif normal. Deteksi dan penanganan dini penting untuk dapat membantu meningkatkan hasil pengobatan dan kualitas hidup.

## Rujukan

1. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71:1–36.
2. Donatelli C, Mehta AC. Lady Windermere Syndrome : Mycobacterium of sophistication. *Cleve Clin J Med*. 2015;10:641-643
3. Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Ding L, Shea Y, Brown MR, Chernick M, Steagall WK, Glasgow CG, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1066–1074.
4. Khan, F., Ali, W., Imtiaz, M. and Ullah, U.S. (2022) Lady Windermere Syndrome: An Interesting Clinical and Radiological Presentation. *Case Reports in Clinical Medicine*, 11, 364-369.



# Sindrom Miastenik Lambert-Eaton

*Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS)*

Syarifah Jannatin Aliyah

## Definisi

Sindrom miastenik Lambert-Eaton (LEMS) merupakan kelainan langka yang terjadi pada taut neuromuskular. Sindrom ini merupakan suatu kondisi autoimun. Mayoritas penderita LEMS merupakan pasien kanker dan dianggap sebagai bentuk sindrom paraneoplastik sistem neurologis dengan gejala utama yang dialami adalah kelemahan otot proksimal, refleks tendon yang menurun dan disfungsi persarafan otonom akibat penurunan jumlah neurotransmitter asetilkolin di celah sinaps.

## Epidemiologi

Prevalens LEMS 46 kali lebih rendah dibandingkan miastenia gravis (MG). Insidens LEMS per tahun 10-14 kali lebih rendah daripada MG. Sekitar 60-75% penderita LEMS adalah laki-laki sedangkan MG umumnya terjadi pada perempuan. Awitan usia penderita LEMS adalah sekitar 50-60 tahun. LEMS seringkali terlambat terdiagnosis terutama pada kasus nonkanker. Di Jepang, insidens LEMS akibat sindrom paraneoplastik pada kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) adalah 61%, LEMS akibat kanker jenis lain 8% (prostat, timoma) dan 31% lainnya adalah LEMS nonparaneoplastik.

## Patofisiologi

Asetilkolin disintesis dan disimpan dalam vesikel sinaps neuron motorik terminal pada kondisi normal. *Voltage-gated calcium channels* (VGCC) yang teraktivasi pada neuron motorik terminalis presinaps akan menyebabkan influks ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dan menginisiasi penglepasan asetilkolin dari vesikel sinaps. Asetilkolin kemudian berikatan dengan reseptor asetilkolin di neuron pascasinaps, menyebabkan influks cepat kation dan



menyebabkan depolarisasi pada serat otot, proses ini akan menginisiasi potensial aksi yang menghasilkan kontraksi otot. Enzim asetilkolinesterase secara cepat akan menghidrolisis asetilkolin yang terdapat di celah sinaps.

Etiologi LEMS secara umum dapat dibagi menjadi dua yaitu LEMS yang berkaitan dengan kanker dan yang tidak berkaitan dengan kanker. VGCC merupakan target autoantibodi pada LEMS. VGCC memiliki beberapa tipe, salah satunya adalah tipe P/Q. VGCC tipe P/Q banyak terdistribusi pada taut neuromuskular. Autoantibodi terhadap VGCC tipe P/Q ditemukan pada pasien KPKSK akibat reaksi silang imunologis. Akibat hal tersebut, VGCC tipe P/Q mengalami penurunan jumlah yang menyebabkan proses influx kalsium terganggu disertai dengan pelepasan asetilkolin menurun sehingga proses depolarisasi terhambat dan kontraksi otot melemah. Patofisiologi LEMS yang tidak berkaitan dengan kanker masih belum sepenuhnya diketahui, beberapa bukti menunjukkan komorbid autoimun dapat meningkatkan risiko kejadian LEMS tanpa kanker.

### **Manifestasi Klinis**

Gejala neurologis yang pertama kali ditemukan adalah gangguan berjalan pada lebih dari 90% kasus LEMS. Kelemahan otot umumnya terjadi bertahap dari proksimal ke distal hingga melibatkan kaki dan tangan, serta dari kaudal ke kranial hingga melibatkan daerah okulobulbar. Gangguan neurologis otonom yang dapat ditemukan adalah mulut kering, midriasis, penglihatan buram dan gangguan kandung kemih/rektal pada sekitar 30% pasien. Ataksia serebelar terjadi pada <10% pasien LEMS dengan KPKSK. Sedangkan pada kasus LEMS yang berat dapat terjadi kelemahan pada seluruh tubuh termasuk otot bantu pernapasan yang dapat mengakibatkan gagal napas. Pemeriksaan fisis dapat ditemukan penurunan refleks tendon selama beberapa detik setelah kontraksi otot maksimal. Penilaian derajat LEMS dapat dilakukan dengan *Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) score*, *Subject Global Impression score* dan *Triple Timed Up and Go (3TUG)*.



## Pemeriksaan Penunjang

Uji elektrofisiologis: stimulasi repetisi saraf / *repetitive nerve stimulation (RNS)*:

Temuan elektrofisiologis pada LEMS ditemukan pertama kali oleh Lambert dan Eaton yaitu:

1. Amplitudo *compound muscle action potential* (CMAP) rendah saat istirahat
2. Penurunan amplitudo CMAP dengan stimulasi menggunakan frekuensi lemah
3. Peningkatan amplitudo CMAP pada stimulasi dengan frekuensi kuat atau setelah olahraga

Temuan ini spesifik untuk LEMS dan tidak tampak pada MG. Peningkatan amplitudo secara jelas terjadi pada stimulasi dengan frekuensi tinggi 50 Hz ini disebut sebagai *waxing phenomenon*.

Serologi:

Temuan serum titer antibodi terhadap VGCC tipe P/Q yang tinggi sangat mendukung diagnosis LEMS. Antibodi VGCCs P/Q dilaporkan terdapat pada 100% kasus LEMS dengan KPKSK dan 90% pada LEMS yang tidak berkaitan dengan kanker. Peningkatan antibodi VGCC tipe N ditemukan lebih jarang sekitar 30-40% kasus. Antibodi SOX-1 (antigen tumor pada KPKSK) ditemukan pada 64% pasien LEMS dengan KPKSK.

Uji Saxon:

Uji Saxon dilakukan untuk mengevaluasi fungsi otonom pada pasien LEMS. Kasa steril dikunyah selama 2 menit dan ditimbang. Pada kondisi normal, lebih dari 4 gram air liur disekresikan. Pada pasien LEMS jumlah sekresi air liur akan menurun secara bermakna.

## Diagnosis Banding

Pasien dengan keluhan kelemahan pada otot proksimal perlu dibedakan dengan MG, polineuropati dan poliradikulopati. Karakteristik spesifik LEMS meliputi arefleksia, disfungsi saraf otonom dan *waxing phenomenon*. Uji elektrofisiologis penting dalam penegakan diagnosis LEMS. Tidak terdapat





gangguan sensoris pada LEMS yang membedakannya dengan polineuropati dan poliradikulopati.

### **Tata Laksana**

Tata laksana LEMS dapat dikelompokkan dalam 3 yaitu pengobatan penyakit dasar (kanker), simptomatik dan imunomodulator. Pengobatan simptomatik dapat menggunakan piridostigmin, guanidin, 4-aminopiridin dan 3,4-diaminopiridin (3,4-DAP). Penggunaan imunomodulator dapat dipertimbangkan pada kasus LEMS berat. Pertukaran plasma dapat digunakan pada kondisi krisis LEMS.

#### **3,4-diaminopiridin (3,4-DAP):**

Hingga kini, 3,4 DAP merupakan tata laksana paling efektif dan merupakan lini pertama pengobatan LEMS. 3,4 DAP bekerja dengan memblokir kanal kalsium dan menyebabkan pemanjangan depolarisasi kanal kalsium sehingga jumlah ion kalsium yang masuk dapat meningkat dan pelepasan asetilkolin meningkat di celah sinaps. Dosis 3,4 DAP adalah 10-20 mg peroral, tiga kali per hari dengan dosis maksimal 80 mg/hari. *Cochrane review* (2011) menunjukkan bukti kuat perbaikan fungsi otot, amplitudo CMAP dan fungsi otonom pasien LEMS yang mendapatkan 3,4 DAP dibandingkan plasebo. Kontraindikasi 3,4 DAP adalah epilepsi dan asma tidak terkontrol.

#### **Amifampridin:**

Amifampridin fosfat telah digunakan sebagai tata laksana LEMS sejak tahun 2013 di Amerika Serikat. Amifampridin fosfat merupakan bentuk garam 3,4 DAP yang dinilai lebih stabil, efektif dan aman.

#### **Imunoglobulin Intravena (IVIG):**

Pada kasus LEMS berat dan progresif dapat diberikan IVIG sebagai lini pertama dengan dosis 2 gram/kgBB selama 3-5 hari diikuti 1 gram/kgBB setiap minggu, terutama jika pemberian amifampridine tidak menunjukkan perbaikan klinis.



Imunomodulator:

Prednisolon jangka panjang dan azatioprin dapat dipertimbangkan pada kasus LEMS dengan dosis prednisolon 1.5 mg/kgBB selang 1 hari, azatioprin 2.5 mg/kgBB per hari. Penelitian retrospektif menunjukkan pada pasien LEMS tanpa kanker dapat mencapai remisi klinis dalam 3 tahun pertama pengobatan. Prednisolon dosis tinggi menunjukkan perbaikan gejala ringan hingga sedang namun efek akan menghilang bila dosis diturunkan pada pasien LEMS dengan kanker.

Pertukaran plasma:

Pertukaran plasma dapat dilakukan selama 5 hari dengan mengeluarkan 3-4 liter per hari. Pilihan terapi ini dapat digunakan pada kasus LEMS berkaitan dengan kanker maupun tidak.

### Prognosis

Prognosis LEMS ditentukan oleh stadium KPKSK. Diperlukan penapisan dengan CT scan toraks kontras, PET scan dan bronkoskopi untuk mencari bukti keganasan pada seseorang yang didiagnosis LEMS. Evaluasi dapat dilakukan setiap 3-6 bulan. Mayoritas kasus LEMS dengan KPKSK memiliki prognosis yang buruk dan jarang mengalami perbaikan secara penuh.

### Rujukan

1. Motomura M, Nakata R, Shiraishi H. Lambert–Eaton myasthenic syndrome: Clinical review. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 7;2016:238–245
2. Jayarangaiah A, Kariyanna P. Lambert eaton myasthenic syndrome [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507891/>
3. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD00327
4. Dean S, McCracken J, Kosmider S, Herath D. Lambert-Eaton myasthenic syndrome developing post-diagnosis of small-cell lung cancer. *Intern Med J*. 2018 Dec;48:1541-1542.



# Sindrom Loeffler

*Loeffler's Syndrome*  
Syarifah Jannatin Aliyah

## Definisi

Sindrom Loeffler adalah sindrom yang dikaitkan dengan akumulasi eosinofil pada paru dan infiltrat pada pemeriksaan radiologi. Sindrom ini pertama kali ditemukan oleh Loeffler pada tahun 1932 dan pada tahun 1952 sindrom ini masuk sebagai salah satu penyebab pneumonia eosinofilik.

## Epidemiologi

Sindrom Loeffler merupakan kondisi yang jarang ditemukan. Infeksi cacing berhubungan dengan sindrom Loeffler, salah satu contoh adalah askariasis. Kasus askariasis memiliki prevalens yang cukup tinggi yaitu 20-67% pada anak di daerah pedesaan. Tidak ada data spesifik pada kasus sindrom Loeffler.

## Etiologi

Penyebab tersering sindrom ini adalah akibat infeksi *Ascaris lumbricoides*. Infeksi parasit lain dan reaksi hipersensitivitas akut terhadap obat juga dapat menjadi etiologi pneumonia eosinofilik.

Infeksi parasit	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Ascaris lumbricoides</i> (tersering)</li> <li>• <i>Ascaris suum</i></li> <li>• <i>Necator americanus</i></li> <li>• <i>Strongyloides stercoralis</i></li> <li>• <i>Ancylostoma braziliense</i></li> <li>• <i>Ancylostoma caninum</i></li> <li>• <i>Ancylostoma duodenale</i></li> <li>• <i>Toxocara canis</i></li> <li>• <i>Toxocara cati</i></li> <li>• <i>Entamoeba histolytica</i></li> <li>• <i>Fasciola hepatica</i></li> <li>• <i>Dirofilaria immitis</i></li> <li>• <i>Clonorchis sinensis</i></li> <li>• <i>Paragonimus westermani</i></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotik : Dapson, etambutol, isoniazid, nitrofurantoin, penisilin, tetrasiklin</li> <li>• Antikejang - Karbamazepin, fenitoin, asam valproat</li> <li>• Antiinflamasi dan imunomodulator : Aspirin, azatioprin, beklometason, metotreksat,</li> </ul>

## Patofisiologi

Pada awalnya, Sindrom Loeffler diduga berhubungan dengan perpindahan parasit melalui paru pada fase kehidupan di dalam tubuh pejamu. Setelah telur *Ascaris lumbricoides* tertelan, larva menetas di usus dan menembus limfatik mesenterika serta vena untuk memasuki sirkulasi paru. Larva menetap di kapiler paru dan melanjutkan siklus hidup dengan bermigrasi melalui dinding alveolar. Larva kemudian naik ke cabang bronkus, tertelan kembali ke usus dan menjadi dewasa. Proses ini memakan waktu kurang lebih 10-16 hari setelah telur cacing tertelan. Parasit lain, seperti *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* dan *Strongyloides stercoralis*, mempunyai siklus yang mirip dengan *Ascaris lumbricoides*, dengan perjalanan bentuk larva melalui dinding alveolar. Parasit ini masuk ke tubuh manusia melalui kulit.

Namun, pada perkembangan saat ini, pneumonia eosinofilik juga berhubungan dengan parasit yang siklus hidupnya tidak mencakup perjalanan melalui paru dan konsumsi obat-obatan. Dalam hal ini, akumulasi eosinofilia paru kemungkinan disebabkan oleh



hiperresponsivitas imunologis. Mekanisme imunopatogenesis yang tepat untuk reaksi ini masih belum diketahui.

### Gejala Klinis

Gejala sindrom Loeffler pada umumnya ringan atau bahkan tidak ada. Gejala dapat hilang secara spontan setelah beberapa hari atau paling lama setelah 2-3 minggu. Batuk adalah gejala yang paling umum ditemukan. Demam, malaise, mengi dan sesak napas juga dapat ditemukan. Gejala yang lebih jarang, yaitu mialgia, anoreksia dan urtikaria. Faktor risiko terinfeksi parasit salah satunya, yaitu bepergian ke daerah endemik parasit berada.

Pemeriksaan fisis umumnya normal. Namun, terkadang dapat dijumpai ronki atau mengi pada auskultasi paru. Ronki umumnya ditemukan pada pneumonia eosinofilik akibat obat. Gambaran kelainan kulit pada sindrom hipereosinofilik dilaporkan pada beberapa kasus.

### Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk membantu penegakan sindrom Loeffler diantaranya pemeriksaan darah perifer lengkap, dapat ditemukan peningkatan kadar eosinofil sekitar 5-20%, bahkan pada eosinofilia yang diinduksi obat dapat meningkat hingga 40%. Pemeriksaan mikroskopis tinja dapat dilakukan untuk mencari parasit. Pemeriksaan IgE dapat menunjukkan peningkatan kadar IgE. Pemeriksaan sputum maupun bilasan lambung dapat menunjukkan larva. Pemeriksaan bilasan bronkoalveolar dan analisis selular menunjukkan peningkatan kadar eosinofil.

Pemeriksaan radiografi yang dapat dilakukan adalah foto toraks atau CT scan toraks. Pemeriksaan foto toraks dapat ditemukan abnormalitas unilateral atau bilateral. Infiltrat yang ditemukan dapat bermigrasi dan swasirna dalam 2-4 minggu. Pada pemeriksaan CT scan toraks dapat ditemukan dominan pola konsolidasi dan opasitas kaca asahan (*ground-glass opacity*) yang dapat membentuk gambaran *halo sign*.

Bronkoskopi dan bilasan bronkus jarang dilakukan pada kasus ini. Sebuah laporan menyebutkan jumlah total sel eosinofil dan limfosit yang

ditemukan pada bilasan bronkus pasien pneumonia eosinofilik yang diinduksi obat meningkat secara bermakna dibandingkan dengan kondisi sehat. Namun demikian, temuan ini tidak spesifik untuk pneumonia eosinofilik akibat obat saja.

### **Tata Laksana**

Pada kondisi tanpa gejala, umumnya tidak diperlukan tata laksana spesifik karena kondisi ini bersifat swasirna. Apabila diketahui etiologi eosinofilia adalah akibat induksi obat maka pemberian obat tersebut dapat dihentikan. Apabila diakibatkan infeksi parasit, maka perlu diberikan terapi yang tepat untuk infeksi parasit tersebut.

Kondisi sindrom Loeffler dengan gejala yang berat diperlukan pemberian steroid sistemik yang memiliki efektivitas tinggi dengan mekanisme kerja menghambat sitokin proinflamasi terutama interleukin 5 (IL-5) dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) sehingga kadar eosinofil dapat menurun.

### **Rujukan**

1. Kunst H, Mack D, Kon OM, et. al. Parasitic infections of the lung: a guide for the respiratory physician. *Thorax*. 2011. 66:528-36.
2. Ozdemir O. Loeffler's syndrome: a type of eosinophilic pneumonia mimicking community-acquired pneumonia and asthma that arises from *Ascaris lumbricoides* in a child. *North Clin Istanb*. 2020. 7 (5):506-7.
3. Podder I, Chandra S, Gharami RC. Loeffler's Syndrome Following Cutaneous Larva Migrans: An Uncommon Sequel. *Indian J Dermatol*. 2016 Mar-Apr;61(2):190-2



# Sindrom Batuk Hipersensitif

*Cough Hypersensitivity Syndrome*

Anggrainy Treeseptiani Obiraga

## Definisi

Batuk merupakan suatu respons fisiologis yang penting sebagai perlawanan terhadap paparan iritan pada saluran napas. Sindrom batuk hipersensitif / *Cough hypersensitivity syndrome* (CHS) didefinisikan sebagai suatu kondisi klinis yang ditandai dengan peningkatan refleks batuk yang dipicu oleh paparan termal, mekanik atau kimia. Kondisi ini dapat terjadi pada beberapa populasi rentan meski tingkat paparan yang diterima cukup rendah.

## Epidemiologi

Pada beberapa literatur menyebutkan bahwa batuk hipersensitivitas bersifat kronik. Angka kejadian CHS lebih sering dijumpai pada perempuan dibandingkan laki-laki, paparan yang paling sering menyebabkan kondisi ini pada beberapa penelitian antara lain asam sitrat dan asam tartarat. Usia tidak memiliki hubungan langsung dengan meningkatnya angka kejadian CHS meski pada literatur menyebutkan bahwa CHS terjadi setelah masa pubertas dan lebih sering terjadi pada usia lanjut yaitu sekitar 60-69 tahun.

## Etiologi

Berikut ini adalah beberapa penyebab tersering sindrom batuk hipersensitif :

- Infeksi saluran napas
- Polusi udara
- Inhalasi zat kimia
- Alergen

- Asap rokok
- Penggunaan *ACE inhibitor*

Selain itu beberapa penyakit juga dapat memperberat atau mencetuskan CHS, antara lain :

- Asma
- Bronkitis eosinofilik
- Rinitis atau rinosinusitis
- *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD)

### **Patogenesis**

Berbagai pajanan seperti infeksi atau zat iritan menginduksi peningkatan *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1) dan berbagai neuropeptida yang akan mengaktivasi mekanoreseptor yang bertanggung jawab pada proses batuk. Inflamasi saluran napas diduga memiliki peran penting dalam proses aktivasi saran sensorik pada CHS. Batuk diinisiasi oleh aktivasi vagal aferen di saluran napas utama. Agen inflamasi endogen seperti bradikinin dan prostaglandin menginduksi pelepasan neurotransmitter serabut C-vagal yang kemudian akan menyebabkan refleks batuk.

Beberapa ahli setuju bahwa sindrom batuk hipersensitif perlu dibedakan dengan hiperaktivitas bronkus. Pada hiperaktivitas bronkus peran metakolin diketahui bekerja secara langsung pada reseptor muskarinik dan merupakan penyebab utama kontraksi otot polos saluran napas, sedangkan pada sindrom batuk hipersensitif merupakan respon aferen terhadap rangsang kimiawi atau mekanik yang mengaktifkan yang mengaktifkan neuron sensorik spesifik dan menimbulkan ekspulsif batuk.

### **Tanda dan gejala**

Pada pasien dengan CHS gejala yang dikeluhkan adalah pasien mengalami batuk kronik (batuk lebih dari 8 minggu) yang seringkali dipicu oleh udara dingin, olahraga, stres, parfum, bernyanyi atau berbicara. Batuk seringkali didahului oleh sensasi iritasi atau gatal di tenggorokan, pada beberapa pasien juga mengeluhkan rasa nyeri yang mendahului batuk.





## Diagnosis

- Gejala klinis : batuk kronik yang dipicu oleh alergen atau inhalasi zat iritan yang dapat disertai atau didahului oleh sensasi tidak nyaman di tenggorokan.
- Pemeriksaan fisis dilakukan untuk mencari sebab utama CHS seperti deviasi septum yang dapat menjadi penanda rinitis alergi. Suara napas mengi atau ronki pada pasien dengan infeksi saluran napas, asma, atau PPOK. Jari tabuh juga dapat ditemukan pada beberapa pasien yang mengalami hipoksemi kronik.
- Pemeriksaan penanda inflamasi.
- Pemeriksaan radiologi dan spirometri dapat dipertimbangkan sesuai kecurigaan penyakit dasar yang diderita pasien.

## Tata laksana

Tata laksana CHS adalah berdasarkan penyakit utama yang menyebabkan gejala klinis pada pasien. Hal yang terutama perlu diinformasikan kepada pasien adalah dengan menghindari paparan penyebab meningkatnya intensitas batuk. Pada beberapa kasus dapat diberikan antitusif golongan opiat seperti kodein jika batuk sangat mengganggu dan pemberian antihistamin golongan pertama seperti klorfeniramin atau difenhidramin juga harus dimasukkan ke dalam pertimbangan tata laksana.

## Prognosis

Prognosis CHS umumnya baik tergantung pada penyakit yang menjadi penyebab utama. Namun kondisi ini tetap perlu mendapatkan perhatian dan tata laksana yang baik, karena batuk yang terus-menerus dapat menyebabkan pasien menjadi stres dan sulit tidur sehingga menyebabkan pasien tidak produktif.

## Rujukan

1. Morice AH, Millqvist E, Belvisi MG, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF, Dal Negro RW, Dicpinigaitis P, Kantar A, McGarvey LP, Pacheco A. Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *European Respiratory Journal*. 2014;44:1132-48.
2. Pham J, Rangaswamy J, Avery S, Borg B, Martin C, Munsif M, Lin T, Dabscheck E. Updated prevalence, predictors and treatment



- outcomes for bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic stem cell transplantation. *Respiratory Medicine*. 2021;177:106286.
3. Song WJ, Morice AH. Cough hypersensitivity syndrome: a few more steps forward. *Allergy, asthma & immunology research*. 2017;9:394-402.
  4. Escamilla R, Roche N. Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough. *European Respiratory Journal*. 2014;44:1103-06.
  5. Morice AH. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough*. 2013;9:1-4.
  6. Singh N, Driessen AK, McGovern AE, Moe AA, Farrell MJ, Mazzone SB. Peripheral and central mechanisms of cough hypersensitivity. *Journal of Thoracic Disease*. 2020;12:5179.
  7. Chung KF, McGarvey L, Song WJ, Chang AB, Lai K, Canning BJ, Birring SS, Smith JA, Mazzone SB. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022;8:45.

**Kata kunci :** batuk kronik, hipersensitifitas, refleks batuk



# Sindrom Paraneoplastik

*Paraneoplastic Syndrome*

Prazna Shafira Putri

## Definisi

Sindrom paraneoplastik adalah sindrom klinis langka yang disebabkan oleh efek sistemik tumor, terjadi ketika sel-sel anti kanker sistem kekebalan tubuh menyerang sel-sel sehat di dalam tubuh sehingga menyebabkan serangkaian gejala. Gangguan ini dapat memengaruhi berbagai bagian tubuh termasuk sistem saraf, kulit dan sendi.

## Epidemiologi

Prevalens sindrom paraneoplastik yang tepat tidak diketahui karena kelangkaan sindrom ini. Namun, sindrom ini dapat terjadi pada penyakit keganasan apapun. Tinjauan literatur menunjukkan bahwa sindrom paraneoplastik terjadi pada 8% pasien kanker. Manifestasi neurologis berupa neuropati merupakan gambaran yang paling umum. Sindrom paraneoplastik lebih sering terjadi pada usia dewasa yang lebih tua dan laki-laki dibandingkan perempuan.

## Klasifikasi

Sebagian besar mengklasifikasikan sindrom paraneoplastik menjadi lima kelompok yaitu kelompok endokrin, neurologi, dermatologi, hematologi dan reumatologi.

Tabel 1. Kelompok endokrin

Sindrom	Gejala klinis	Hasil laboraturium	Kanker yang berhubungan	Pilihan terapi
<i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone</i> (SIADH).	Gangguan gaya berjalan, jatuh, sakit kepala, mual, kelelahan, kram otot, anoreksia, letargi, kejang, depresi pernapasan, koma	Hiponatremi: ringan (130-134 mEq/L, sedang (125-129 mEq/L) berat (<125 mEq/L) Peningkatan osmolalitas urin (>100 mOsm/kg pada hiponatremi euvolemik)	KPKSK, mesothelioma, kandung kemih, ureter, endometrium, prostat, orofaringeal, timoma, limfoma, sarkoma Ewing, otak, gastrointestinal (GI), payudara, adrenal	Batasi cairan (<1000 mL/hari) Asupan garam dan protein yang cukup Antibiotik: Demeclocycline 300-600 mg per oral dua kali sehari Conivaptan 20-40 mg/hari IV Tolvaptan, ~10-60 mg/hari per oral Larutan garam hipertonik (3%)
Hiperkalsemi	Perubahan status mental, kelemahan, ataksia, letargi, hipertonia, gagal ginjal, mual/muntah, hipertensi, bradikardi	Hiperkalsemi : ringan (10,5-11,9 mg/dL) sedang (12,0-13,9 mg/dL) berat ( $\geq 14,0$ mg/dL) Hormon paratiroid (PTH) : <20 pg/mL Peningkatan kadar <i>Parathyroid hormone-related protein</i> (PTHrP)	Kanker payudara, multiple myeloma, ginjal, sel skuamosa, limfoma, ovarium, endometrium	Normal saline 200-500 mL/jam Furosemid, 20-40 mg IV Pamidronate, 60-90 mg IV Zoledronate, 4 mg IV Prednison, 40-100 mg/hari per oral (untuk limfoma, myeloma) Kalsitonin, 4-8 IU/kg SC atau IM setiap 12 jam Mithramycin, 25 µg/kg IV Gallium nitrat 100-200 mg/m <sup>2</sup> /hari Infus IV kontinyu selama 5 hari Hemodialisis



Sindrom	Gejala klinis	Pemeriksaan diagnostik	Kanker yang berhubungan	Pilihan terapi
Sindrom Cushing	Kelemahan otot, edema perifer, hipertensi, penambahan berat badan, distribusi lemak sentripetal	Hipokalemi <3,0 mmol/L) peningkatan kortisol serum awal (>29,0 µg/dL) nilai <i>midnight</i> ACTH normal hingga meningkat (>100 ng/L)	KPKSK, tumor paru neuroendokrin, timoma, kanker tiroid meduler, GI, pankreas, adrenal, ovarium	Ketokonazol 600-1200 mg/hari per oral Oktreotida, 600-1500 µg/hari SC atau LAR oktreotida 20-30 mg IM setiap bulan Aminoglutethimide 0,5-2 g/hari per oral Metyrapone ~1,0 g/d per oral Mitotane, 0,5-8 g/d per oral Etomidate 0,3 mg/kg/jam IV Mifepristone 10-20 mg/kg/hari per oral Adrenalectomi
Hipoglikemi	Berkeringat, gelisah, gemetar, palpitasi, lapar, lemah, kejang, linglung, koma	Untuk <i>non-islet cell tumor</i> : glukosa rendah, insulin rendah (<1,44-3,60 µIU/mL), C-peptida rendah (<0,3 ng/mL), peningkatan rasio IGF-2:IGF-1 (>10:1) Untuk insulinoma: glukosa rendah, peningkatan insulin, peningkatan C-peptida, rasio IGF-2:IGF-1 normal	Mesothelioma, sarkoma, GI	Glukosa (oral dan/atau parenteral) Deksametason 4 mg 2 atau 3 kali setiap hari Prednison 10-15 mg/hari Diazoksida, 3-8 mg/kg/hari per oral Infus Glukagon 0,06-0,3 mg/jam IV Oktreotida, ~50-1500 µg/hari SC atau LAR oktreotida 20-30 mg IM setiap bulan <i>Human growth hormone</i> 2 U/hari SC

Tabel 2. Kelompok neurologi

Sindrom	Gejala klinis	Pemeriksaan diagnostik	Kanker yang berhubungan	Pilihan terapi
Ensefalitis limbik	Halusinasi, kehilangan ingatan, kejang, hipertermia, mengantuk, disfungsi endokrin	EEG: fokus epilepsi di lobus temporal FDG-PET: peningkatan metabolisme di lobus temporal MRI: hiperintensitas di lobus temporal medial Analisis CSF: pleositosis, peningkatan protein, peningkatan IgG	KPKSK (40%-50%), sel germinal testis (20%), payudara (8%), timoma, teratoma, limfoma Hodgkin	IVIG 400-1000 mg/hari (maksimal 2-3 g) Metilprednisolon (maksimal 1 g/hari IV) Prednison 1 mg/kg/hari per oral <i>Plasma exchange</i> <i>Cyclophosphamide</i> Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV
Degenerasi serebelum	Ataksia, diplopia, disfagia, disartria, pusing, mual, muntah	FDG-PET: peningkatan metabolisme serebelum (pada tahap awal) dan penurunan metabolisme (tahap akhir) MRI: atrofi serebelar (tahap akhir)	KPKSK, ginekologi, limfoma Hodgkin, payudara	IVIG 400-1000 mg/hari (maksimal 2-3 g) Metilprednisolon (maksimal 1 g/hari IV) <i>Plasma exchange</i> <i>Cyclophosphamide</i> Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV
<i>Lambert-Eaton myasthenia syndrome</i> (LEMS)	Kelemahan otot proksimal ekstremitas bawah, kelelahan, kelemahan diafragma, gejala bulbar, gejala otonom (ptosis, impotensi, mulut kering)	EMG: respons menurun bertahap dengan stimulasi terendah tetapi respons meningkat dengan stimulasi tinggi	KPKSK(3%), prostat, serviks, limfoma, adenokarsinoma	3,4-DAP, maksimal 80 mg/hari per oral Guanidine 575 mg/hari per oral Pyridostigmine 240-360 mg/hari per oral Prednisolon 60-100 mg per oral dua hari sekali Azathioprine, (maksimal 2,5 mg/kg/hari) per oral

Sindrom	Gejala klinis	Pemeriksaan diagnostik	Kanker yang berhubungan	Pilihan terapi
Myastenia gravis	Kelemahan otot bulbar mata dan tungkai, kelemahan diafragma	EMG: penurunan respons terhadap rangsangan saraf berulang	Timoma (15%)	IVIG 400-1000 mg/hari (maksimal 2-3 g) <i>Plasma exchange</i> Timektomi Piridostigmin 600 mg/hari per oral Prednison 1 mg/kg/hari Azathioprine (maksimal 2,5 mg/kg/hari) per oral Siklosporin A 3 mg/kg/hari Tacrolimus oral 3-4 mg/hari Mikofenolat mofetil 1-3 g/hari per oral Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> IV Siklofosfamid 50 mg/kg/hari IV selama 4 hari <i>Plasma exchange</i> IVIG, 400-1000 mg/hari (maksimal 2-3 gram)
Neuropati otonom	Neuropati panautonomic, disfungsi GI, mata/mulut kering, disfungsi usus/kandung kemih,	Dilatasi GI tetapi tidak ada obstruksi mekanis	KPKSK, timoma	Fludrokortison 0,1-1,0 mg/hari per oral Midodrine, 2,5-10 mg per oral 3 kali sehari Kafein 200 mg/hari per oral Untuk pseudo-obstruksi: Neostigmin 2 mg IV

Sindrom	Gejala klinis	Pemeriksaan diagnostik	Kanker yang berhubungan	Pilihan terapi
Neuropati sensorik subakut (perifer)	Parastesi, ataksia	<i>Nerve conduction study</i> (NCS): berkurang/tidak ada potensial aksi saraf sensorik Analisis cairan serebrospinal: pleositosis, peningkatan IgG	Kanker paru (70%-80% biasanya KPKSK, payudara, ovarium, sarcoma, Limfoma Hodgkin	Metilprednisolon, (maksimal 1 g/hari IV) Siklofosfamid 3 mg/kg/hari per oral IVIG 400-1000 mg/hari, maksimal 2-3 g <i>Plasma exchange</i>



Tabel 3. Kelompok dermatologi

Sindrom	Gejala klinis	Pemeriksaan diagnostik/hasil laboratorium	Kanker yang berhubungan	Pilihan terapi
Dermatomiositis (DM)	Ruam heliotrope, papula Gottron, ruam eritematosa pada wajah, leher, dada, punggung, atau bahu	Laboratorium: peningkatan serum CK, AST, ALT, LDH, dan aldolase EMG: peningkatan aktivitas spontan dengan fibrilasi Biopsi otot: peradangan septum perivaskular atau interfascicular, atrofi perifascicular	Ovarium, payudara, prostat, paru, kolorektal, limfoma non-Hodgkin, nasofaring	Prednison 80-100 mg/hari per oral Metilprednisolon (maksimal 1 g/hari IV) Azathioprine (maksimal 2,5 mg/kg/hari) per oral Metotreksat (maksimal 25 mg/minggu) per oral Siklosporin 2x100-150 mg per oral Mikofenolat mofetil 2 g/hari Siklofosamid, 0,5-1,0 g/m <sup>2</sup> IV IVIg 400-1000 mg/hari (maksimal 2-3 g)

Tabel 4. Kelompok reumatologi

Sindrom	Gejala klinis	Pemeriksaan diagnostik/hasil laboratorium	Kanker yang berhubungan	Pilihan terapi
<i>Hypertrophic osteoarthropathy</i> (HOA)	Jari tabuh, poliartritis simetris dan periostitis	Foto polos: reaksi periosteal <i>Bone scan</i> : serapan yang intens dan simetris pada tulang panjang	Tumor intratoraks, metastasis ke paru, metastasis ke tulang, karsinoma nasofaring, rhabdomyosarcoma	NSAID Analgesik opiate Pamidronate 90 mg IV Zoledronate 4 mg IV Terapi radiasi lokal





Tabel 5. Kelompok hematologi

Sindrom	Gejala klinis	Hasil laboratorium	Kanker yang berhubungan	Pilihan terapi
Trombositosis	Tanpa gejala (tidak ada kelainan perdarahan atau pembekuan)	Trombosit lebih dari 400.000/mm <sup>3</sup> , peningkatan serum IL-6	GI, paru, payudara, ginekologi, limfoma, ginjal, prostat, mesothelioma, glioblastoma, kepala dan leher	Tidak ada indikasi perawatan khusus
Anemi	Fatigue, sinkop, pucat	Hemoglobin (Hb) kurang dari 12 g/dL	Meningkat sekitar 80% pada pasien kanker paru	Tranfusi <i>packed red cell</i> (PRC)

### Patofisiologi

Patofisiologi sindrom paraneoplastik sangat kompleks dan belum sepenuhnya dapat dipahami. Namun, diyakini bahwa sindrom paraneoplastik disebabkan oleh respons sistem kekebalan tubuh terhadap keberadaan sel kanker di dalam tubuh. Sistem kekebalan tubuh mengenali sel kanker sebagai benda asing dan melakukan serangan. Pada beberapa kasus sistem kekebalan tubuh juga menyerang sel-sel sehat di dalam tubuh yang mengarah pada perkembangan sindrom paraneoplastik. Sistem kekebalan tubuh akan menghasilkan antibodi yang bereaksi silang dengan antigen pada sel kanker dan sel sehat. Antibodi ini yang kemudian dapat menyebabkan kerusakan pada sel sehat.

### Diagnostik

Diagnosis sindrom paraneoplastik memerlukan pendekatan yang sistematis. Langkah pertama dalam mendiagnosis sindrom paraneoplastik adalah mengevaluasi gejala klinis pasien. Sindrom paraneoplastik dapat muncul dengan berbagai gejala tergantung pada sistem organ yang terkena. Pencitraan seperti CT scan, MRI dan PET scan dapat membantu mengidentifikasi keberadaan tumor yang mungkin terkait dengan sindrom paraneoplastik. Selain melihat lokasi pemeriksaan tersebut juga dapat membantu mengidentifikasi luasnya tumor. Pemeriksaan laboratorium dapat membantu mengidentifikasi keberadaan autoantibodi yang terkait dengan sindrom paraneoplastik. Tes ini meliputi analisis serum dan CSF untuk antibodi onkoneural, anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo, anti-Ma dan antibodi



anti-amphiphysin. Biopsi dapat dilakukan untuk mengidentifikasi keberadaan sel inflamasi yang berhubungan dengan sindrom paraneoplastik.

### **Prognosis**

Sindrom paraneoplastik memiliki manifestasi klinis yang beragam, sehingga prognosis pun bervariasi. Beberapa kelainan paraneoplastik dapat sembuh secara spontan atau dengan pengobatan kanker primer. Kematian dapat disebabkan oleh perkembangan kanker yang mendasari, komplikasi pengobatan kanker, atau gangguan sistem yang tidak dapat disembuhkan, biasanya gagal napas akut, gagal jantung kongestif, atau gagal ginjal.

### **Rujukan**

1. Henry K. Paraneoplastic syndromes: definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. *Semin Diagn Pathol*. 2019;4:204–210.
2. Pelosof L, Gerber D. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:838-854.
3. Devine MF, Kothapalli N, Elkhooly M, Dubey D. Paraneoplastic neurological syndromes: clinical presentations and management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:175-186.
4. Baijens LW, Manni JJ. Paraneoplastic syndromes in patients with primary malignancies of the head and neck. Four cases and a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006 Jan;263(1):32-36.



# Sindrom Meigs

*Meig's Syndrome*  
Anggie Indari

## Definisi

Sindrom Meigs pertama kali ditemukan pada tahun 1937 oleh Joe Vincent Meigs dan John W Cass yang menemukan 7 kasus fibroma ovarium disertai dengan asites dan efusi pleura.

Sindrom Meigs ditegakkan bila terdapat :

- Tumor ovarium jinak : fibroma, *thecoma*, kistadenoma, tumor sel granulosa
- Asites
- Efusi pleura
- Resolusi asites dan efusi pleura setelah dilakukan pengangkatan tumor

## Epidemiologi

Fibroma ovarium terjadi 3% dari seluruh jenis tumor ovarium. Prevalens sindrom Meigs terjadi pada 1-10% dari jumlah kasus tersebut. Berdasarkan usia, sangat jarang ditemukan pada wanita dibawah 30 tahun. Namun banyak ditemukan pada wanita yang sudah menopause diatas 50 tahun dan mencapai puncaknya pada usia diatas 70 tahun.

## Patofisiologi

Etiologi sindrom Meigs belum diketahui secara pasti. Namun teori dari Meigs menyatakan bahwa asites terbentuk karena penekanan tumor pada saluran limfatik di abdomen. Ketidakseimbangan antara produksi cairan dan penyaliran vena serta limfatik menyebabkan edema stroma dan transudasi cairan. Cairan asites tersebut kemudian transudasi menuju rongga pleura membentuk efusi pleura. Teori lain menyatakan bahwa

cairan asites memasuki peritoneum melalui kapsul tumor ovarium. Selanjutnya cairan tersebut dapat memasuki rongga pleura melalui defek pada diafragma atau limfatik dan menyebabkan terbentuknya efusi pleura. Teori lain juga menyebutkan terdapat stimulasi hormon, torsi tumor dan produksi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) oleh sel tumor yang akan meningkatkan permeabilitas kapiler dan menyebabkan terjadinya asites dan efusi pleura.

### Manifestasi klinis

Gejala yang berkaitan dengan tumor ovarium dapat menetap dalam jangka waktu yang lama. Kadar estrogen berlebih dapat menyebabkan perdarahan uterus yang abnormal dan neoplasma endometrium. Gejala lain adalah perut membesar, prolaps uterus, inkontinensi urin, penurunan berat badan dan bengkak kedua kaki. Berkaitan dengan efusi pleura, pasien mengeluhkan sesak, batuk kering dan nyeri dada pleuritik, sedangkan asites menyebabkan distensi abdomen disertai nyeri. Pemeriksaan abdomen ataupun transvaginal dapat ditemukan massa di adneksa.



Gambar 1. CT scan perempuan, 62 tahun dengan sindrom Meigs. Ditemukan fibroma ovarium (I), efusi pleura (II) dan asites (III).

## Diagnosis

Setiap perempuan dengan tanda dan gejala asites disertai efusi pleura, harus dilakukan evaluasi massa di pelvis. Diagnosis sindrom Meigs dapat ditegakkan bila terdapat resolusi asites dan efusi pleura setelah tumor dihilangkan. Pemeriksaan laboratorium dapat membantu menemukan kondisi anemi, hipoalbuminemi, proteinuri, gangguan fungsi hati maupun kondisi gagal jantung kongestif. Foto toraks digunakan untuk evaluasi efusi pleura dan metastasis. USG abdomen dilakukan untuk evaluasi asites atau dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan CT scan abdomen untuk mengevaluasi lesi ganas, metastasis dan sirosis hati. Pemeriksaan USG pelvis juga digunakan untuk evaluasi organ pelvis. Torasintesis dilakukan untuk pengambilan cairan dan mengurangi gejala sesak. Berdasarkan penelitian, analisis cairan pleura yang banyak ditemukan adalah eksudat, akan tetapi penelitian lain juga dapat ditemukan cairan transudat.

## Diagnosis banding

Sindrom Meigs tidak dapat didiagnosis hingga pasien menjalani pembedahan, sehingga dibutuhkan diagnosis banding lain seperti :

- Karsinoma ovarium atau kanker lain di gastrointestinal, paru
- Sirosis hati
- Gagal jantung kongestif
- Sindrom nefrotik
- Tuberkulosis
- Sindrom pseudo Meigs : asites dan efusi pleura pada pasien dengan jenis tumor yang ditemukan pada sindrom Meigs.
- Sindrom pseudo-pseudo Meigs atau sindrom Tjalma : kombinasi asites, efusi pleura, peningkatan kadar CA 125 tanpa ditemukan tumor ovarium pada pasien *systemic lupus erythematosus* (SLE)

## Tata laksana

Pungsi berkala dapat dipertimbangkan dalam mengeluarkan cairan efusi pleura untuk mengurangi gejala sesak. Tata laksana kuratif dapat dilakukan operasi abdomen seperti laparotomi atau laparoskopi dengan pengambilan jaringan untuk dilakukan potong beku. Bila ditemukan tumor jinak pada wanita usia muda yang ingin mempertahankan fertilitasnya, dapat dilakukan unilateral *salpingo-oophorectomy*, sedangkan pada wanita



postmenopausal dapat dilakukan total abdominal histerektomi dengan bilateral *salpingo-oophorectomy* sehingga perlu tata laksana dengan bagian obstetri dan ginekologi. Seiring dengan pengangkatan tumor, asites dan efusi pleura akan mengalami perbaikan.

### Prognosis

Pada sindrom Meigs, ditemukan tumor jinak. Deteksi dan intervensi dini akan menghasilkan prognosis yang baik. Efusi pleura dan asites akan berangsur membaik saat tumor direseksi.

### Komplikasi

Pasien yang belum terdiagnosis dan tidak ditatalaksana dengan baik membutuhkan torasintesis berulang yang dapat menimbulkan komplikasi seperti infeksi dan perdarahan. Komplikasi tumor ovarium dapat menyebabkan kaheksi, prolaps uterus, inkontinensi urin. Tumor ovarium juga dapat memproduksi hormon yang dapat menyebabkan anemi berat karena perdarahan uterus yang abnormal.

### Rujukan

1. Mohammed SA, Kumar A. Meigs syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Diakses pada 20 Mei 2024 di <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644748/>.
2. Okuda K, Noguchi S, Narumoto O, Ikemura M, Yamauchi Y, Tanaka G, et al. A case of Meigs syndrome with preceding pericardial effusion in advance of pleural effusion. BMC Pulm Med. 2016;16:1-6.
3. Kortekaas KE, Pelikan HM. Hydrothorax, ascites and an abdominal mass: not always signs of a malignancy - Three cases of Meigs' syndrome. J Radiol Case Rep. 2018;12:17-26.
4. Altchek A. Clues to tumors: New concepts of symptoms, signs, syndromes, paraneoplastic syndromes, and predisposition to ovarian cancer. Diagnosis and management of ovarian disorders. 2003; 231-69.

**Kata kunci :** asites, efusi pleura, tumor ovarium



# Sindrom Hepatopulmoner

*Hepatopulmonary Syndrome*  
Anggrainy Treeseptiani Obiraga

## Definisi

Sindrom hepatopulmoner / *Hepatopulmonary syndrome* (HPS) didefinisikan sebagai suatu komplikasi penyakit hati yang menyebabkan vasodilatasi dan defek oksigenasi pada arteri intrapulmoner, tanpa temuan penyakit kardiopulmoner intrinsik. Ketiadaan penyakit kardiopulmoner perlu diperhatikan dalam penegakkan diagnosis HPS, sebab gejala yang ditimbulkan hampir serupa dan dapat juga disebabkan oleh penyakit jantung primer. Sindrom ini dapat umumnya terjadi pada orang dewasa namun pada beberapa kasus juga dapat terjadi pada usia anak.

## Epidemiologi

Sindrom hepatopulmoner lebih sering terjadi pada populasi kulit putih dibandingkan ras Hispanik atau kulit hitam. Prevalens HPS berkisar antara 4-30% pasien penderita sirosis hati. Prognosis pasien semakin buruk pada pasien dengan  $\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$  pada saat terdiagnosis. Tidak ada perbedaan bermakna antara populasi pasien laki-laki dan perempuan pada sindrom ini, dan tidak terdapat hubungan antara kebiasaan merokok dengan HPS.

## Etiologi dan Patofisiologi

Hingga saat ini penyebab HPS yang paling umum diketahui adalah hipertensi portal yang disebabkan oleh penyakit hati kronik atau sirosis hati. Ketidakseimbangan antara vasokonstriktor dan vasodilator pada vaskuler pulmonar diduga berkontribusi terhadap patogenesis HPS. Vasodilator yang paling banyak diteliti adalah *nitric oxide* (NO). Pada HPS, terjadi

peningkatan protein *endothelial NO synthase* (eNOS) pada pembuluh darah alveoli paru dan peningkatan aktivitas basal NOS. Diduga ada suatu hubungan yang kuat antara ekspresi eNOS tersebut dengan keparahan HPS. Selain NO, zat vasoaktif lainnya yang berperan dalam patogenesis HPS adalah *endothelin-1* (ET-1) dan *endothelin B* (ETB). ET-1 dapat merangsang efek vasodilator autokrin dengan meningkatkan aktivitas eNOS dan produksi NO melalui reseptor ETB di sel endotel vaskular, yang menimbulkan vasodilatasi intrapulmonar. Faktor-faktor yang berkontribusi dalam peningkatan ETB diduga disebabkan oleh sirkulasi hiperdinamik akibat peningkatan aliran darah pulmonar dan perubahan ekspresi reseptor ETB vaskular, serta peningkatan produksi sitokin, seperti *interleukin-1B* (IL-1B) dan hipoksia yang merangsang ekspresi ETB.

### Diagnosis

Pada anamnesis dapat ditemukan gejala seperti sesak napas yang dapat terjadi baik pada keadaan istirahat maupun saat aktivitas, akan tetapi sesak napas juga dapat terjadi pada pasien dengan penyakit hati kronik akibat asites, anemia atau kelemahan otot. Pada pasien dengan HPS juga dapat ditemukan sesak napas yang memberat saat posisi tegak namun akan membaik pada posisi terlentang yang disebut platipnea. Ortodeoksi juga dapat terjadi pada pasien HPS yaitu penurunan tekanan parsial oksigen > 4mmHg atau penurunan saturasi oksigen > 5% saat perubahan posisi dari terlentang ke posisi tegak. Platipnea dan ortodeoksia disebabkan oleh ketidakseimbangan ventilasi-perfusi. Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan sianosis perifer dan *spider nevi*. Gangguan hati juga perlu dibuktikan untuk diagnosis ini yaitu ditemukannya tanda sirosis, hipertensi portal atau varises esofagus. Sedangkan pada pemeriksaan fisis paru umumnya normal pada HPS.

Berikut adalah trias diagnosis HPS :

- Oksigenasi :  $PaO_2 < 80\text{mmHg}$  atau  $AaDO_2 > 15\text{mmHg}$  atau  $20\text{mmHg}$  jika usia > 64 tahun dengan udara ruangan.
- Vasodilatasi intrapulmoner terkonfirmasi dengan pemeriksaan ekokardiografi.
- Penyakit hepar yang diketahui yaitu sirosis dengan atau tanpa hipertensi portal.





Derajat keparahan HPS dibagi berdasarkan tekanan parsial oksigen saat pasien bernapas dengan udara ruangan :

- Ringan :  $\geq 80\text{mmHg}$
- Sedang :  $\geq 60\text{mmHg}$  hingga  $< 80\text{ mmHg}$
- Berat :  $\geq 50\text{ mmHg}$  hingga  $< 60\text{mmHg}$
- Sangat berat :  $< 50\text{mmHg}$  dengan udara ruangan atau  $< 300$  ketika menggunakan suplementasi oksigen 100%.

Pada pasien HPS, pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain foto toraks yang akan menunjukkan gambaran vaskular paru yang prominen namun gambaran ini tidak spesifik. Pada pemeriksaan analisis gas darah dapat dijumpai kadar  $\text{PaO}_2 < 70\text{mmHg}$ .

### Tata laksana

Terapi oksigen dianjurkan untuk pasien dengan HPS yang mengalami hipoksemi berat, peningkatan oksigenasi dan perbaikan hipoksemi akan memperbaiki kualitas hidup pasien. Beberapa terapi medikamentosa seperti aspirin, inhalasi NO dan somatostatin telah diuji coba untuk HPS, namun belum ada yang dapat memberikan manfaat secara konklusif.

### Prognosis

Pasien dengan HPS memiliki angka kematian yang meningkat dua kali lebih tinggi dibandingkan pasien dengan sirosis hepar tanpa HPS. Risiko kematian meningkat seiring dengan derajat beratnya penyakit.

### Rujukan

1. Wang YW, Lin HC. Recent advances in hepatopulmonary syndrome. J Chin Med Assoc 2005; 500-5.
2. Varghese J, dkk. Hepatopulmonary syndrome-past to present. Annals of Hepatology. 2007;135-42.
3. Roisin RR, Krowka MJ. Current concepts hepatopulmonary syndrome-a liver induced lung vascular disorder. N Eng J Med. 2008; 2378-88.
4. Gandhi KD, Taweeseedt PT, Sharma M, Surani S. Hepatopulmonary syndrome: An update. World Journal of Hepatology. 2021.

**Kata kunci** : hipoksemi, penyakit hepar kronik, platipne



# Sindrom Pernapasan Timur Tengah

*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)*  
Prazna Shafira Putri

## Definisi

Sindrom Pernapasan Timur Tengah (MERS) adalah infeksi virus saluran pernapasan akut yang disebabkan oleh *Novel betacoronavirus MERS coronavirus* (MERS-CoV). Penyakit ini pertama kali teridentifikasi di Arab Saudi pada tahun 2012. Kasus tersebut terbatas pada Semenanjung Arab dan negara-negara sekitarnya, serta pada wisatawan dari Timur Tengah.

## Epidemiologi

Sejak laporan pertama MERS-CoV di Arab Saudi pada tahun 2012, infeksi MERS-CoV pada manusia telah dilaporkan di 27 negara. Dari 2.605 kasus yang dilaporkan, sebagian besar kasus MERS-CoV (2.196; 84%) dilaporkan berasal dari Arab Saudi. Dari 937 kematian yang dilaporkan di 27 negara, total 856 (91%) kematian di Arab Saudi. Beberapa penelitian menunjukkan faktor risiko penularan MERS-CoV di negara tertentu berhubungan dengan paparan unta (dromedaris) atau produk mentahnya, penyakit kronik dan kontak erat dengan pasien MERS-CoV lainnya.



Tabel 1. Klasifikasi kasus MERS

Klasifikasi	Deskripsi
Kasus dalam penyelidikan ( <i>under investigated case</i> )	<p>a. Seseorang dengan Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) dengan tiga keadaan di bawah ini:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demam (<math>&gt; 38\text{ C}</math>) atau ada riwayat demam</li> <li>• Batuk</li> <li>• Pneumonia berdasarkan gejala klinis atau gambaran radiologis yang membutuhkan perawatan di rumah sakit. Perlu waspada pada pasien dengan gangguan sistem kekebalan tubuh (<i>immunocompromised</i>) karena gejala dan tanda tidak jelas.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>DAN</b></p> <p>Salah satu kriteria berikut:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Seseorang yang memiliki riwayat perjalanan ke Timur Tengah (negara terjangkit) dalam waktu 14 hari sebelum sakit, kecuali ditemukan etiologi/penyebab penyakit lain.</li> <li>2. Terdapat petugas kesehatan yang sakit dengan gejala sama setelah merawat pasien ISPA berat (<i>SARI / Severe Acute Respiratory Infection</i>), terutama pasien yang memerlukan perawatan intensif, tanpa memperhatikan tempat tinggal atau riwayat bepergian, kecuali ditemukan etiologi/penyebab penyakit lain.</li> <li>3. Adanya kluster pneumonia (gejala penyakit yang sama) dalam periode 14 hari, tanpa memperhatikan tempat tinggal atau riwayat bepergian, kecuali ditemukan etiologi/penyebab penyakit lain.</li> <li>4. Terdapat perburukan perjalanan klinis yang mendadak meskipun dengan pengobatan yang tepat, tanpa memperhatikan tempat tinggal atau riwayat bepergian, kecuali ditemukan etiologi/penyebab penyakit lain.</li> </ol> <p>b. Seseorang dengan Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA) ringan sampai berat yang memiliki riwayat kontak erat dengan kasus konfirmasi atau kasus probable infeksi MERS dalam waktu 14 hari sebelum sakit</p>

Klasifikasi	Deskripsi
Kasus <i>Probable</i>	<p>a. Seseorang dengan pneumonia atau ARDS dengan bukti klinis, radiologis atau histopatologis</p> <p><b>DAN</b></p> <p>Terdapat hubungan epidemiologis langsung dengan kasus konfirmasi MERS.</p> <p><b>DAN</b></p> <p>Tidak tersedia pemeriksaan untuk MERS atau hasil laboratoriumnya negatif pada satu kali pemeriksaan spesimen yang tidak adekuat.</p> <p>b. Seseorang dengan pneumonia atau ARDS dengan bukti klinis, radiologis atau histopatologis</p> <p><b>DAN</b></p> <p>Terdapat hubungan epidemiologis langsung dengan kasus konfirmasi MERS dan/atau memiliki riwayat tinggal atau berpergian dari negara terjangkit sejak 14 hari terakhir</p> <p><b>DAN</b></p> <p>Hasil pemeriksaan laboratorium inkonklusif (pemeriksaan skrining hasilnya positif tanpa konfirmasi lebih lanjut).</p>
Kasus Konfirmasi	Seseorang yang terinfeksi MERS dengan hasil pemeriksaan laboratorium positif.
Klaster	Bila terdapat dua orang atau lebih memiliki penyakit yang sama, dan mempunyai riwayat kontak yang sama dalam jangka waktu 14 hari. Kontak dapat terjadi pada keluarga atau rumah tangga, dan berbagai tempat lain seperti rumah sakit, ruang kelas, tempat kerja, barak militer, tempat rekreasi dan lainnya.

Dikutip dari (3)

## Etiologi

MERS-CoV adalah virus RNA rantai tunggal yang termasuk dalam famili *Coronaviridae*, genus *Betacoronavirus*. Virus ini termasuk virus zoonosis yang ditularkan antara hewan dan manusia. Virus ditularkan ke manusia dapat melalui kontak langsung atau tidak langsung dengan unta yang terinfeksi. Asal muasal virus ini belum sepenuhnya dipahami, namun berdasarkan analisis genom virus yang berbeda, diyakini bahwa virus ini



mungkin berasal dari kelelawar dan kemudian ditularkan ke unta pada suatu waktu di masa lalu.

### Patogenesis

Genom MERS-CoV memiliki panjang sekitar 30.119 nukleotida. Genom ini mengkodekan 16 protein non-struktural (nsp1–nsp16) pada ujung 5', empat protein struktural (S, E, M, dan N) pada ujung 3', dan lima protein tambahan pada ORF3, ORF4a, ORF4b, ORF5 dan ORF8. Reseptor MERS-CoV ialah dipeptidyl peptidase 4 (DPP4 atau CD26). DPP4 ditemukan pada sel parenkim manusia di jaringan hati, usus dan ginjal. DPP4 juga berperan penting dalam aktivasi sel T dan memberikan sinyal ko-stimulasi untuk respons imun sel T. Antigen MERS-CoV ditemukan pada pneumosit tipe I, tipe II, epitel bronkus bersilia, bronkiolus terminal tidak bersilia dan makrofag alveolar, yang merupakan tempat reseptor DPP4 terlokalisasi. Sehingga, MERS-CoV menyebabkan pneumonia akut dan disfungsi ginjal dengan gejala klinis.

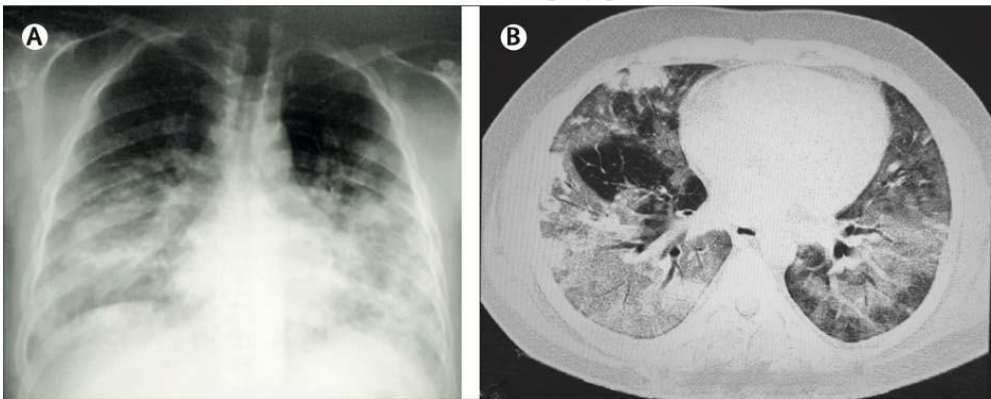
### Diagnosis

Manifestasi klinis MERS-CoV berupa gejala pernapasan atas ringan seperti batuk dan sesak napas hingga pneumonitis dan pneumonia dengan perkembangan cepat yang kemudian menyebabkan *acute respiratory distress* (ARDS) dan hipoksia paru. Beberapa uji diagnostik telah dikembangkan untuk mendeteksi infeksi akut virus corona MERS, termasuk *real-time reverse transcription PCR* (rRT-PCR). Pengujian ini dapat membedakan virus corona MERS dengan virus corona lainnya pada manusia, termasuk virus COVID-19. Khusus untuk MERS, spesimen yang dikumpulkan dari saluran pernapasan bagian bawah (misalnya kurasan bronkoalveolar, aspirasi endotrakeal, sputum) merupakan prioritas untuk pengujian, meskipun spesimen saluran pernapasan bagian atas dan serum juga dapat digunakan. RNA MERS-CoV juga telah terdeteksi dalam darah, urin, dan tinja—tetapi *viral load* jauh lebih rendah dibandingkan di saluran pernapasan. Untuk meningkatkan kemungkinan mendeteksi virus MERS, kumpulkan spesimen dari berbagai lokasi dan pada beberapa titik waktu selama perjalanan penyakit.



Tes serologi untuk MERS-CoV tidak dianggap sebagai tes diagnostik tetapi dapat digunakan untuk tujuan penelitian dan pengawasan. Spesimen serum harus dikumpulkan selama tahap akut penyakit dan diulangi selama fase pemulihan (>3 minggu setelah sampel awal dikumpulkan). Beberapa uji serologis tersedia untuk mendeteksi MERS-CoV: ELISA, *recombinant spike immuno-fluorescent assay*, dan *spike pseudoparticle neutralisation and microneutralisation assay*.

Berbagai temuan foto toraks yang abnormal namun tidak spesifik terlihat pada pasien dengan MERS-CoV. Kelainan ini termasuk bronkovaskular unilateral atau bilateral, infiltrat interstisial, opasitas retikuler, bayangan retikulonodular, nodul, efusi pleura, dan konsolidasi. Lobus bawah cenderung lebih terdampak dibandingkan lobus atas pada awal perjalanan MERS-CoV. *High-resolution CT (HRCT)* mungkin menunjukkan *ground glass opacities*.



Gambar 1. Kelainan pencitraan toraks pada pasien MERS-CoV  
(A) Foto toraks menunjukkan opasitas difus luas bilateral dan opasitas fokal. (B) CT scan toraks menunjukkan opasitas retikulonodular, *ground glass* bilateral luas dengan penebalan dinding bronkiolus

Dikutip dari (1)

## Tata laksana

Saat ini, tidak ada terapi MERS-CoV khusus yang tersedia untuk digunakan pada manusia. Manajemen klinis pada kasus MERS-CoV sebagian besar berfokus pada gejala dan perawatan suportif. Pada kasus MERS-CoV ringan dapat ditangani di rumah. Untuk pasien MERS-CoV berat pilihan terapi yang dapat diberikan mencakup inhibitor protease, kortikosteroid, agen antivirus (contoh interferon dan ribavirin), atau kombinasi obat-obatan dari kelompok tersebut. Penggunaan plasma konvalens belakangan masih menjadi perdebatan. Beberapa vaksin dan pengobatan khusus MERS-CoV sedang dalam pengembangan klinis. Sangat penting untuk fokus pada kemungkinan terjadinya wabah di masa depan dan memiliki rencana kesiapsiagaan yang mempertimbangkan strategi vaksinasi.

## Prognosis

Tingkat kematian MERS-CoV sekitar 30-40%, bergantung pada kondisi dasar pasien. Penyakit penyerta seperti penyakit ginjal stadium akhir, diabetes dan penyakit kardiopulmoner kronik, dikaitkan dengan peningkatan angka kematian. Keterlambatan diagnosis dan perawatan suportif juga mungkin berperan. Pasien yang dirawat di perawatan intensif dengan derajat berat memiliki keterbatasan kualitas hidup yang lebih tinggi. Jika dikaitkan dengan dampak jangka panjang MERS-CoV terhadap para penyintas, dampaknya sama seperti yang disebabkan oleh infeksi saluran pernapasan akut parah lainnya yang disebabkan oleh virus seperti parainfluenza, influenza, dan metapneumovirus. Pada sejumlah pasien yang sembuh dari MERS-CoV didapatkan gambaran fibrosis.

## Rujukan

1. Memish ZA, Perlman S, Kerkhove MDV, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. Lancet. 2020;395:1063–77.
2. World Health Organization. Disease Outbreak News; Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - Saudi Arabia.2023. Disitasi 14 Januari 2024. Dikutip dari <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON484>



3. Kementerian Kesehatan RI. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. *Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi MERS di INDONESIA*. Jakarta:Kementerian Kesehatan RI.2017;3-5.
4. Fadaka AO, Sibunyi NRS, Adewale OB, Akanbi MO, Klein A, Madiehe AM, et al. Understanding the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of SARS-CoV-2. *J Int Med Res*.2020;48:1-23.
5. Alnuqaydan AM, Almutary AG, Sukamaran A, Yang BTW, Lee XT, Lim WX, et al. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) Virus—Pathophysiological Axis and the Current Treatment Strategies. *AAPS Pharm Sci Tech*.2021;173:1-23.





# Sindrom Pneumonia Idiopatik

*Idiopathic Pneumonia Syndrome*  
Anggrainy Treeseptiani Obiraga

## Definisi

Sindrom pneumonia idiopatik / *Idiopathic Pneumonia Syndrome* (IPS) didefinisikan sebagai kerusakan paru akut dengan gejala menyerupai pneumonia dan bukti cedera alveolar yang tampak pada gambaran radiologis tanpa bukti keterlibatan infeksi saluran napas bagian bawah. Seiring dengan berjalannya waktu, IPS paling banyak ditemukan sebagai komplikasi pascatransplantasi sel punca / *hematopoietic stem cell transplantation* (HSCT) maka definisi IPS dikaitkan sebagai kerusakan paru akut akibat komplikasi tindakan HSCT. Definisi IPS berdasarkan konsensus *National Heart, Lung and Blood Institute* yaitu cedera paru yang ditandai dengan opasitas multilobar pada gambaran radiologis paru, ketiadaan infeksi saluran napas bawah dan fungsi paru yang abnormal.

## Epidemiologi

IPS merupakan penyumbang 30-40% kasus pneumonia interstitial yang tidak ditemukan etiologinya dan terjadi pada sekitar 11-17% pasien pasca-HSCT dengan median awitan sekitar 39-52 hari. Faktor risiko meningkatnya IPS pascatransplantasi adalah pada kasus keganasan dan usia lebih dari 20 tahun.

## Etiologi

Hingga saat ini penyebab IPS yang paling banyak disebutkan dalam rujukan adalah akibat komplikasi pasca-HSCT. Hal ini dikaitkan dengan pajanan iradiasi tubuh total / *total body irradiation* (TBI). Penelitian Wenger dkk

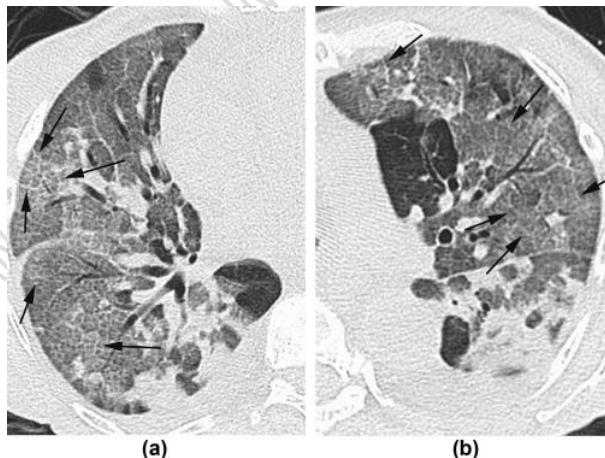
mengidentifikasi kondisi mieloblastif pada pasien IPS dengan dosis tinggi TBI ( $\geq 12$  Gy) yang bersifat toksik terhadap paru.

### Patogenesis

Mekanisme kerusakan paru pada IPS pasca-HSCT dikaitkan dengan pajanan TBI yang menginduksi penglepasan sitokin pro inflamasi dan meningkatkan permeabilitas kapiler. Limfosit T CD4 memiliki peran penting pada perkembangan IPS melalui 2 mekanisme. Pertama sel T secara langsung menyebabkan cedera lokal pada parenkim paru normal melalui penglepasan sitokin, kedua sel T meningkatkan akumulasi fibroblas yang berperan terhadap perkembangan fibrosis jaringan, selain itu terdapat keterlibatan makrofag alveolar melalui penglepasan sitokin seperti IL-1b, IL-12 dan TNF- $\alpha$ .

### Diagnosis

Gejala klinis IPS umumnya adalah batuk tidak produktif dan sesak napas yang progresif. Pada pemeriksaan fisis dapat dijumpai bunyi suara napas tambahan ronki, serta pada pemeriksaan spirometri kesan terdapat gangguan restriksi.



Gambar 1. (a) dan (b) menunjukkan gambaran *ground glass opacity* (GGO) yang ekstensif disertai retikulasi intralobular pada pasien perempuan usia 54 tahun dengan keluhan sesak napas progresif 4 bulan pasca-HSCT.

Hal-hal yang perlu diperhatikan pada diagnosis IPS yaitu bukti infiltrat multilobar pada pemeriksaan CT scan toraks, tanda dan gejala pneumonia serta ketiadaan bukti infeksi saluran napas bawah dari hasil pemeriksaan BAL, biopsi paru atau pewarnaan dan biakan mikroorganisme.

### **Tata laksana**

Tata laksana pada IPS meliputi tata laksana medikamentosa dan non medikamentosa. Pengobatan utama yaitu pemberian steroid yaitu metilprednisolon 1-2mg/kgBB/hari yang dapat diberikan baik secara peroral maupun intravena, selain itu tata laksana suportif meliputi suplementasi oksigen dan rehabilitasi medik juga dapat memperbaiki status fungsional pasien dengan IPS. Menurut ATS tahun 2010 pemberian kortikosteroid inhalasi dapat dipertimbangkan untuk pencegahan *Delayed Pulmonary Toxicity Syndrome* (DPTS) yang juga termasuk ke dalam definisi IPS. Hingga saat ini belum ditemukan literatur yang melaporkan indikasi dan efektivitas pemberian antifibrotik pada IPS.

### **Prognosis**

Prognosis penyakit ini secara garis besar kurang baik, pada beberapa literatur melaporkan bahwa pasien dengan IPS pasca-HSCT mengalami progresivitas penyakit dalam kurun waktu kurang lebih 120 hari dan kematian dapat terjadi pada 1 tahun berikutnya, hal ini juga dapat diperberat jika pasien memiliki riwayat penggunaan ventilasi mekanik.

### **Rujukan**

1. Wenger DS, Triplette M, Crothers K, Cheng GS, Hill JA, Milano F, Shahrir S, Schoch G, Vusse LK. Incidence, risk factors, and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020 Feb 1;26(2):413-20.
2. Panoskaltsis-Mortari A, Griesse M, Madtes DK, Belperio JA, Haddad IY, Folz RJ, Cooke KR. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011 May 1;183(9):1262-79.



3. Criner RN, Ahya VN. Idiopathic Pneumonia Syndrome. In Pulmonary and Critical Care Considerations of Hematopoietic Stem Cell Transplantation 2023 Jun 15 (pp. 221-232). Cham: Springer International Publishing.
4. Kantrow SP, Hackman RC, Boeckh M, Myerson D, Crawford SW. IDIOPATHIC PNEUMONIA SYNDROME: Changing Spectrum of Lung Injury after Marrow Transplantation: 1. Transplantation. 1997 Apr 27;63(8):1079-86.
5. Tanaka N, Kunihiro Y, Kobayashi T, Yujiri T, Kido S, Ueda K, Matsunaga N. High-resolution CT findings of idiopathic pneumonia syndrome after haematopoietic stem cell transplantation: based on the updated concept of idiopathic pneumonia syndrome by the American Thoracic Society in 2011. Clinical radiology. 2016 Oct 1;71(10):953-9.

**Kata kunci :** cedera paru, opasitas multilobar, transplantasi sel punca



# Sindrom Hantavirus Pulmoner

*Hantavirus Pulmonary Syndrome*

Anggie Indari

## Pendahuluan

Hantavirus merupakan virus *ribonucleic acid* (RNA) rantai tunggal. Infeksi Hantavirus terjadi melalui inhalasi aerosol dari ekskresi hewan pengerat yang terinfeksi. Infeksi yang ditimbulkan dapat berupa *Hantavirus Pulmonary Syndrome* (HPS) atau bisa disebut juga *Hantavirus Cardiopulmonary Syndrome* (HCPS) serta *Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* (HFRS). Hantavirus dinamai seperti nama sungai Hantan di Korea Selatan. Virus ini pertama kali menyebabkan HFRS di Korea pada pasukan perang Korea tahun 1951 dan 1953. Hantavirus kemudian ditemukan sebagai etiologi HPS atau HCPS pada tahun 1993 di Amerika. Penelitian kasus dan kontrol menemukan pajanan hewan pengerat menjadi salah satu faktor risiko infeksi tersebut.

## Etiologi

Terdapat 11 jenis virus dari *family Hantaviridae* yang diperantarai hewan pengerat. Hewan pengerat yang terinfeksi akan mengeluarkan virus melalui urin, kotoran dan air liur selama beberapa minggu hingga bulan. Manusia akan terinfeksi melalui inhalasi aerosol yang terkontaminasi dengan virus. Beberapa virus yang dapat menyebabkan HPS adalah virus *Bayou*, *Andes*, *Sin Nombre*, *Choclo*, *Laguna Negra* dan *Rio Mamore*.

## Epidemiologi

Endemik dan epidemik HPS berkaitan dengan peningkatan populasi hewan pengerat seperti tikus. *Virus Sin Nombre* ditemukan pada kebanyakan kasus HPS di Amerika dan Kanada. Total 728 kasus penyakit Hantavirus

dilaporkan di Amerika antara tahun 1993 dan 2017. Sebanyak 95% kasus tersebut terjadi di daerah Sungai Mississippi dengan kebanyakan kasus terjadi di Meksiko dan Kolorado. Dari keseluruhan kasus, 63% pasien yang terinfeksi berjenis kelamin laki-laki dengan rata-rata usia 38 tahun.

### **Patofisiologi**

Hantavirus merupakan virus RNA rantai tunggal yang mengandung membran lipid glikoprotein Gn dan Gc yang menempel pada membran tersebut. Fungsinya adalah untuk penempelan virus ke sel. Infeksi Hantavirus terjadi melalui inhalasi partikel virus dan deposisi di terminal bronkiolus. Makrofag alveolar terinfeksi diikuti dengan kondisi viremia yang menyebabkan infeksi semakin meluas di endotel kapiler pulmoner. Infeksi juga dapat menyebar ke organ lain melalui sistem limfatik. Hantavirus memasuki sel endotelium dimediasi oleh reseptor integrin. Integrin B3 merupakan reseptor yang patogenik, sedangkan B1 merupakan reseptor non-patogenik. Integrin B3 terdapat pada platelet dan sel endotel. Interaksi dengan protein tersebut dapat berpengaruh pada permeabilitas vaskular, aktivasi dan adhesi platelet. Pelepasan sitokin proinflamasi dan antivirus termasuk TNF- $\alpha$ , IL-1 dan IFN- $\gamma$  juga dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular hingga terjadi edema paru.

### **Manifestasi klinis**

Anamnesis mengenai riwayat perjalanan penyakit berperan penting. Riwayat pajanan hewan pengerat akan menjadi pemicu untuk evaluasi infeksi yang diperantarai oleh hewan tersebut. Terdapat tiga fase pada infeksi Hantavirus, yaitu :

1. Fase prodromal : Muncul gejala tidak khas. Pasien akan merasakan demam, menggigil, nyeri sendi dan sesak napas. Penyakit kemudian berkembang dan muncul gejala gastrointestinal seperti nyeri perut, mual, muntah dan diare.
2. Fase kardiopulmoner : terjadi kebocoran kapiler yang menyebabkan penurunan curah jantung, hipotensi hingga kondisi syok. Fase ini ditandai dengan edema paru, aritmia dan koagulopati. Trombositopeni terjadi pada hampir seluruh pasien disertai dengan peningkatan kreatinin pada beberapa kasus.
3. Fase konvalesen : resolusi gejala kardiopulmoner.



## Diagnosis

Laboratorium untuk mendiagnosis infeksi Hantavirus dapat dilakukan dengan pemeriksaan serologi untuk mendeteksi antibodi imunoglobulin M (IgM) dan imunoglobulin G (IgG). Pemeriksaan *Reverse Transcriptase - Polymerase chain reaction* (RT-PCR) dapat mendeteksi RNA pada masa awal infeksi. Akan tetapi, karena RNA virus hanya dapat terdeteksi pada fase awal infeksi, maka pemeriksaan dengan hasil negatif tidak dapat menyingkirkan penyakit tersebut.

## Diagnosis banding

Berdasarkan tanda dan gejala, infeksi Hantavirus dapat didiagnosis banding dengan pneumonia bakteri, syok kardiogenik, syok sepsis, infeksi demam dengue maupun pneumonia virus lainnya.

## Tata laksana

Saat ini belum terdapat antivirus yang disetujui untuk pengobatan infeksi Hantavirus, sehingga perawatan bersifat suportif termasuk bantuan ventilasi mekanis. Perawatan dini di ruangan intensif dapat dipertimbangkan karena perjalanan penyakit yang berkembang cepat hingga membutuhkan ventilator. Seperti infeksi virus lainnya, vaksin juga dibutuhkan. Akan tetapi, tingginya keragaman genetik dan antigenik dari virus ini menjadi tantangan dalam pembuatan vaksin tersebut. Beberapa terapi yang sempat diteliti sebagai terapi adalah Ribavirin dan Favipiravir. Namun keduanya belum berperan bermakna terutama pada fase yang berat. Imunoterapi yang dapat menghambat peningkatan permeabilitas vaskular juga masih dalam penelitian. Selain terapi farmakologi, tata laksana nonfarmakologi juga berperan penting. Diagnosis dini dan pencegahan penyakit yang melibatkan manajemen lingkungan dan edukasi masyarakat menjadi bagian penting termasuk dalam membatasi kontak dengan hewan pengerat.

## Prognosis

Infeksi HPS memiliki tingkat mortalitas mencapai 38%. Masa pemulihan bervariasi pada berbagai pasien akan tetapi tidak ada komplikasi jangka panjang yang ditemukan.

## Rujukan

1. MacNeil A, Nichol ST, Spiropoulou CF. Hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res.* 2011;162:138-147.
2. Ferro I, Bellomo CM, López W, Coelho R, Alonso D, Bruno A et al. Hantavirus pulmonary syndrome outbreaks associated with climate variability in Northwestern Argentina, 1997–2017. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14;1-5.
3. Munir N, Jahangeer M, Hussain S, Mahmood Z, Ashiq M, Ehsan F et al. Hantavirus diseases pathophysiology, their diagnostic strategies and therapeutic approaches: A review. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021;48:20-34.
4. Akram SM, Mangat R, Huang B. Hantavirus cardiopulmonary syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Diakses pada 20 Mei 2024 di <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083610/>.

**Kata kunci** : edem paru, hewan pengerat, trombositopeni





# Sindrom Imotilitas Silia

*Immotile-cilia syndrome*

Anggrainy T. Obiraga

## Pendahuluan

Sindrom Imotilitas Silia atau juga dikenal dengan Disikinesia silia primer (PCD) merupakan gangguan bersihan mukosilier kongenital yang disebabkan akibat lumpuh/disfungsi silia saluran napas sehingga tidak dapat bergerak dengan normal atau bahkan tidak dapat bergerak sama sekali. Penyakit ini sebenarnya sudah dilaporkan secara global dengan prevalens antara laki-laki dan perempuan sama besar, setidaknya 1 dari 75.000 orang terdiagnosis sebagai PCD namun mengalami keterlambatan diagnosis.

## Etiologi

Sel epitel saluran napas memiliki sekitar 200 silia per sel yang bergerak secara terkoordinasi untuk memaksimalkan sekresi sistem pernapasan. Mutasi pada gen yang mengkode struktur aksonemal dan komponen aksesori silia dapat menyebabkan diskinesia silia primer. Beberapa mutasi menghasilkan struktur abnormal dan mutasi lainnya menghasilkan fungsi abnormal. PCD paling sering diwariskan sebagai penyakit resesif autosomal (misalnya, pewarisan Mendel pada manusia [MIN] 244400), meskipun dominan autosomal(*FOXJ1-PCD*) dan pewarisan terkait-X(*PIH1D3-PCD*) telah dilaporkan. Lebih dari 50 varian genetik penyebab PCD yang berbeda telah dijelaskan, termasuk mutasi pada lengan dinein luar aksonal(*DNAH5*, *DNAH9*, *DNAH12*, *DNAI1*, *DNAL1*, *ARMC4*, *CCDC103*), lengan dinein bagian dalam(*DNALI1*), protein perakit(*DNAAF3*) dan jari-jari radial(*RSPH4A*, *RSPH9*). Keluarga mungkin memiliki gen yang bermutasi berbeda, tetapi memiliki gejala klinis yang sama.

## Manifestasi klinis

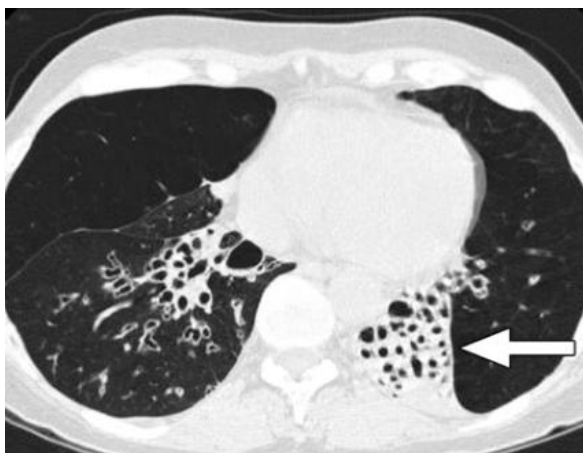
Bayi baru lahir dengan diskinesia silia primer sering mengalami gangguan pernapasan ringan, seperti takipne atau hipoksemi ringan, dan memerlukan pasokan oksigen tambahan selama beberapa jam hingga beberapa hari setelah lahir. Gejala pernapasan ini memiliki prognosis yang buruk di bulan pertama kehidupan pada 60% pasien dengan PCD. Sebagian besar orang dewasa dan anak-anak dengan diskinesia silia primer memiliki batuk produktif kronik. Pneumonia berulang juga sering terjadi dan dilaporkan oleh sekitar 75% pasien. Pada pemeriksaan fisis dapat dijumpai suara napas tambahan umumnya ronki pada auskultasi dan pada beberapa kasus juga dapat terdengar bunyi suara napas mengi terutama pada anak-anak.

## Diagnosis

Temuan umum pada radiografi dada dan HRCT termasuk hiperinflasi, penebalan peribronkial, atelektasis dan bronkiektasis. Bronkiektasis silinder atau sakular dapat terjadi, bahkan pada masa kanak-kanak dan biasanya memengaruhi lobus tengah dan bawah serta lingula. Bronkiektasis dilaporkan tampak pada HRCT pada semua orang dewasa dan sekitar 50% anak-anak. Pada anak-anak juga dapat tampak nodul sentrilobular kecil yang menyebar hingga 2 mm.

Pada pemeriksaan spirometri menunjukkan obstruksi jalan napas ringan hingga sedang dengan respons yang bervariasi terhadap bronkodilator. Namun, berbeda dengan pasien fibrosis kistik, volume ekspirasi paksa dalam satu detik (VEP1) tidak selalu berkorelasi dengan temuan HRCT. Analisis videomikroskopi kecepatan tinggi / *High Speed Videomicrocopy Analysis* (HSVA) dan mikroskopi elektron transmisi (TEM) adalah metode tradisional untuk memeriksa struktur dan pergerakan silia. Sampel dapat diambil dari sikatan pada saat pemeriksaan bronkoskopi, namun harus diambil pada saat infeksi akut sudah teratasi, disarankan 4-6 minggu setelah sembuh dari infeksi akut.





Gambar 1. Gambaran HRCT pada pasien perempuan usia 57 tahun dengan PCD menunjukkan gambaran bronkiektasis pada lobus tengah dan bawah, serta konsolidasi peribronkial terlihat pada lobus bawah paru kiri.

### Tata laksana

Tata laksana umumnya bersifat simptomatis, berikut ini adalah beberapa pilihan terapi pada sindrom imotilitas silia :

- N-asetilsistein : Agen mukolitik digunakan dengan tujuan untuk membuat dahak lebih mudah dibersihkan. NAC dapat menurunkan viskositas lendir secara in vitro dengan mendepolimerisasi oligomer glikoprotein mukin dan menunjukkan aktivitas antiinflamasi dan antioksidan. Dosis yang disarankan adalah 3x200mg atau 2x400mg secara peroral.
- Makrolid diketahui memiliki sifat bakteriostatik, serta efek anti-inflamasi dan imunomodulator. Suatu uji coba yang dilakukan oleh BESTCILIA meneliti efek azitromisin selama 6 bulan terhadap frekuensi eksaserbasi pada 90 pasien PCD. Subjek dipilih secara acak untuk menggunakan azitromisin 3 kali seminggu atau plasebo. Hasilnya, azitromisin dapat ditoleransi dengan baik dan terbukti mengurangi frekuensi eksaserbasi.

- Bronkodilator dan kortikosteroid inhalasi (ICS) : penggunaan agonis  $\beta_2$  agonis kerja pendek diharapkan meningkatkan pengeluaran dahak pada pasien dengan PCD serta pemberian ICS dosis tinggi dilaporkan dapat mengurangi frekuensi eksaserbasi.

### Prognosis

Pasien dengan diskinesia silia primer umumnya menjalani kehidupan yang aktif. Laju penurunan fungsi paru pada kelompok pasien ini jauh lebih lambat dibandingkan dengan fibrosis kistik. Namun, infeksi yang berulang atau kronik, misalnya sinusitis, mungkin akan memengaruhi kemampuan untuk bekerja secara normal.

### Rujukan

1. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193:317.
2. Afzelius BA, Mossberg B, Bergström SE. Immotile-cilia syndrome (primary ciliary dyskinesia) including Kartagener syndrome. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Vale D (Eds), McGraw Hill, New York 2000.
3. Afzelius BA, Stenram U. Prevalence and genetics of immotile-cilia syndrome and left-handedness. *Int J Dev Biol* 2006; 50:571.
4. PAFF, Tamara, et al. Current and future treatments in primary ciliary dyskinesia. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22.18: 9834.
5. Kennedy, Marcus P., et al. "High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia." *AJR Am J Roentgenol* 188.5 (2007): 1232-8.

**Kata kunci** : bersihan mukosilier, diskinesia silia primer, genetik



# Sindrom Karsinoid

*Carcinoid Syndrome*

Anggie Indari

## Definisi

Sindrom karsinoid menunjukkan kumpulan gejala yang disebabkan karena pelepasan faktor humoral seperti polipeptida, prostaglandin dan amino biogenik. Faktor tersebut terutama dikeluarkan dari tumor neuroendokrin diferensiasi baik yang sebelumnya disebut tumor karsinoid. Karsinoid tumor berasal dari sel neuroendokrin yang dapat mensekresikan berbagai peptida dan neuroamin. Lokasi paling sering ditemukan tumor tersebut adalah pada saluran gastrointestinal (60%) terutama di usus halus, trakeobronkial (25%) dan dapat juga ditemukan di ovarium serta ginjal.

## Epidemiologi

Sekitar 10% tumor neuroendokrin akan menyebabkan munculnya sindrom karsinoid. Penelitian oleh Halperin dkk di Amerika menemukan 9512 pasien tumor neuroendokrin dalam 11 tahun. Dari jumlah tersebut, sebanyak 19% pasien memiliki sindrom karsinoid. Penelitian lain menunjukkan bahwa kejadian terbanyak ditemukan pada pasien usia 50 - 70 tahun. Dengan peningkatan teknik deteksi tumor, insidens sindrom karsinoid menjadi meningkat setiap tahun.

## Patofisiologi

Patofisiologi sindrom karsinoid terjadi berdasarkan amino biologis aktif dan peptida yang memasuki sirkulasi sistemik seperti serotonin, histamin, takikinin dan prostaglandin. Produk bioaktif tersebut biasanya di inaktivasi di hati. Akan tetapi, pada pasien tumor neuroendokrin dengan metastasis ke hati, produk bioaktif tersebut secara langsung memasuki sirkulasi sistemik atau tidak bisa terinaktivasi karena perubahan fungsi hati. Kondisi

lain dapat menyebabkan pelepasan amino bioaktif langsung seperti tumor di usus dengan metastasis retroperitoneal, tumor ovarium atau karsinoid bronkial yang akan mengeluarkan amino bioaktif secara langsung ke sirkulasi sistemik. Serotonin dan prostaglandin menyebabkan peningkatan motilitas dan sekresinya yang berlebih pada saluran pencernaan dapat menyebabkan diare. Kanker paru neuroendokrin terutama memproduksi histamin yang dapat menyebabkan gatal atau pruritus dan kulit kemerahan atau *flushing*. Takikinin juga berperan dalam menyebabkan *flushing* karena efek vasodilasinya.

### Manifestasi klinis

Manifestasi klinis sindrom karsinoid yang paling sering muncul adalah *flushing* (84%) dan diare (70%). Kebanyakan *flushing* terjadi spontan terutama di wajah dan tubuh seperti leher dan dada, akan tetapi stres fisik, emosional, alkohol dan makanan yang mengandung tiramin seperti keju dan coklat dapat mencetuskan kondisi tersebut. *Flushing* yang berkaitan dengan karsinoid adalah *dry flushing*, berbeda pada kondisi panik yang berkaitan dengan gejala berkeringat. Bronkospasme terjadi pada 10-20% pasien. Gejala yang muncul berupa sesak dan mengi bersamaan dengan munculnya *flushing*. Gangguan jantung juga dapat terjadi karena deposit jaringan fibrosis di endometrium dan katup jantung.

### Evaluasi

Pemeriksaan penanda biokimia menjadi salah satu prosedur diagnostik pada sindrom karsinoid. Direkomendasikan dilakukan pemeriksaan kromogranin A dan tampung urin 24 jam untuk menilai 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA). Kromogranin A merupakan penanda neuroendokrin non spesifik yang dapat berguna sebagai skrining dan evaluasi fungsional dan non fungsional karsinoid. Kadar Kromogranin A berkaitan dengan massa tumor dan dapat menjadi informasi untuk prognosis dan monitoring respons terapi. Tampung urin 24 jam dilakukan untuk evaluasi 5-HIAA yang merupakan produk pemecahan serotonin. Pemeriksaan ini dapat berguna sebagai diagnosis dan evaluasi tumor karsinoid yang mensekresikan serotonin. Namun perlu dihindari makanan yang kaya akan serotonin dan triptofan seperti pisang, nanas, kiwi, alpukat, terong dan kacang serta obat-obatan seperti asetaminofen, guanifesin,



kafein, nikotin, metamfetamin dan fenobarbital yang dapat menyebabkan peningkatan kadar 5-HIAA sejak 3 hari sebelum pemeriksaan.

### **Tata laksana**

Terdapat beberapa modalitas terapi pada sindrom karsinoid diantaranya adalah somatostatin analog (SA), bedah dengan debulking pada tumor neuroendokrin stadium awal dan kemoterapi pada tumor neuroendokrin diferensiasi buruk. Somatostatin analog merupakan medikasi utama untuk sindrom karsinoid karena terjadi peningkatan ekspresi somatostatin reseptor (SSTR) pada tumor tersebut. Terdapat 2 somatostatin analog yang tersedia yaitu Ocreotide dan Lanreotide. Somatostatin merupakan peptida asam amino yang menghambat pelepasan sebagian besar hormon endokrin di gastrointestinal. Pemberian SA akan menghambat pelepasan amino biogenik yang akan mengontrol gejala seperti *flushing* dan diare. Ocreotide tersedia dalam bentuk injeksi kerja cepat dengan dosis 20 mg - 30 mg intramuskular setiap 4 minggu, sedangkan Lanreotide memiliki cara kerja panjang diberikan dengan dosis 60 mg - 120 mg setiap 4 minggu.

Reseksi tumor dapat menghilangkan sindrom karsinoid pada pasien yang terdiagnosis tumor neuroendokrin pada stadium awal. Pasien yang menjalani reseksi metastasis hepar atau hepatektomi juga dapat mengalami perbaikan simptomatik. Beberapa pasien dapat mengalami gejala yang menetap sehingga dapat dilakukan penambahan dosis Ocreotide atau Lanreotid menjadi setiap 3 minggu. Antidiare dapat diberikan terapi Loperamid, sedangkan terapi sistemik dapat diberikan kemoterapi dengan Everolimus.

### **Komplikasi**

Salah satu komplikasi sindrom karsinoid adalah krisis karsinoid. Krisis karsinoid dapat terjadi karena pelepasan neuropeptida berlebih saat kondisi stres dan menyebabkan ketidakstabilan hemodinamik yang berat karena kondisi akut *flushing* dengan bronkospasme dan hipotensi. Faktor yang dapat menstimulasi terjadinya krisis karsinoid adalah obat sedasi, anestesi, katekolamin, operasi dan nekrosis tumor yang menyebabkan keluarnya sejumlah zat vasoaktif. Pasien dengan sindrom karsinoid yang akan menjalani prosedur bedah berisiko tinggi terjadi krisis karsinoid. Bila



terjadi krisis karsinoid, Octreotide 500 hingga 1000 mcg IV bolus dapat diberikan diikuti pemberian infus 50 hingga 200 mcg/jam. Obat penghambat adrenergik seperti klonidin, klorpromazin dan kortikosteroid juga dapat digunakan pada kondisi krisis karsinoid.

### Prognosis

Pasien tumor neuroendokrin dengan sindrom karsinoid memiliki angka kesintasan yang lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak mengalami sindrom karsinoid.

### Rujukan

1. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18: 525-534.
2. Pandit S, Annamaraju P, Bhusal K. Carcinoid syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Diakses pada 20 Mei 2024 di <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846309/>.
3. Gade AK, Olariu E, Douthit NT. Carcinoid syndrome: a review. *Cureus.* 2020;12:1-10.
4. Rubin AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics.* 2018;73:1-9.

**Kata kunci :** diare, *flushing*, tumor neuroendokrin





# Sindrom Pernapasan Akut Berat

*Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*

Prazna Shafira Putri

## Definisi

Sindrom pernapasan akut berat (SARS) adalah penyakit pernapasan akut berat yang menular dan disebabkan oleh *SARS coronavirus* (SARS-CoV).

## Epidemiologi

Berdasarkan data *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), SARS diakui sebagai ancaman global pada bulan Maret 2003. SARS pertama kali muncul di Tiongkok Selatan pada bulan November 2002 dan menyebar dengan cepat ke lebih dari 30 negara di Asia, Eropa, dan Amerika Utara yang dibawa oleh para pelancong. Sejak tahun 2004, belum ada kasus baru SARS yang dilaporkan di dunia.

## Klasifikasi

Secara proposional ada 2 definisi kasus SARS, yaitu diduga dan diyakini sesuai kriteria WHO.

Tabel 1. Klasifikasi kasus SARS

Klasifikasi	Kriteria
<b>Diduga SARS</b>	<p>a. Seseorang yang menderita sakit dengan gejala :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Demam Tinggi (<math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math>), dengan</li> <li>● Satu atau lebih gangguan pernapasan, yaitu batuk, napas pendek dan kesulitan bernapas</li> <li>● Satu atau lebih keadaan berikut : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dalam 10 hari terakhir sebelum sakit, mempunyai riwayat kontak erat dengan seseorang yang telah didiagnosis sebagai penderita SARS *)</li> <li>2. Dalam 10 hari terakhir sebelum sakit, melakukan perjalanan ke tempat terjangkit SARS **)</li> <li>3. Penduduk dari daerah terjangkit</li> </ol> </li> </ul> <p>Keterangan:</p> <p>*) Kontak erat adalah orang yang merawat, tinggal serumah atau berhubungan langsung dengan cairan saluran pernapasan maupun atau jaringan tubuh seseorang penderita SARS</p> <p>**) Tempat yang dilaporkan terjangkit SARS adalah sesuai dengan ketetapan WHO sebagai negara terjangkit yang pada tanggal 1 April Canada (Toronto), Singapura, China (Guangdong, Hongkong SAR, Shanxi, Taiwan) dan Vietnam (Hanoi)</p> <p>b. Seseorang yang meninggal dunia sesudah tanggal 1 November 2002 karena mengalami gagal napas akut yang tidak diketahui penyebabnya dan tidak dilakukan otopsi untuk mengetahui penyebabnya. Pada 10 hari sebelum meninggal, orang tersebut mengalami salah satu atau lebih kondisi dibawah ini, yaitu :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kontak erat dengan seseorang yang telah didiagnosa terduga atau diyakini SARS</li> <li>2. Riwayat berkunjung ke tempat /negara yang terkena wabah SARS</li> <li>3. Bertempat tinggal /pernah tinggal di tempat/negara yang terjangkit wabah SARS.</li> </ol>



Klasifikasi	Kriteria
<b>Diyakini SARS</b>	Adalah kasus diduga ditambah dengan gambaran foto toraks menunjukkan tanda pneumonia atau <i>respiratory distress syndrome</i> , atau seseorang yang meninggal karena penyakit saluran pernapasan yang tidak jelas penyebabnya dan pada pemeriksaan autopsi ditemukan tanda patologis berupa <i>respiratory distress syndrome</i> yang tidak jelas penyebabnya
<b>Terkonfirmasi SARS</b>	<p>Seseorang yang sudah terbukti berdasarkan pemeriksaan berikut.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Konfirmasi positif PCR untuk SARS <ul style="list-style-type: none"> <li>Paling sedikit ditemukan dari 2 bahan klinik yang berbeda, atau</li> <li>Bahan klinik sama tapi dilakukan 2 hari kemudian atau lebih dalam masa sakit, atau</li> <li>Cara penilaian yang berbeda atau ulang PCR dengan bahan klinik asli</li> </ul> </li> <li>Serokonversi dengan ELISA atau IFA <ul style="list-style-type: none"> <li>Antibodi (-) pada masa akut antibodi test (+) pada masa konvalesen, atau</li> <li>Titer antibodi meningkat 4 x atau lebih diantara fase akut dan konvalesen</li> </ul> </li> <li>Isolasi virus <ul style="list-style-type: none"> <li>Isolasi dari SARS coronavirus pada biakan sel dengan PCR</li> </ul> </li> </ol>

## Etiologi

SARS disebabkan oleh salah satu jenis coronavirus yang dikenal dengan *SARS-associated coronavirus* (SARS-CoV), keluarga virus yang sama yang menyebabkan flu biasa. SARS-CoV adalah virus RNA berantai tunggal berukuran besar yang memiliki nukleokapsid heliks. Pada manusia penyakit ini biasanya dikaitkan dengan flu biasa, sedangkan pada hewan, penyakit ini dikaitkan dengan penyakit yang sangat mematikan. SARS-CoV diperkirakan berpindah dari reservoir hewan kelelawar tapal kuda melalui inang perantara pada musang palem dan kemudian ke manusia.

## Patofisiologi

SARS-CoV menggunakan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) untuk masuk ke inang dan mengenali reseptor ACE2 melalui pengikatan reseptor virus. Mutasi pada domain ini memungkinkan virus ini dan virus corona lainnya menyebabkan infeksi lintas spesies baru dan meningkat.

Setelah penularan, masa inkubasi biasanya 2 hingga 7 hari, dengan 95% pasien mengalami gejala pada hari ke 10. Puncak pelepasan virus terjadi pada sekresi pernapasan 6 hingga 11 hari setelah timbulnya gejala. Virus ini terkonsentrasi di paru dan usus kecil, yang merupakan area dengan kepadatan reseptor yang tinggi. Secara khusus, epitel alveolar menunjukkan fokus infeksi tertinggi. Infeksi ini menyebabkan efusi pleura, edema paru dan konsolidasi. Cedera paru diperkirakan disebabkan oleh respons imun yang tidak terkendali yang menyebabkan kelebihan jumlah sitokin proinflamasi. Beberapa pasien akan mengalami superinfeksi bakteri (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*), virus, atau jamur (*Aspergillus*, *Candida*).

## Tanda dan gejala

Gambaran klinis khas dari SARS meliputi demam, mialgia, batuk, kelelahan, dan sakit kepala, dengan demam sebagai gejala yang paling umum. SARS merupakan penyakit pernapasan yang unik karena virus ini memiliki fase prodromal yang lebih lama, yaitu 2 hingga 14 hari, sebagian besar pasien tidak menunjukkan gejala pernapasan. Pada akhir fase prodromal, fase pernapasan biasa dimulai dengan batuk kering yang diikuti dengan sesak napas yang kemudian berkembang menjadi gagal napas akut. Batuk produktif dan coryza jarang terjadi. Dalam kasus yang berat, gelombang kerusakan terlihat menjelang akhir minggu kedua. Kematian akibat SARS biasanya terjadi pada tahap lanjut dan sering dikaitkan dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), infeksi sekunder, syok septik dan komplikasi tromboemboli.

## Diagnosis

Pada pasien yang dicurigai menderita SARS, pemeriksaan diagnostik mencakup hitung darah lengkap, foto toraks, biakan darah, pewarnaan gram dan biakan dahak, pengujian antigen *Legionella* dan pneumokokus.



Pengujian SARS-CoV untuk diagnosis harus dilakukan melalui PCR dari sampel yang diperoleh dari setidaknya dua lokasi, diperiksa sedini mungkin dan diulangi lima hingga tujuh hari kemudian jika gejala berlanjut. Titer antibodi serum dengan ELISA adalah tes paling sensitif yang tersedia; namun, serokonversi memerlukan waktu berminggu-minggu sehingga kurang berguna untuk diagnosis pada saat perawatan.

Temuan hasil laboratorium bervariasi dengan kelainan yang paling umum teridentifikasi adalah jumlah limfosit yang rendah, peningkatan serum laktat dehidrogenase (LDH), kadar alanine aminotransferase (ALT) dan D-dimer.

Temuan radiografi serupa dengan penyebab pneumonia virus lainnya dan mungkin tampak normal selama fase prodromal. Foto toraks menunjukkan pola mulai dari normal hingga infiltrat perifer hingga infiltrat interstitial yang menyebar. Saat timbulnya penyakit, sekitar 20% pasien akan mendapatkan hasil foto toraks yang normal, sehingga hal ini tidak cukup sebagai kriteria eksklusi. Pada CT scan juga menunjukkan kelainan parenkim serta *ground glass opacity* di perifer.

### **Tata laksana**

Tata laksana yang berlaku pada tahun 2003 perlu peninjauan ulang, Tata laksana yang akan diberikan nantinya disesuaikan dengan penyebab dan kondisi penyakit di masa mendatang.

### **Prognosis**

Gambaran prognostik yang diidentifikasi oleh studi epidemiologi untuk hasil yang buruk termasuk diabetes, hepatitis B kronik, komorbid lain yang mendasarinya, usia lebih tua, gejala yang tidak khas dan peningkatan serum laktat dehidrogenase (LDH) pada saat masuk rumah sakit. *Viral load* yang tinggi saat muncul juga dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.

## Rujukan

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Panduan Umum Praktik Klinis Penyakit Paru dan Pernapasan. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.2021;54-56
2. Departemen Kesehatan RI. Pedoman Surveilans Epidemiologi Penyakit SARS. Jakarta:Departemen Kesehatan RI.2003;1-4.
3. Cleri DJ, Ricketti AJ, Vernaleo JR. Severe acute respiratory syndrome (SARS). Infect Dis Clin North Am. 2010 Mar;24:175-202.
4. Cheng VC, Chan JF, To KK, Yuen KY. Clinical management and infection control of SARS: lessons learned. Antiviral Res. 2013 Nov;100:407-19.



# Sindrom Pascapneumonektomi

*Postpneumonectomy Syndrome*  
Anggrainy Treeseptiani Obiraga

## Definisi

Sindrom pascapneumonektomi merupakan sekumpulan gejala yang ditandai dengan kompresi saluran napas yang terjadi akibat pergeseran mediastinum pascabedah pneumonektomi. Proses ini terjadi melalui 2 mekanisme, yakni: herniasi dan hiperekspansi paru yang tersisa dan mekanisme lain adalah kompresi saluran napas (trakea dan bronkus) di antara arteri pulmoner dan aorta atau vertebra.

## Epidemiologi

Temuan dan pencatatan terhadap kasus-kasus sindrom pascapneumonektomi belum banyak dipublikasi termasuk di Indonesia. Pada sebuah studi kasus berskala besar di Inggris dan Amerika Serikat didapatkan bahwa sindrom ini ditemukan pada kelompok usia 14-67 tahun dan mayoritas pasien pernah menjalani pneumonektomi sebelumnya. Jarak yang lebih sempit antara tulang dada dan tulang belakang pada perempuan menyebabkan sindrom ini lebih banyak ditemukan pada kelompok perempuan dibandingkan laki-laki.

## Etiologi

Sindrom pascapneumonektomi sesungguhnya merupakan komplikasi yang jarang sekali terjadi pada pasien-pasien yang menjalani tindakan bedah pneumonektomi. Sindrom ini disebabkan karena pergeseran mediastinum yang berlebihan dan selanjutnya akan menyebabkan kerusakan struktur organ di sekitar mediastinum. Umumnya setelah bedah pneumonektomi kanan, bronkus utama kiri dapat meregang dan

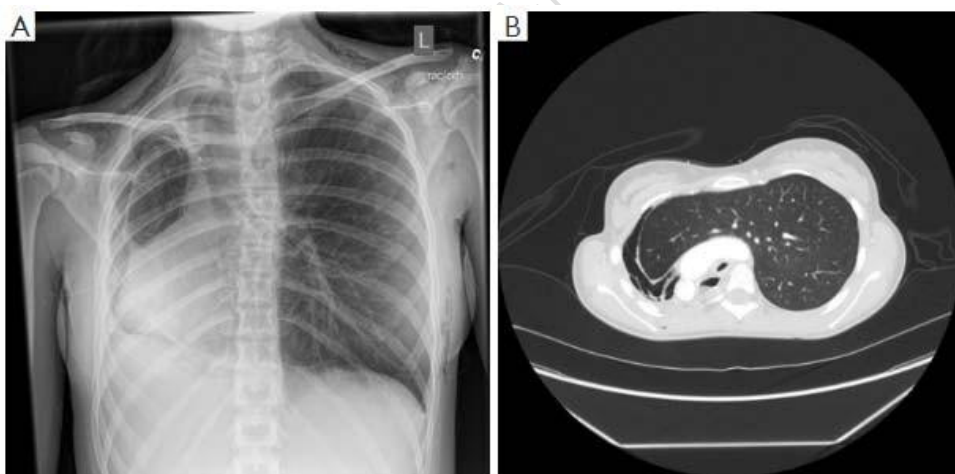
cabang bronkus pada lobus bawah paru akan mengalami penekanan dan tertekuk di atas aorta desenden.

### Gejala klinis

Sindrom pascapneumonektomi lebih banyak dialami oleh pasien anak-anak dibandingkan dewasa, gejala klinis yang dijumpai berupa sesak napas yang progresif terutama saat pasien beraktivitas, bronkorea, disfagi hingga disfoni. Pada pemeriksaan fisis dapat dijumpai stridor. Kondisi ini akan berkembang menjadi gagal napas dan gejala trakeomalasia.

### Diagnosis

Selain gejala klinis, temuan karakteristik sindrom pascapneumonektomi pada foto toraks adalah pergeseran jantung dan mediastinum yang ekstrim.



Gambar 1. Gambaran radiologi pada pasien anak usia 14 tahun pascabedah pneumonektomi kanan. (A): Pada foto toraks tampak pergeseran mediastinum yang ekstrim ke kanan dan hiperinflasi paru kiri. (B): Pada CT scan toraks, tampak kompresi pada saluran napas distal antara arkus aorta dan vertebra.



Diagnosis dengan CT scan toraks dapat digunakan untuk mengidentifikasi lokasi sumbatan saluran napas, beberapa temuan pada CT scan toraks dapat berupa : kompresi trakea atau bronkus utama, pergeseran mediastinum, overdistensi paru, rotasi jantung dan pembuluh darah besar dan trakeomalasia.

Bronkoskopi sangat penting untuk evaluasi anatomi saluran napas karena dapat menunjukkan pergeseran trakea, rotasi karina dan dapat mengidentifikasi kompresi saluran napas.

### **Tata laksana**

Setelah terdiagnosis sindrom pascapneumonektomi, maka pasien harus segera mendapatkan tata laksana untuk menghindari gejala sisa dan perburukan gangguan pernapasan. Tujuan tata laksana ini adalah untuk memperbaiki posisi paru yang mengalami herniasi, menjaga patensi saluran napas dan membuka kompresi saluran napas. Adesiolisis total pada ruang pneumonektomi merupakan tindakan yang memungkinkan reposisi jantung dan mediastinum. Bronkoskopi fleksibel harus dilakukan pascaadesiolisis untuk menilai patensi saluran napas.

### **Prognosis**

Prognosis baik umumnya terjadi pada pasien pascabedah reposisi mediastinum yang tidak memiliki riwayat kelainan anatomi sebelumnya. Pemeriksaan fungsi paru (spirometri) sebelum dan sesudah tindakan menunjukkan perbaikan yang konsisten yaitu peningkatan rasio VEP1/KVP . Pada studi kasus yang dipublikasi pada tahun 2008 dilaporkan bahwa dari 18 pasien mortalitas pascabedah adalah 5,6% dan komplikasi pascabedah seperti pneumonia dan gagal napas akut terjadi pada 5 pasien (27,8%).

## Rujukan

1. Madariaga ML, Mathisen DJ. Postpneumonectomy syndrome. Shanghai Chest. 2020 Jan 10;4.
2. Christodoulides N, Fitzmaurice GJ, Bukowska I, O'Rhaillaigh E, Toale C, Griffin M, Redmond KC. Post-pneumonectomy syndrome: a systematic review of the current evidence and treatment options. Journal of Cardiothoracic Surgery. 2023;18:119.
3. Hannan LM, Joosten SA, Steinfert DP, Antippa P, Irving LB. The pneumonectomy syndrome. Thorax. 2012;67:656-7.
4. Soll C, Hahnloser D, Frauenfelder T, Russi EW, Weder W, Kestenholz PB. The postpneumonectomy syndrome: clinical presentation and treatment. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2009;35:319-24.

**Kata kunci :** herniasi, hiperkspansi, kompresi saluran napas



# Sindrom Tietze

*Tietze Syndrome*

Anggie Indari

## Definisi

Sindrom Tietze pertama kali ditemukan pada tahun 1921 oleh seorang dokter bedah dari Jerman bernama Alexander Tietze. Sindrom Tietze merupakan inflamasi nonsupuratif yang dikarakteristikan dengan nyeri dan bengkak yang melibatkan artikulasi sendi seperti sternokostal, sternoklavikular atau pada tautan kostokondral. Karakteristik gejalanya adalah nyeri dan edema pada lokasi tersebut dan terjadi unilateral.

## Etiologi

Penyebab pasti sindrom Tietze masih belum diketahui. Beberapa studi menyatakan bahwa mikrotrauma berulang pada dinding dada anterior dapat memicu terjadinya sindrom Tietze. Hal tersebut terjadi lebih sering pada pasien dengan artritis psoriasis. Pada beberapa kasus, batuk kronik berulang, muntah, trauma pada dada, infeksi virus atau bakteri maupun operasi di area dada, dapat mendahului terjadinya sindrom Tietze.

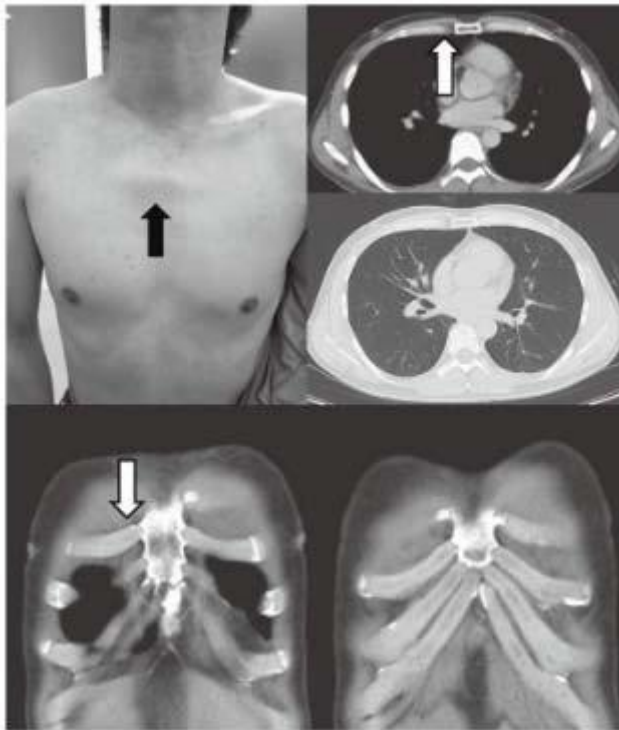
## Epidemiologi

Belum terdapat data mengenai insidens dan prevalens sindrom Tietze di dunia. Pasien usia dibawah 40 tahun lebih banyak mengalami sindrom ini dibandingkan usia diatas 40 tahun.

## Diagnosis

Pasien mengeluhkan nyeri dada akut tanpa ada riwayat trauma sebelumnya. Nyeri dirasakan juga saat istirahat. Selama pergerakan dan perubahan posisi, nyeri bisa terasa tajam dan menjalar ke leher, lengan dan bahu. Pada pemeriksaan fisis, nyeri terasa menekan secara langsung pada

area yang bengkak dan dapat menyebar ke bahu dan lengan bagian proksimal. Nyeri dapat bersifat ringan maupun berat. Kondisi ini tipikal terjadi pada iga bagian atas yaitu T1 hingga T4 dengan daerah yang paling sering pada T2 dan T3. Gejala sindrom Tietze dapat terjadi tiba-tiba namun dapat juga muncul bertahap. Nyeri bisa diperberat dengan pergerakan lengan ipsilateral, gerakan memutar badan, batuk, bersin dan tarik napas dalam. Pemeriksaan jantung, paru dan neurologi harus dilakukan untuk mengeksklusi penyebab kondisi yang lain.



Gambar 1. Terdapat pembengkakan pada daerah sternokostal dan nyeri pada palpasi (panah hitam). CT scan toraks menunjukkan terdapat pembengkakan pada sendi sternokostal T2 kanan tanpa disertai fraktur (panah putih).

## Patologi

Sindrom Tietze dideskripsikan dengan edema nonpustular yang terlokalisasi disertai nyeri. Gejala ini dapat membaik dengan sendirinya namun rekurensi dapat terjadi. Secara histopatologi, kartilago ditemukan mengalami peningkatan vaskularisasi dan hipertrofi yang mengindikasikan terjadinya proliferasi. Dapat ditemukan juga kalsifikasi yang ditandai dengan terdapatnya mukopolisakarida.

## Evaluasi

Diagnosis sindrom Tietze ditegakkan bila telah dilakukan eksklusi terhadap berbagai penyebab lain. Pada pemeriksaan fisis, 70% pasien ditemukan nyeri dan bengkak pada salah satu sisi dada, terutama pada area sternokostal di T2 dan T3. Pemeriksaan laboratorium tidak spesifik pada sindrom ini namun dapat terjadi peningkatan penanda inflamasi seperti *C-Reactive Protein* (CRP). Biopsi kartilago dini dapat dipertimbangkan untuk diagnostik jika terjadi peningkatan pembengkakan. Ultrasonografi merupakan modalitas yang efektif untuk mendiagnosis sindrom Tietze untuk mengevaluasi pembengkakan jaringan lunak pada daerah yang mengalami inflamasi.

## Diagnosis banding

Sindrom Tietze ditegakkan dengan mengeksklusi penyebab lain yang mungkin terjadi, sehingga evaluasi kelainan patologi lain sangat diperlukan. Kondisi patologi yang dapat menyerupai sindrom Tietze diantaranya sindrom koroner akut, krisis hipertensi, proses inflamasi atau infeksi pada paru dan pleura, keganasan, fraktur karena trauma pada dada, artritis reumatoid atau piogenik, penyakit refluks gastroesofageal, fibromialgia atau kostokondritis.

## Tata laksana

Penanganan pada sindrom Tietze bersifat konservatif. Proses penyakit ini akan membaik secara bertahap dalam beberapa minggu hingga bulan tanpa ada sekuele yang menetap. Tata laksana awal yaitu istirahat dan pemberian analgesik serta antiinflamasi oral maupun topikal. Pemberian obat nonsteroidal antiinflamasi (NSAID) lebih efektif dibandingkan golongan opioid. Steroid oral jangka pendek seperti prednison atau



metilprednisolon juga dapat dipertimbangkan sebagai alternatif bila tidak terdapat kontraindikasi.

Bila dengan istirahat dan NSAID belum menunjukkan perbaikan, dapat diberikan injeksi anestesi lokal, steroid ataupun kombinasinya pada daerah yang paling bengkak. Beberapa pasien juga melaporkan perbaikan dengan bantalan penghangat. Pada kasus yang berat dan persisten, beberapa klinisi melaporkan reseksi kartilago sebagai pilihan tata laksana. Namun pertimbangan intervensi ini disarankan dilakukan berdasarkan studi kasus per kasus. Pada masa pemulihan, aktivitas fisis yang berat sebaiknya dihindari terlebih dahulu karena dapat memicu kekambuhan.

### Prognosis

Sindrom Tietze memiliki prognosis yang baik. Kebanyakan pasien melaporkan resolusi gejala dalam 1 hingga 2 minggu dengan terapi konservatif, akan tetapi beberapa pasien juga melaporkan terdapatnya nyeri dan pembengkakan yang berlangsung hingga 1 tahun.

### Rujukan

1. Rokicki W, Rokicki M, Rydel M. What do we know about Tietze's syndrome ? Kardiokir Torakochirurgia Pol. 2018;15:180-182.
2. Rosenberg M, Sina RE, Conermann T. Tietze syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Diakses pada 20 Mei 2024 di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564363/>.
3. Sawada K, Ihoriya H, Yamada T, Yumoto T, Tsukahara K, Osako T et al. A patient presenting painful chest wall swelling: Tietze syndrome. World J Emerg Med.2019;10:122-124.
4. Elsayed HH, Ali I, Abdel GM, Warda AM, Moharram AA. The efficacy of oral corticosteroids for treatment of Tietze syndrome: A pragmatic randomized controlled trial.J Clin Pharm Ther.2022;47:2279-2286.

**Kata kunci** : edema sendi, nyeri dada, sternokostal



# Sindrom Tumpang Tindih PPOK - OSA

*COPD-OSA overlap syndrome*

Prazna Shafira Putri

## Definisi

Sindrom tumpang tindih PPOK-OSA, sesuai dengan namanya, mengacu pada pasien yang datang bersamaan dengan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan *obstructive sleep apnea* (OSA). Sindrom ini dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan beban penyakit yang lebih tinggi dibandingkan salah satu kondisi saja. Istilah ini dipelopori oleh David C. Flenley pada tahun 1985. OSA memiliki karakteristik episode penyempitan saluran napas bagian atas (hipopnea) atau penutupan total (apnea) yang berhubungan dengan gangguan fisiologis saat tidur. Sedangkan PPOK didefinisikan sebagai penyakit paru yang dapat dicegah dan diobati, dengan keterbatasan aliran udara yang persisten dan umumnya bersifat progresif, berhubungan dengan respon inflamasi kronik yang berlebihan pada saluran napas dan parenkim paru akibat gas atau partikel berbahaya.

## Epidemiologi

PPOK dan OSA adalah dua penyakit paru yang paling umum terjadi di seluruh dunia, namun terdapat heterogenitas dalam prevalens sindrom tumpang tindih PPOK-OSA. Meskipun begitu, diperkirakan sekitar 1 dari 10 orang yang didiagnosis dengan PPOK atau OSA. Heterogenitas prevalens ini yang membuat sulit untuk menghitung prevalens sebenarnya dari sindrom tumpang tindih PPOK-OSA. Pada pasien dengan diagnosis primer PPOK, sindrom tumpang tindih telah terbukti berkisar antara 2,9 hingga 65,9% dan pada pasien dengan OSA primer, angka tersebut turun antara 7,6 hingga 55,7%. Dalam penelitian dengan pasien PPOK yang lebih tua (>70 tahun), sindrom tumpang tindih terlihat pada tingkat yang relatif tinggi (21,4%).

## Faktor risiko

Terdapat bukti hubungan dua arah antara PPOK dan OSA. Sindrom tumpang tindih terjadi ketika pasien PPOK mengalami OSA atau ketika pasien OSA mengalami PPOK. Usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, paparan yang lebih tinggi terhadap asap rokok dan alkohol dan berkurangnya aktivitas fisik dikaitkan dengan sindrom tumpang tindih. Merokok merupakan faktor risiko berkembangnya PPOK dan OSA secara independen. Hal ini mempercepat proses penyakit yang mendasari melalui stres oksidatif dan pelepasan mediator inflamasi, yang dapat menyebabkan peradangan saluran napas bagian atas dan meningkatkan risiko OSA. Obesitas dan peningkatan lingkaran leher mengakibatkan penyempitan saluran napas bagian atas, membuat pasien mengalami desaturasi oksigen pada malam hari yang lebih parah pada sindrom tumpang tindih dibandingkan dengan OSA saja.

## Patofisiologi

Pasien PPOK dapat mengalami desaturasi oksigen yang dalam, terutama selama tidur fase *rapid-eye-movement* (REM). Faktor penting yang berkontribusi terhadap gangguan pernapasan saat tidur pada pasien PPOK adalah berkurangnya fungsi otot rangka, terutama saat tidur REM, yang secara khusus memengaruhi otot aksesori pernapasan seperti otot interkostal.

Tabel 1. Faktor pada pasien PPOK yang berpotensi mempengaruhi terjadinya OSA

Faktor	Efek
Faktor pemicu untuk OSA	Pergeseran cairan rostral pada posisi terlentang Merokok Obat-obatan (contoh: kortikosteroid)

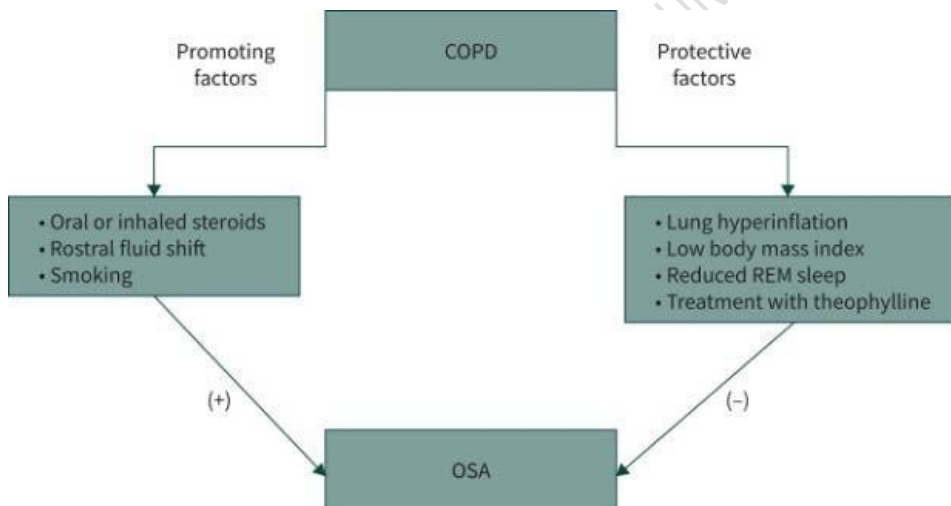
Faktor-faktor yang dapat mendorong berkembangnya OSA termasuk perpindahan cairan rostral saat tidur posisi terlentang. Faktor tambahan





lainnya termasuk merokok yang mengakibatkan peradangan saluran napas bagian atas dan edema dan obat-obatan tertentu seperti kortikosteroid yang menyebabkan penumpukan lemak sentral. Di sisi lain, beberapa faktor berhubungan dengan PPOK dapat menjadi pelindung terhadap perkembangan terjadinya OSA, seperti nilai IMT rendah, berkurangnya tahap tidur REM, dan obat-obatan tertentu yang digunakan pada pasien PPOK seperti teofilin.

Sebuah penelitian terbaru mengidentifikasi IMT dan lama merokok sebagai prediktor utama terjadinya OSA pada pasien PPOK. hipoksemi saat sadar, hiperkapni, dan hipertensi pulmoner lebih sering terjadi pada pasien dengan sindrom tumpang tindih dibandingkan pada mereka yang hanya menderita salah satu kondisi saja.



Gambar 1. Faktor-faktor pelindung dan pemicu perkembangan sindrom tumpang tindih PPOK-OSA

### Manifestasi klinis

Gejala klinis yang spesifik untuk sindrom tumpang tindih sering kali muncul bersamaan dengan gejala umum PPOK dan OSA. PPOK biasanya muncul dengan produksi dahak, sesak napas, batuk, mengi, lupa, kebingungan, dan kesulitan tidur, yang kemungkinan besar terkait dengan gangguan pernapasan saat tidur. Sedangkan OSA biasanya muncul dengan rasa

kantuk di siang hari, mendengkur keras, terengah-engah, tersedak, keluhan-keluhan yang dapat berkembang menjadi episode apnea.

Selain gejala umum dari masing-masing penyakit, PPOK dan OSA, sindrom tumpang tindih menunjukkan peningkatan hipoksemi, hiperkapni, dan hipertensi pulmoner. Akibatnya muncul keluhan sakit kepala di pagi hari akibat hiperkapni, sianosis akibat hipoksemi dan edema perifer akibat kor pulmonal.

### **Diagnostik**

Pemeriksaan standar untuk mendeteksi gangguan tidur pada sindrom tumpang tindih adalah polisomnografi yang dinilai sepanjang malam. Namun pemeriksaan ini dianggap tidak praktis untuk sejumlah besar pasien yang rentan terhadap sindrom tumpang tindih. Karena itu pemeriksaan oksimetri semalaman untuk menilai desaturasi oksigen nokturnal merupakan alat skrining sederhana untuk pasien sindrom tumpang tindih PPOK-OSA. Adapun karakteristik desaturasi juga dapat memberikan gambaran mengenai patofisiologi gangguan pernapasan saat tidur. Pada pasien OSA, biasanya menunjukkan desaturasi intermiten selama tidur.

Pasien dengan PPOK biasanya mengeluhkan kualitas tidur yang buruk dan kelelahan di siang hari, sedangkan pasien dengan OSA biasanya melaporkan keluhan tidur mendengkur, terganggu dan tidak menyegarkan. Dengan demikian, tampak gambaran tumpang tindih yang jelas dalam profil gejala antara kedua gangguan tersebut.

### **Tata laksana**

Tujuan terapi meliputi perbaikan kualitas tidur, nilai gas darah arteri, morbiditas dan mortalitas. Langkah pertama pengobatan obat inhalasi lini pertama ( $\beta$ 2-agonis kerja panjang dan antagonis muskarinik kerja panjang) dapat meningkatkan saturasi oksigen nokturnal tanpa peningkatan kualitas tidur. Teofilin telah menunjukkan peningkatan oksigenasi nokturnal dan Indeks Apnea-Hipopnea (AHI), meskipun penggunaannya terbatas karena efek samping.

*Positive Airway Pressure* (PAP) adalah landasan pengobatan pada OSA sedang dan berat. PAP adalah pengobatan yang paling tepat untuk mencegah kolaps saluran napas bagian atas. Penelitian telah menunjukkan



bahwa pasien dengan hipoksemi, PPOK, dan OSA yang diobati dengan PAP memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih tinggi, angka eksaserbasi PPOK yang lebih rendah dan biaya perawatan kesehatan yang lebih rendah. Terapi PAP juga telah terbukti mengurangi penanda proinflamasi seperti CRP dan TNF- $\alpha$  yang terlibat dalam pengembangan dan eksaserbasi penyakit kardiovaskular.

Ketika menentukan jenis terapi PAP untuk sindrom tumpang tindih yang dominan pada PPOK, penting untuk mempertimbangkan perbedaan fenotipik PPOK. Pada fenotipe bronkitis kronis, BiPAP lebih tepat karena mendukung ventilasi dan telah terbukti meningkatkan kualitas hidup dan dispnea serta mengurangi kematian dan rawat inap.

Pada OSA dan PPOK, program rehabilitasi paru telah terbukti dapat meningkatkan AHI dan kualitas tidur secara keseluruhan. Khususnya pada pasien PPOK, program dimaksudkan untuk mengatasi atrofi otot rangka. Edukasi penurunan berat badan juga perlu dilakukan pada pasien OSA dan obesitas, selain itu semua pasien harus diberi konseling tentang upaya berhenti merokok, untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas yang terkait dengan sindrom tumpang tindih.

### Prognosis

Sindrom tumpang tindih menunjukkan hasil klinis yang lebih buruk dibandingkan dengan salah satu kondisi saja. Pasien-pasien sindrom tumpang tindih PPOK-OSA ini terbukti memiliki prevalensi yang lebih bermakna terhadap beberapa kelainan kardiovaskular, termasuk hipertensi, *coronary artery disease* (CAD), *myocard infarct* (MI), penyakit arteri perifer, gagal jantung, hiperlipidemi, fibrilasi atrium awitan baru, dan hipertensi pulmonal.

### Rujukan

1. Mc Nicolas, WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea—the overlap syndrome. *J Thorac Dis.* 2016;8(2):236-42



2. Bouloukaki I, Fanaridis M, Testelmans D, Pataka A, Schiza S. Overlaps between obstructive sleep apnoea and other respiratory diseases, including COPD, asthma and interstitial lung disease. *Breathe*. 2022;18:1-10
3. Czerwaty K, Dzaman K, Sobczyk KM, Sikorska I. The overlap syndrome of obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Biomedicines*. 2022;16, 11(1)
4. Singh S, Kaur H, Singh S, Khawaja I. The Overlap Syndrome. *Cureus*. 2018 Oct 15;10(10):e3453.



# Sindrom Nyeri Pascatorakotomi

*Post-thoracotomy Pain Syndrome*

Angggrainy T. Obiraga

## Definisi

Sindrom nyeri pascatorakotomi (*post-thoracotomy pain syndrome* [PTPS]) didefinisikan oleh *The International Association for The Study of Pain* (IASP) sebagai nyeri yang mengalami kekambuhan atau nyeri menetap yang dirasakan di sepanjang sayatan torakotomi dalam kurun waktu setidaknya 2 bulan setelah prosedur pembedahan.

## Epidemiologi

Setelah pertama kali dilaporkan pada tahun 1944 selama Perang Dunia ke-II pada pasukan Amerika Serikat yang menjalani torakotomi untuk trauma toraks, nyeri kronik berkembang menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang paling umum karena 22,5% kasus disebabkan oleh prosedur pembedahan. Prevalens PTPS berkisar antara 14%-83%, tidak ada perbedaan jumlah kasus antara populasi laki-laki dan perempuan atau laporan mengenai peningkatan jumlah kasus pada populasi lanjut usia. Sebanyak 35%-83% pasien PTPS dilaporkan mengalami nyeri kronik yang lebih parah yaitu nyeri neuropatik.

## Etiologi

Cedera sendi kostokondral, cedera otot dan pleura yang terjadi akibat insisi pembedahan akan mengaktifkan saraf aferen somatik dan viseral untuk menghantarkan impuls nyeri ke sistem saraf pusat menyebabkan kaskade nyeri yang selanjutnya akan berkembang menjadi nyeri neuropatik kronik, iritasi akibat penempatan selang dada pascabedah juga merupakan salah satu penyebab nyeri pada PTPS. Faktor yang dapat mempengaruhi kejadian

PTPS yakni lokasi dan panjang sayatan serta pemberian analgetik pascabedah yang tidak adekuat.

### Patofisiologi

Stimulus aferen somatik nosiseptif terkait trauma bedah ditransmisikan melalui saraf interkostal ke tanduk dorsal / *dorsal horn* ipsilateral sumsum tulang belakang dan kemudian akan ditransmisikan ke sistem somatosensorik dan limbik melalui rute kontralateral. Stimulus saraf aferen viseral akan terjadi setelah cedera bronkial atau cedera pleural, stimulus ini akan diteruskan melalui N. frenikus dan N. vagus. Mediator yang dilepaskan dari jaringan yang mengalami cedera akan menurunkan ambang nyeri dengan meningkatkan aktivitas nosiseptor, sebagai akibatnya pusat nyeri akan menjadi lebih sensitif dan lebih rentan terhadap stimulus apapun termasuk stimulus nyeri dan hal inilah yang disebut sebagai kaskade nyeri penyebab nyeri kronik dan nyeri neuropatik.

### Diagnosis

Diagnosis PTPS dapat diperoleh dari anamnesis yang meliputi riwayat torakotomi dan keluhan utama nyeri yang dirasakan di sepanjang atau di sekitar area sayatan pascabedah. Namun beberapa pemeriksaan berikut juga dapat dipertimbangkan untuk menyingkirkan penyebab nyeri :

1. Pemeriksaan radiografi seperti foto toraks, foto vertebra, *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), dan CT scan dapat membantu penyelidikan lebih lanjut terhadap penyebab nyeri yang berasal dari trauma tulang, osteoporosis, tumor atau cedera parenkim paru.
2. Pemeriksaan laboratorium juga dapat dipertimbangkan untuk menyingkirkan kemungkinan koagulasi dan nyeri akibat infeksi.

### Tata laksana

Prinsip utama tata laksana sindrom nyeri pascatorakotomi adalah penanganan nyeri dan memberikan kenyamanan pada pasien. Tata laksana dibagi menjadi 2 yakni farmakologis dan nonfarmakologis. Tata laksana farmakologis mencakup pemberian analgetik seperti Gabapentin untuk mengatasi nyeri akut dan nyeri neuropatik kronik pada PTPS, pemberian Gabapentin cukup aman untuk diberikan dalam jangka waktu 6 bulan. Pemberian obat anti inflamasi non-steroid (OAINS) juga dapat diberikan untuk mengatasi nyeri akut pada pasien dengan PTPS, disarankan pemberian OAINS golongan penghambat COX-2 seperti Ketorolac, Ibuprofen, Indometasin dan Celecoxib. Obat-obat lain yang juga dapat



membantu memberikan rasa nyaman dan mengurangi nyeri pada pasien PTPS yakni anti depresan antara lain golongan *tricyclic antidepressant* (TCI) seperti amitriptilin dan golongan *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* (SNRI) seperti duloksetin.

Tata laksana nonfarmakologis meliputi fisioterapi yang bertujuan untuk mencegah keterbatasan ROM pascabedah. Beberapa metode yang dipakai oleh para fisioterapis pada pasien PTPS antara lain : stimulasi listrik saraf transkutan / *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* (TENS) yang bekerja menutup gerbang persepsi nyeri di otak dan menstimulasi pelepasan opioid endogen selain itu terdapat metode krioterapi (*cold therapy*) yang dapat menginduksi vasokonstriksi untuk mengurangi peradangan dan rasa nyeri.

### Prognosis

Meski tidak menyebabkan kematian, sindrom nyeri pascatorakotomi merupakan salah satu komplikasi torakotomi yang dapat mengurangi kualitas hidup pasien jika tidak ditangani dengan baik oleh karena itu tata laksana pascabedah harus diberikan secara adekuat dan komprehensif tidak hanya tata laksana medikamentosa namun harus diiringi dengan fisioterapi.

### Rujukan

1. Yakşi E, Yakşi O. Current treatment options for post-thoracotomy pain syndrome: a review. *Current Thoracic Surgery*. 2017;2.
2. Hegarty D. Post thoracotomy pain syndrome: What pain management options do we have. *J Surg Transplant Sci*. 2017;5:1059.
3. Ee Chin JW, Valchanov K. Pharmacological management of post-thoracotomy pain. *Open Medicine Journal*. 2016 Nov 30;3.
4. Ahmad AM. Essentials of physiotherapy after thoracic surgery: What physiotherapists need to know. A narrative review. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018 Oct;51:293.

**Kata kunci :** neuropatik, nyeri, torakotomi



# Sindrom Disfungsi Saluran Napas Reaktif

*Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS)*

Prazna Shafira Putri

## Definisi

Sindrom disfungsi saluran napas reaktif adalah asma kerja non-imunologis yang ditandai oleh berkembangnya asma beberapa jam setelah inhalasi iritan konsentrasi tinggi di tempat kerja tanpa melalui periode laten. Istilah *reactive airways dysfunction syndrome* (RADS) pertama kali digunakan oleh Brooks dan Lockey pada tahun 1981.

## Etiologi

Agen yang paling sering menyebabkan RADS adalah klorin, toluena diisosiyanat, nitrogen oksida dan natrium hipoklorit (pemutih).

Tabel 1. Agen penyebab ARDS

Pajanan	Agen
Asam	Hidrogen fluorida, sulfur dan hidrogen klorida
Alkali	Kalsium oksida dan sodium hidroksida
Gas	Klorin, bromida, metilbromida, sulfur dioksida, ammonia dan nitrogen dioksida
Penyemprotan	Toluen diisosiyanat (TDI), pelapis dan penyemprot cat
Campuran	Campuran larutan hipoklorit dengan pembersih yang mengandung amonium hidroksida untuk menghasilkan kloramin
Ledakan	Gas iritan
Kebakaran	Hidrogen sianida dan asap cat yang terbakar
Tempat kerja	Gas klorin, ledakan debu pirit, peleburan aluminium, zat pelarut organik, zat disinfektan dan debu biologis





## Patogenesis

Berdasarkan data histopatologi biopsi bronkus menunjukkan mikropatologi RADS sama dengan asma. Hal ini memungkinkan hipotesis patogenesis yang sama dengan asma. Paparan zat iritan dengan kadar tinggi menyebabkan kerusakan epitel yang diikuti oleh aktivasi jalur nonadrenergik, jalur nonkolinerjik melalui refleksi akson dan terjadi inflamasi secara neurogenik. Aktivasi makrofag nonspesifik dan degranulasi sel mast melepaskan faktor proinflamasi dan mediator toksik. Penarikan sel inflamasi ke lokasi kerusakan dapat meningkatkan respon inflamasi. Kerusakan epitel merupakan faktor kunci. Kerusakan ini memengaruhi fungsi intrinsik epitel, misalnya hilangnya aktivitas silia, penurunan aktivitas *neutral endopeptidase*, penurunan kemampuan epitel menghasilkan faktor relaksan dan menginisiasi pelepasan mediator inflamasi melalui aktivasi saraf nonkolinerjik (NANC) dan lepasnya penghantar (neurokinin A, neurokinin B dan substansi P). Efek ini tidak hanya menyebabkan perubahan permeabilitas mikrovaskular tetapi juga meningkatkan sekresi sel mukus. Fibrosis subepitelial, perubahan struktur kelenjar mukus otot polos dan perubahan yang berkaitan dengan *remodeling* dapat ditemukan.

## Diagnosis

Diagnosis RADS memerlukan beberapa kriteria antara lain hubungan antara paparan inhalasi dengan periode waktu yang cepat sampai timbul gejala asma. Diagnosis RADS tidak dapat ditegakkan pada individu yang sudah memiliki riwayat asma sebelumnya. Tidak ada baku emas dalam mendiagnosis RADS karena hanya ditegakkan berdasarkan riwayat penyakit yang sesuai dan gejala yang menunjukkan terdapatnya hiperresponsif bronkus nonspesifik menetap. Hal ini dibuktikan dengan respons uji faal paru yang bermakna terhadap inhalasi bronkodilator atau uji provokasi bronkus nonspesifik yang positif.

Kriteria diagnosis RADS berdasarkan konsensus *American College of Chest Physicians* (ACCP), Brooks dan Bardana yaitu<sup>3</sup>:

1. Tidak terdapat keluhan saluran napas sebelumnya
2. Awitan gejala terjadi setelah kejadian atau kecelakaan yang mengakibatkan paparan satu macam zat



3. Paparan dalam bentuk gas, asap, gas buang, uap dalam konsentrasi sangat tinggi
4. Awitan gejala selama 24 jam setelah paparan dengan gejala persisten selama minimal 3 bulan
5. Gejala menyerupai asma yaitu batuk, mengi dan sesak napas
6. Uji faal paru menunjukkan obstruksi aliran udara dan/atau keberadaan hiperresponsif bronkus nonspesifik
7. Tidak terdapat penyakit paru lainnya
8. Histopatologi memperlihatkan inflamasi limfositik tanpa eosinofil.

### Tata laksana

Penatalaksanaan utama RADS adalah segera memindahkan pekerja dari lokasi kecelakaan. Terapi RADS tidak berbeda dengan terapi asma. Terapi diutamakan untuk mengurangi tingkat hiperresponsif bronkus non spesifik. Terapi bronkodilator dapat diberikan sebagai tambahan untuk mengurangi gejala obstruksi akut misalnya agonis $\beta_2$ , inhalasi atau parenteral, aminofilin intravena dan atau steroid serta oksigen. Penggunaan inhalasi ipratropium dan kortikosteroid dianjurkan selama 1 sampai 3 bulan pertama pengobatan karena inhalasi adrenergik $\beta_2$  kurang memberikan respons. Inhalasi kortikosteroid jangka panjang diperlukan untuk mengurangi keparahan.

### Rujukan

1. Susanto AD, Aryastuti E. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Dalam: Penyakit paru kerja dan lingkungan. Susanto AD, Yunus F, Ikhsan M, Fitriani F editor. Edisi Pertama. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia;2017. h. 1-11
2. Brooks SM. Irritant-Induced Asthma and Reactive Airways Dysfunction Syndrome (RADS). J Allergy Ther 2014;5:174.
3. Bardana E. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): guidelines for diagnosis and treatment and insight into likely prognosis. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;83:583-86.



# Sindrom Perdarahan Pulmoner

*Pulmonary Hemorrhage Syndrome*

Anggie Indari

## Definisi

Perdarahan pulmoner merupakan ekstrasvasasi darah ke alveolus yang menyebabkan perdarahan di saluran napas bagian bawah. Kondisi ini dapat menjadi berat dan mengancam nyawa. Berdasarkan waktu terjadinya, dibagi menjadi dua yaitu akut dan kronik. Perdarahan paru akut merupakan perdarahan alveolar yang terjadi meluas atau disebut *diffuse alveolar hemorrhage* (DAH), sedangkan pada kondisi kronik biasa disebut *idiopathic pulmonary hemosiderosis* (IPH). Pada DAH, perdarahan terjadi tiba-tiba yang kemudian meluas dan tidak terbatas pada satu bagian paru. Pada IPH, perdarahan alveolar berulang menyebabkan akumulasi hemosiderin yang merupakan produk pemecahan hemoglobin di alveolus.

## Epidemiologi

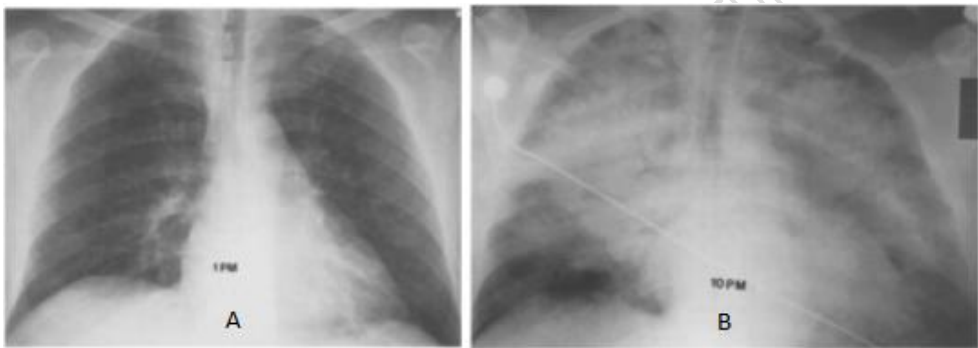
Sindrom perdarahan pulmoner jarang ditemukan. Kondisi ini terutama menyerang pada anak dibawah 10 tahun. Pada usia dewasa dapat terjadi sebelum usia 30 tahun. Insidens IPH adalah 0.24 – 1.23 kasus per 1 juta penduduk secara global. Lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan.

## Etiologi

Penyebab perdarahan pulmoner masih belum diketahui secara pasti. Diagnosis dibuat dengan mengeksklusi penyebab perdarahan lain seperti vaskulitis dan gangguan perdarahan seperti penyakit Von Willebrand. Penyebab perdarahan sistemik seperti perdarahan gastrointestinal juga harus dieksklusi.

## Patofisiologi

Beberapa teori menyatakan bahwa sindrom perdarahan pulmoner disebabkan karena autoimun. Bukti autoimunitas tergolong rendah, akan tetapi pasien memiliki respons pengobatan yang baik dengan imunosupresan. Kejadian perdarahan intraalveolar berulang mengarahkan makrofag menuju alveolus yang kemudian mencerna hemosiderin, menyebabkan akumulasi abnormal makrofag yang mengandung hemosiderin. Kondisi ini menstimulasi sitokin proinflamasi lebih banyak dan menyebabkan inflamasi kronik serta penebalan membran basal alveolar sehingga terbentuk fibrosis dengan gambaran restriksi pada spirometri.



Gambar 1. Perubahan foto toraks pada pasien laki-laki usia 39 tahun dengan leukemia dan trombositopeni. A. Foto toraks awal ; B. Ditemukan opasitas parenkimal yang meluas muncul secara akut dalam 9 jam. Distribusi perihilar dan berkaitan dengan gagal napas dan hemoptisis.

## Manifestasi Klinis

Trias manifestasi klinis pada sindrom perdarahan pulmoner diantaranya batuk darah, anemi defisiensi besi dan gambaran perselubungan pada parenkim paru melalui pemeriksaan radiologi dengan tidak ditemukannya penyebab perdarahan lain. Pada perdarahan pulmoner akut seperti DAH terjadi gejala sesak berat secara mendadak disertai hemoptisis. Pada kondisi yang berat dapat menyebabkan pasien mengalami gagal napas. Pada beberapa kasus IPH, anemi defisiensi besi mendahului gejala lain dalam beberapa bulan. Gejala tidak spesifik lainnya yang dapat muncul



adalah infeksi paru berulang, demam, nyeri dada dan takipne. Pemeriksaan fisis juga bervariasi, bergantung kepada presentasi akut ataupun kronik. Pada fase akut, pemeriksaan fisis dapat ditemukan normal, sedangkan pada fase kronik dapat ditemukan tanda pucat, penurunan berat badan atau hepatosplenomegali.

### Evaluasi

Diagnosis perdarahan pulmoner dibuat secara klinis setelah penyebab lain dieksklusi. IPH patut dicurigai pada pasien dengan infeksi paru berulang dan menetap, anemi yang tidak ditemukan penyebabnya dan infiltrat paru bilateral pada pemeriksaan radiologi. Perdarahan gastrointestinal juga harus dieksklusi sebagai sumber perdarahan. Pemeriksaan darah ditemukan tidak spesifik dan dapat terjadi penurunan kadar hemoglobin dan hematokrit, leukositosis dan peningkatan laju sedimentasi eritrosit. Pemeriksaan foto toraks dapat ditemukan perselubungan fokal ataupun luas. Pada pemeriksaan HRCT toraks dapat ditemukan *ground glass opacity* (GGO), konsolidasi, gambaran retikular interstisial dan opasitas mikronodular dengan derajat fibrosis yang bervariasi. Uji faal paru dapat ditemukan gangguan restriksi. Biopsi paru merupakan standar baku untuk diagnosis IPH dengan ditemukannya makrofag yang mengandung hemosiderin.

### Diagnosis banding

Diagnosis banding sindrom perdarahan pulmoner di antaranya vaskulitis, sindrom Goodpasture, sindrom antifosfolipid dan rejeksi transplantasi paru, sedangkan contoh nonvaskulitis termasuk gangguan koagulopati pada penyakit Von Willebrand, trombositopeni, emboli paru, hemangioma pulmoner dan kanker paru.

### Tata laksana

Tidak ada standar pengobatan untuk IPH, akan tetapi steroid dosis tinggi rutin digunakan untuk mengontrol gejala dan menghasilkan kondisi yang baik. Imunosupresan seperti hidrokloroquin, azatrioprin dan siklofosfamid terkadang digunakan sebagai kombinasi dengan steroid pada kondisi yang berat. Laporan kasus merekomendasikan dosis steroid pada dewasa < 1 mg/kg/hari dan diberikan hingga perselubungan alevolar



perbaikan. Kombinasi azatrioprin dan kortikosteroid dilaporkan memiliki hasil yang baik. Bronkoskopi dapat dilakukan sebagai tindakan diagnostik maupun terapeutik pada kondisi batuk darah terutama pada batuk darah masif.

### Prognosis

Prognosis bergantung kepada waktu terdiagnosis, penanganan awal yang dilakukan dan komorbid yang ada. Diagnosis dan tata laksana yang tepat dan cepat menghasilkan prognosis yang lebih baik. Angka mortalitas mencapai 50% yang dapat disebabkan karena gagal napas akut diikuti perdarahan alveolar masif atau komplikasi gagal napas kronik diikuti fibrosis paru yang berat.

### Rujukan

1. Madu A, Siddiqui AH. Idiopathic pulmonary hemorrhage. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Diakses pada 20 Mei 2024 di <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557515/>.
2. Lee-Chiong TL, Curtis AM, Matthay RA. Pulmonary hemorrhage syndromes. In: Diffuse lung disorders: A comprehensive clinical-radiological overview. London: Springer London; 1998. 357-376 p.
3. Saha BK. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: A state of the art review. *Respir Med*. 2021;176:1-9.
4. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest*. 2010;137:1164-1171.

**Kata kunci :** anemi, hemoptisis, opasitas parenkim paru



# Sindrom Tidur Obstruktif Apnea-Hipopnea

*Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS)*

Prazna Shafira Putri

## Definisi

Sindrom tidur obstruktif apnea-hipopnea (*obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome* [OSAHS]) ditandai dengan episode berulang pengurangan aliran udara (hipopnea) atau terhenti aliran udara (apnea) karena kolaps saluran napas bagian atas selama tidur. Apnea mengacu pada terhentinya aliran udara mulut (oral) dan hidung (nasal) selama tidur  $\geq 10$  detik. Definisi hipopnea yang direkomendasikan oleh *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) adalah penurunan aliran udara  $\geq 30\%$  selama  $\geq 10$  detik yang terkait dengan gairah atau desaturasi oksigen  $\geq 3\%$ .

## Epidemiologi

OSAHS adalah gangguan kronis dan merupakan gangguan tidur yang paling umum. Diperkirakan prevalens OSAHS di Amerika Serikat adalah 9-24% untuk laki-laki dan 4-9% untuk perempuan yang tidak mengalami obesitas (indeks massa tubuh  $<30 \text{ kg/m}^2$ ) dan berusia 30-60 tahun. Obesitas dianggap sebagai alasan utama terjadinya OSAHS. Dengan meningkatnya jumlah orang yang kelebihan berat badan dan obesitas, insiden penyakit ini akan terus meningkat.

## Etiologi dan Faktor Risiko

*Obstructive sleep apnea* (OSA) disebabkan oleh faktor anatomis yang meningkatkan penyempitan faring termasuk lingkaran leher yang besar, jaringan lunak leher, pembuluh darah dan struktur tulang. Laki-laki memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami *sleep apnea*; namun, efeknya tidak terlalu besar. Beberapa penelitian awal (sebagian besar

berbasis klinik) menunjukkan bahwa terdapat peningkatan risiko apnea tidur sebesar 5 hingga 8 kali lipat pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan.

Kondisi OSAHS lebih sering terjadi pada laki-laki yang kelebihan berat badan. Bahkan obesitas dianggap sebagai faktor risiko yang paling penting untuk OSAHS. Faktor risiko lain termasuk gagal jantung kronik (perkiraan prevalens 40-80%), cedera tulang belakang leher (perkiraan prevalens 60%) dan stroke (perkiraan prevalens 44-72%).

### **Patogenesis**

Kolaps saluran napas disebabkan tekanan ventilasi negatif dan tekanan positif ekstraluminal yang ditimbulkan oleh penimbunan adiposa pada jaringan lunak saluran napas bagian atas, cairan, lesi obstruktif pada saluran napas bagian atas (misal hipertrofi tonsil), dan ukuran mandibula yang kecil. Dengan inspirasi, tekanan intraluminal negatif merupakan predisposisi kolaps saluran napas sehingga terjadi aktivasi refleks otot dilator untuk melawan kolaps dan mempertahankan patensi. Namun aktivitas ini menurun selama tidur. Data terbaru menunjukkan bahwa pergeseran cairan ke arah rostral juga dapat memainkan peran penting dalam patogenesis yang mendasari gangguan pernapasan saat tidur. Jumlah cairan yang berpindah berkorelasi dengan peningkatan lingkaran leher semalam dan frekuensi apnea obstruktif dan hipopnea per jam tidur. Pada beberapa pasien dengan OSAHS, sistem kontrol pernapasan yang tidak stabil mendorong terjadi siklus upaya pernapasan. Hal ini menghasilkan berbagai tingkat tekanan negatif intraluminal saluran napas bagian atas dan peningkatan kompensasi yang tidak memadai pada aktivitas otot dilator sehingga merupakan faktor predisposisi jalan napas untuk kolaps.

### **Tanda dan gejala**

OSAHS umumnya dikaitkan dengan mendengkur dan rasa kantuk yang berlebihan di siang hari. Mendengkur adalah gejala nokturnal yang paling umum, tanda lain berhentinya pernapasan (apnea yang disaksikan) yang diakhiri dengan suara mendengus atau terengah-engah. Gejala nokturnal lainnya adalah terbangun tanpa sebab yang jelas, nokturia dan tidur gelisah.





Pada siang hari, pasien biasanya mengeluhkan rasa kantuk yang berlebihan meskipun telah tidur malam selama berjam-jam. Hal ini dapat berkorelasi dengan tingkat keparahan OSAHS ketika tidak ada faktor pencetus lain yang menyebabkan hipersomnia. Beberapa pasien mengeluhkan sakit kepala di pagi hari, tidak segar setelah tidur, masalah ingatan, dan sulit berkonsentrasi. Tingkat keparahan OSAHS dapat berkisar dari mendengkur ringan hingga hipopne dan apne tidur. Apnea biasanya ditandai sebagai penghentian siklus pernapasan (minimal 10 detik), yang dapat bersifat sentral, obstruktif, atau campuran dalam etiologinya. Hipopnea didefinisikan sebagai pengurangan aliran udara yang mengakibatkan periode singkat kebangkitan (arousal) atau penurunan oksigenasi (desaturasi 3-4%).

### Diagnosis

OSAHS harus dicurigai secara klinis dengan menunjukkan riwayat, pemeriksaan fisis dan dikonfirmasi dengan tes tidur spesifik. Tes diagnostik yang direkomendasikan untuk gangguan pernapasan terkait tidur adalah polisomnografi. Faktor utama yang perlu diperhatikan oleh dokter adalah indeks apnea-hipopnea (AHI), didefinisikan sebagai jumlah apnea dan hipopnea per jam tidur. Berdasarkan konsensus, OSAHS didefinisikan dengan AHI 5 dengan bukti tidur yang tidak memuaskan atau terganggu, mengantuk di siang hari, atau gejala siang hari lainnya atau nilai AHI 15. AASM telah merekomendasikan OSAHS dikategorikan

- OSAHS ringan : AHI 5 – 14
- OSAHS sedang : AHI 15 -30
- OSAHS berat : AHI >30

### Tata laksana

Pengobatan yang direkomendasikan untuk OSAHS adalah *continuous positive airway pressure ventilation* (CPAP), yang menjaga saluran napas tetap terbuka dengan mendorong udara ke dalam sistem pernapasan. Meskipun sangat efektif, sayangnya tidak selalu dapat ditoleransi dengan baik. Peralatan oral telah dikembangkan untuk memperbesar atau menstabilkan jalan napas bagian atas secara mekanis dengan memajukan rahang bawah atau lidah. Mandibula biasanya dimajukan 5 sampai 11 mm (50% - 75% dari tonjolan maksimal). Namun, di antara pasien yang dapat



mentoleransi alat ini dengan baik, sistem MAD hanya memberikan manfaat pada sekitar 50% pasien dan biasanya lebih efektif pada apne tidur ringan hingga sedang. Uvulopalatofaringoplasti, pembedahan yang memodifikasi jalan napas retropalatal memberikan hasil yang beragam. Meskipun mendengkur biasanya membaik secara subyektif, perbaikan obyektif belum didapatkan dengan baik. Selain itu, kurang dari 50% pasien mencapai indeks apnea yang lebih rendah dari 10 dan setidaknya 50% penurunan apnea. *Laser-assisted uvulopalatoplasty* saat ini tidak direkomendasikan untuk pengobatan OSAHS. Teknik ablasi frekuensi radio dapat diaplikasikan secara fokus untuk mengurangi ukuran langit-langit mulut dan pangkal lidah, tetapi data kemanjurannya masih terbatas. Pilihan pembedahan lainnya termasuk trakeostomi (jarang digunakan) dan prosedur maksilofasial oral.

### Prognosis

OSAHS telah dikenal luas sebagai penyakit sistemik dan faktor risiko independen untuk banyak penyakit kardiovaskular, termasuk hipertensi, aterosklerosis, aritmia, dan gagal jantung. Selain itu, OSAHS juga menunjukkan korelasi yang erat dengan prognosis penyakit kardiovaskular.

### Rujukan

1. Tarbichi AGS. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: Etiology and diagnosis. *Avicenna J Med*. 2012 Jan-Mar; 2(1):3–8.
2. WHW Mohammad, T Ismail. Obstructive Sleep Apnoea Hypopnea Syndrome – An Overview. *Malays Fam Physician*. 2011; 6(1):2–6.
3. Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: Definitions, risk factors, and pathogenesis. *Clin Chest Med* 31.2010;179–186.
4. Olson JE, Moore WR, Morgenthaler TI, Gay PC, Stats BA. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1545-1552



# Sindrom Batuk Saluran Napas Atas

*Upper Airway Cough Syndrome*

Anggie Indari

## Definisi

*Upper airway cough syndrome* (UACS) sebelumnya dikenal juga dengan *postnasal drip syndrome* (PNDS) merupakan kondisi terjadinya batuk persisten selama lebih dari 4 minggu pada anak atau lebih dari 8 minggu pada orang dewasa. UACS tergolong sulit untuk didiagnosis dan ditangani karena terkadang terjadi bersamaan dengan gangguan lain yang berkontribusi terhadap terjadinya batuk kronik. Pada akhirnya batuk kronik akan mengganggu kualitas hidup pasien dan bahkan dapat menyebabkan munculnya gejala depresi.

## Epidemiologi

Batuk kronik terjadi pada 4-10% populasi dewasa di dunia. Pada pasien bukan perokok, UACS menjadi salah satu penyebab terbanyak terjadinya batuk kronik di seluruh dunia. Berdasarkan usia, terjadi pada rentang usia 30 hingga 60 tahun dengan jenis kelamin perempuan ditemukan lebih banyak.

## Etiologi

Etiologi terbanyak batuk kronik adalah bronkitis yang berkaitan dengan rokok. Akan tetapi pada pasien yang bukan perokok, batuk kronik dapat berkaitan dengan refluks gastroesofageal, asma, UACS karena rinitis alergi, rinitis non alergi dan rinosinusitis kronik ataupun karena penyakit paru kronik. Selain itu, UACS juga dapat disebabkan karena abnormalitas pada anatomi saluran napas.

## Patogenesis

Mekanisme terjadinya UACS belum diketahui secara pasti. Akan tetapi terdapat beberapa teori mengenai UACS. Teori *postnasal drip* terjadi saat penyaliran duh (sekret) dari hidung dan sinus paranasalis menstimulasi secara mekanis reseptor batuk dan saraf aferen di faring, laring dan saluran napas bawah. Stimulus tersebut ditransmisikan ke sistem saraf pusat hingga akhirnya menimbulkan batuk. Teori lain menyatakan bahwa inflamasi pada saluran napas atas, bawah ataupun keduanya berkaitan dengan batuk kronik. Mediator inflamasi seperti histamin, prostaglandin dapat meningkatkan sensibilitas batuk melalui stimulasi saraf lokal di saluran napas bawah. Penelitian oleh Niimi melaporkan bahwa pasien dengan UACS menunjukkan tanda *remodeling* pada saluran napas dikarakteristikan dengan peningkatan ketebalan membran sub basalis, vaskular, ukuran pembuluh darah dan hiperplasia sel goblet. Batuk yang berasal dari UACS terjadi karena reseptor batuk terstimulasi oleh mediator inflamasi yang dilepaskan dari neuron di saluran napas bawah yang teraktivasi karena proses inflamasi. Teori lain juga menyatakan bahwa batuk pada pasien UACS disebabkan karena hipersensitivitas saraf sensorik pada saluran napas atas atau saluran napas bawah ataupun keduanya.

## Tanda dan gejala

Berdasarkan penelitian di Eropa, karakteristik batuk yang terjadi pada UACS lebih banyak ditemukan batuk kering dengan durasi batuk dapat terjadi 18-24 bulan. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah rinorea, kongesti hidung, bersin, gangguan penghidu dan nyeri di wajah. Leukosit dan foto toraks dapat ditemukan normal pada pasien dengan UACS. Abnormalitas yang dapat ditemukan di CT scan sinus diantaranya deviasi septum hidung, hipertrofi mukosa sinus > 3 mm dan polip. Komorbid yang banyak ditemukan adalah asma dan penyakit refluks gastroesofageal.



## Tata laksana

Tujuan pengobatan pada pasien UACS adalah untuk menghilangkan gejala dan mengontrol penyakit yang mendasari. Pemberian antihistamin dapat dijadikan pilihan untuk mengurangi batuk. Antihistamin generasi pertama dapat mengontrol batuk dengan kemampuannya berikatan dengan reseptor di sistem saraf pusat. Antihistamin generasi pertama juga memiliki kemampuan antikolinergik sebagai antagonis kompetitif dengan asetilkolin di reseptor muskarinik, sehingga menghasilkan efek antitusif. Beberapa contoh antihistamin generasi pertama adalah difenhidramin, triprolidin, promethazin dan klorfeniramin. Nasal steroid juga direkomendasikan pada kasus rinosinusitis kronik. Rekomendasi tata laksana UACS dari beberapa negara terlampir pada Tabel 1 dibawah ini.

Tabel 1. Tata laksana UACS pada beberapa negara

	USA	UK	EROPA	AUSTRALI A	JEPANG	CINA
<b>Rinitis alergi</b>	Generasi baru A+D	Steroid hidung	Generasi baru A+D	Steroid hidung + A	A	Steroid hidung + A; D (bila dibutuhkan)
<b>Rinitis nonalergi</b>	Generasi pertama A+D					Generasi pertama A+D
<b>Rinosinusitis kronik</b>	Generasi pertama A+D; steroid hidung; antibiotik			Steroid hidung + A; antibiotik (jika purulen)	Dosis rendah makrolid	Steroid hidung; Generasi pertama A+D; dosis rendah makrolid; antibiotik

\*A = Antihistamin  
D = Dekongestan

Dikutip dari (2)

## Prognosis

Pada UACS jarang menyebabkan kondisi yang berat kecuali terjadi infeksi sekunder. Akan tetapi, beberapa pasien ditemukan memiliki tingkat rekurensi atau angka kejadian berulang yang tinggi.



## Rujukan

1. Dabrowska M, Arcimowicz M, Grabczak EM, Truba O, Rybka A, Bialek GK et al. Chronic cough related to the upper airway cough syndrome: one entity but not always the same. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl.*2020;277:2753-9.
2. Yu L, Xu X, Lv H, Qiu Z. Advances in upper airway cough syndrome. *Kaohsiung J Med Sci.*2015;31:223-8.
3. Poerbonegoro NL, Irawati N, Anjani SM. Nasal and sinus diseases: common causes of upper airway cough syndrome. *eJKI.*2022;9:243-8.
4. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006;129:63S-71S.

**Kata kunci** : batuk kronik, postnasal drip, rinorea



# Sindrom Kuku Kuning

*Yellow Nail Syndrome*  
Syarifah Jannatin Aliyah

## Definisi

Sindrom kuku kuning atau *Yellow nail syndrom* (YNS) adalah sindrom yang terdiri atas tiga gejala yaitu kuku kuning yang menebal, limfedema dan manifestasi pada sistem pernapasan, seperti batuk, bronkiektasis dan efusi pleura. Sindrom ini pertama kali ditemukan oleh Samman dan White dengan diagnosis hanya mencakup perubahan warna kuku dan limfedema. Pada tahun 1966 Emerson menambahkan efusi pleura ke dalam kriteria diagnosis sindrom YNS. Diantara trias karakteristik klinis sindrom YNS tersebut (kuku kuning, manifestasi sistem pernapasan dan limfedema), minimal dua tanda yang diperlukan untuk mendiagnosis sindrom YNS. Kelainan kuku merupakan gejala yang umumnya dijumpai. Trias tersebut hanya didapatkan pada 27-60% pasien karena umumnya ketiga gejala tidak muncul bersamaan.

## Epidemiologi

Sebagian besar kepustakaan mengenai sindrom YNS merupakan laporan kasus. Prevalens kasus diperkirakan kurang dari 1 dalam 1.000.000 penduduk. Sindrom ini lebih sering terjadi setelah usia 50 tahun pada laki-laki maupun perempuan. Kasus pada usia muda dan kasus bawaan sangat jarang terjadi.

## Etiologi

Belum diketahui pasti penyebab spesifik sindrom kuku kuning (YNS). Mekanisme yang diduga menyebabkan sindrom ini adalah disfungsi penyaliran sistem limfatik. Etiologi lain yang diduga memengaruhi sindrom ini adalah paparan titanium dioksida yang biasa digunakan pada produk

implan sendi, gigi, penjepit bedah dan kosmetik. Kadar titanium tinggi ditemukan pada kuku pasien sindrom YNS pada pemeriksaan fluoresens. Sindrom YNS juga dapat berasosiasi dengan kondisi tertentu seperti keganasan, sindrom paraneoplastik, autoimun dan kondisi imunodefisiensi.

### **Patogenesis**

Patogenesis sindrom kuku kuning (YNS) juga belum diketahui pasti. Mekanisme yang diduga menyebabkan sindrom YNS adalah abnormalitas aliran limfatik. Hasil pemeriksaan limfoskintigrafi pada sindrom YNS berbeda dengan kondisi limfedema primer yang disebabkan abnormalitas struktural sistem limfatik. Pada sindrom YNS lebih berkaitan dengan proses inflamasi reversibel dan mikrovaskulopati yang menyebabkan perubahan permeabilitas kapiler, perpindahan cairan dan perubahan aliran darah sehingga terjadi edema. Penyaliran limfatik yang terganggu/obstruksi limfatik dapat menyebabkan penebalan kuku dan terjadi sklerosis pada jaringan subungual. Akumulasi pigmen lipofusin yang dapat menyebabkan perubahan warna kuku. Fibrosis dan dilatasi saluran limfatik tersebut juga dapat terjadi pada pleura parietal. Terdapat hipotesis bahwa titanium dioksida berperan dalam kejadian sindrom YNS.

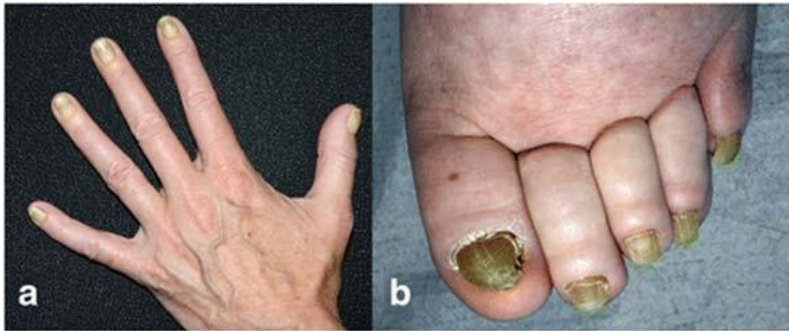
### **Gejala**

Kuku:

Warna kuku yang menjadi kuning (*xantonychia*) merupakan manifestasi klinis yang mengarahkan pada diagnosis sindrom YNS. Namun, terkadang perubahan warna kuku tidak muncul bersamaan dengan kedua gejala lain sehingga terlambat terdiagnosis. Perubahan warna dapat bervariasi mulai dari kuning pucat hingga hijau tua dan kuku dapat mengalami translusensi atau menjadi keruh. Kondisi ini sering diduga sebagai onikomikosis, yaitu infeksi jamur pada kuku.







Gambar (a) Jari tangan kekuningan (b) Jari kaki kekuningan

#### Manifestasi sistem pernapasan:

Keterlibatan sistem pernapasan ditemukan pada lebih dari separuh pasien YNS. Gejala pernapasan yang paling umum adalah batuk kronik dan efusi pleura. Pemeriksaan analisis cairan pleura pada sindrom YNS didominasi oleh limfosit. Data sebuah penelitian menyebutkan bahwa terdapat 70% efusi pleura bilateral dari 66 subjek. Efusi pleura yang ditemukan dapat berupa seroxantokrom (75% kasus), kilotoraks (22% kasus) dan empiema (3,5% kasus). Manifestasi paru lain yang dapat terjadi lebih jarang diantaranya adalah bronkiektasis, pneumonia berulang, sinusitis dan fibrosis paru. Pemeriksaan paru yang dapat dilakukan antara lain adalah CT scan toraks, prosedur torakosentesis dan analisis cairan pleura. Uji faal paru pada sindrom YNS umumnya normal. Pemeriksaan biopsi paru dinilai tidak membantu dalam penegakan diagnosis.

#### Limfedema:

Limfedema umumnya terjadi pada ekstremitas bawah secara bilateral dan susah dibedakan dengan limfedema primer. Limfedema terjadi pada 30%-80% kasus sindrom YNS. Pencitraan limfatik dinamis (limfoskintigrafi) dapat digunakan untuk membedakan sindrom YNS dan limfedema primer. Edema yang ditemukan bersifat *pitting*. Peningkatan volume limfedema juga disebabkan oleh fibrosis akibat stimulasi fibroblas dan jaringan adiposa akibat stimulasi adiposit. Pemeriksaan fisis tanda Kaposi-Stemmer (ketidakmampuan mencubit kulit pada jari kaki kedua dorsum pedis) dinilai cukup efektif untuk menilai limfedema.

## Tata Laksana

Tata laksana sindrom YNS merupakan tata laksana simptomatik. Pada kasus efusi pleura dapat dilakukan torakosentesis, jika terjadi kekambuhan dapat dipertimbangkan intervensi seperti pleurodesis dan dekortikasi. Pemberian makrolid dosis rendah dapat diberikan pada sindrom YNS dengan bronkiektasis yang sering eksaserbasi. Fisioterapi dada untuk membantu ekspektorasi sputum dapat direkomendasikan. Vaksinasi pneumokokal dan influenza sangat direkomendasikan untuk pasien sindrom YNS. Pemberian analog somatostatin dapat dipertimbangkan untuk menurunkan absorpsi lemak dan konsentrasi trigliserida pada kasus kilotoraks.

Kuku pasien umumnya dapat mengalami resolusi spontan, terdapat penelitian menggunakan vitamin E oral yang dikombinasi dengan flukonazol dinilai cukup efektif pada kasus kuku kuning dengan infeksi jamur. Perawatan kulit dan kuku dilakukan untuk mencegah sumber infeksi. Pada kondisi limfedema dapat dilakukan intervensi nonpembedahan seperti perban elastis untuk kompresi dan aktivitas fisis. Perlu dilakukan tata laksana terhadap penyakit yang mendasari sindrom ini, seperti kemungkinan sindrom paraneoplastik pada keganasan. Terkadang sindrom YNS dapat mengalami resolusi tanpa intervensi.

## Prognosis

Prognosis sindrom YNS dipengaruhi oleh gejala pasien dan penyakit komorbid yang dimiliki. Gejala sindrom YNS dapat berupa gejala ringan (kerusakan kuku dan batuk kronik) hingga gejala berat (edema dan infeksi paru yang persisten). Tidak terdapat terapi spesifik untuk sindrom YNS. Pengobatan yang dilakukan bertujuan untuk memperbaiki gejala.

## Rujukan

1. Cheslock M, Harrington DW. Yellow Nail Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557760/>
2. Vignes, S., Baran, R. Yellow nail syndrome: a review. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 42.
3. Preston A, Altman K, Walker G. Yellow nail syndrome. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2018 Sep 26;31(4):526-527.



4. Kurin M, Wiesen J, Mehta AC. Yellow nail syndrome: a case report and review of treatment options. Clin Respir J. 2017;11(4):405-410.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN



# Sindrom Hiperventilasi

*Hyperventilation Syndrome (HVS)*

Prazna Shafira Putri

## Definisi

Sindrom hiperventilasi (HVS) didefinisikan sebagai kondisi peningkatan ventilasi semenit yang tidak tepat, di luar kebutuhan metabolisme dan menyebabkan alkalosis respiratorik. Kondisi ini dikaitkan dengan berbagai gejala tanpa penyebab organik yang mendasari. Istilah HVS pertama kali diperkenalkan oleh Kerr pada tahun 1937 karena melihat kesamaan antara gejala yang disebabkan oleh hiperventilasi dan gejala neurosis kecemasan.

## Epidemiologi

Sindrom ini diperkirakan terjadi pada 6-11% dari populasi pasien umum, paling sering terjadi pada perempuan muda dengan puncak antara usia 15-55 tahun. Namun, sindrom ini dapat terjadi pada kedua jenis kelamin dan semua kelompok usia kecuali bayi.

## Etiologi

Penyebab HVS tidak jelas karena ada beberapa sistem yang terlibat dalam pengendalian pernapasan. Pada HVS terjadi kombinasi proses psikologis dan fisiologis, selain itu sensitivitas terhadap pH atau karbon dioksida ( $\text{CO}_2$ ) di beberapa area otak yang terlibat dalam pernapasan dapat menjadi penyebab hiperventilasi.

## Patofisiologi

Irama dasar pernapasan dikontrol secara bawah sadar oleh pusat pernapasan meduler. Kontrol otomatis ini dapat diabaikan atau dihentikan guna mencegah air atau gas yang mengiritasi masuk ke paru. Kontrol otomatis pernapasan juga dapat diabaikan oleh kecemasan, menyebabkan



stimulasi sentral pada area inspirasi pusat pernapasan meduler dan menyebabkan peningkatan laju dan kedalaman pernapasan.

Peningkatan laju dan kedalaman pernapasan mengakibatkan eliminasi  $\text{CO}_2$  yang lebih cepat melalui pernapasan, sementara produksi  $\text{CO}_2$  tubuh tetap pada tingkat yang sama. Oleh karena itu, terjadi penurunan  $\text{PaCO}_2$  yang dikenal sebagai hipokapne. Hipokapne mengurangi pembentukan ion hidrogen ( $\text{H}^+$ ) dan ion bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) dalam darah yang menyebabkan peningkatan kadar pH yang dikenal sebagai alkalosis respiratorik. Hipokapne juga mengurangi aliran darah ke otak sebesar 2% per 1 mmHg penurunan  $\text{PaCO}_2$ . Penurunan perfusi serebral ini dapat menjelaskan beberapa gejala neurologis yang terkait dengan HVS.

### Gejala dan Tanda

Pasien biasanya melaporkan episode sesak napas paroksismal. Hal ini sering terjadi saat istirahat atau tidak terkait dengan aktivitas yang bermakna. Sindrom ini dapat bersifat kronik dan tidak selalu bersifat episodik. Keluhan lain yang sering terjadi adalah parestesi terutama pada jari tangan dan kulit di sekitar mulut.

Tabel 1. Gejala dan tanda sindrom hiperventilasi

Gejala	Tanda
Sesak napas	Peningkatan laju pernapasan
Parestesi	Penggunaan otot bantu pernapasan
Pusing	Inspirasi paksa
Palpitasi	
Spasme otot	
Ansietas	
Rasa dalam bahaya	



## Diagnosis

Sindrom hiperventilasi dapat didiagnosis dengan mengeliminasi penyebab penyakit lain dengan gejala yang serupa, maka tantangannya adalah melakukan pemeriksaan untuk membedakan sindrom ini dari diagnosis yang lebih serius. Harus ada tiga elemen dalam kriteria diagnostik sindrom hiperventilasi, yaitu hiperventilasi dengan kadar  $\text{PaCO}_2$  yang rendah, menyingkirkan penyakit somatik yang menyebabkan hiperventilasi dan pasien dengan gejala yang berhubungan dengan hipokapne.

## Tatalaksana

Penanganan HVS berfokus pada upaya meyakinkan pasien dan membantu pola pernapasan yang baik. Tatalaksana dapat dibagi menjadi penanganan perilaku (*behavioral*) dan farmakologis. Disarankan agar penanganan perilaku dimulai sebelum farmakologis. Pertama yakinkan pasien bahwa gejala yang timbul disebabkan oleh pernapasan pasien dan bukan sesuatu yang lebih serius. Pelaksanaan latihan pernapasan juga direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk HVS. Tujuan dari teknik pengendalian pernapasan ini adalah untuk mengurangi laju pernapasan, volume tidal dan volume semenit sehingga pertukaran  $\text{CO}_2$  yang melewati membran alveolar tidak melebihi kebutuhan metabolik. Latihan pernapasan ini bervariasi dan membuat pasien fokus pada pernapasan diafragma. Tatalaksana farmakologis sindrom hiperventilasi sangat mirip dengan gangguan cemas. Pilihan terapi ini hanya boleh dipertimbangkan bila penanganan perilaku tidak berhasil. *Selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI) adalah obat lini pertama dan dapat diberikan untuk membantu mencegah episode hiperventilasi. Namun, belum ada penelitian yang dilakukan untuk menunjukkan efikasi dalam HVS.

## Prognosis

Penderita HVS cenderung mengalami eksaserbasi berulang kali selama hidupnya. Gejala setelah 20 tahun kemudian dapat muncul pada 90% penderita meskipun pasien sebenarnya secara sosial mampu berfungsi dengan baik.



## Rujukan

1. Bennett, A. Hyperventilation syndrome. *InnovAiT*. 2021;14:246–249.
2. Wilson, C. Hyperventilation syndrome: Diagnosis and reassurance. *J Paramed Pract*. 2018;10:370–375.
3. Folgering H. The pathophysiology of hyperventilation syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1999;54:365-372.
4. Compennolle, T., Hoogduin, K., & Joele, L. Diagnosis and treatment of the hyperventilation syndrome. *Psychosomatics*. 1979;20:612–625.



# Sindrom Paru Menyusut

*Shrinking Lung Syndrome*

Prazna Shafira Putri

## Definisi

*Shrinking Lung Syndrome* (SLS) adalah komplikasi langka paling sering terlihat pada lupus eritematosus sistemik (SLE). Sindrom ini pertama kali dikemukakan oleh Hoffbrand dan Beck pada tahun 1965. Selain pada SLE, SLS juga dilaporkan pada sindrom Sjogren, reumatoid arthritis dan skleroderma.

## Epidemiologi

SLS diperkirakan terjadi pada 0,5-1,53% dari seluruh pasien lupus dan dapat terjadi kapan saja dalam perjalanan penyakit. SLE merupakan penyakit yang lebih banyak menyerang perempuan dibandingkan laki-laki, dengan rasio perempuan dan laki-laki sebesar 9:1. SLS mempunyai distribusi serupa pada pasien SLE. Prevalens SLS lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan perkiraan berkisar antara 6:1 hingga 17:1 dan usia rerata saat didiagnosis adalah 36 tahun.

## Patofisiologi

Beberapa etiologi SLS telah dikemukakan, namun mekanisme patofisiologi pasti belum dapat dibuktikan karena kasus yang jarang dilaporkan dan kurang penelitian. Ada kemungkinan miopati atau miositis diafragma yang menyebabkan disfungsi otot. Namun, hipotesis ini berbanding terbalik dengan beberapa laporan yang menunjukkan fungsi diafragma normal pada sebagian besar pasien SLS. Hipotesis lain menyatakan kerusakan atau kelumpuhan saraf frenikus. Beberapa laporan lain menunjukkan kemungkinan peran peradangan pleura kronik yang menyebabkan berkurangnya elastisitas paru.





## Tanda dan Gejala

SLS umumnya dicurigai pada pasien dengan gejala sesak napas dengan atau tanpa nyeri dada pleuritik dan memiliki latar belakang penyakit autoimun sistemik yang relevan, seperti SLE. Batuk dan ortopne merupakan gejala yang kurang umum, karena ortopne dianggap sebagai akibat sekunder dari kelemahan diafragma karena riwayat pleuritis sebelumnya. Pasien SLS dapat memiliki gambaran lupus ekstratorakal, seperti nyeri sendi, ruam, alopesia dan glomerulonefritis. Sindrom ini ditandai dengan sesak napas yang progresif, elevasi diafragma, nyeri dada pleuritik, penurunan volume paru pada pencitraan dan gambaran restriksi pada uji faal paru.



Gambar 1 (a). Foto toraks menunjukkan volume paru rendah dengan hemidiafragma kanan terangkat. (b) CT scan toraks tanpa kontras menunjukkan atelektasis paru basal pada hemitoraks kanan, tanpa perubahan lain pada parenkim paru yang tersisa.

## Diagnosis

Penegakkan diagnosis SLS memerlukan eksklusi penyebab lain dari sesak napas dan nyeri dada pleuritik pada pasien SLE. Hasil pemeriksaan darah rutin umumnya normal. Profil serologis pasien SLE harus diklarifikasi. Hasil ANA positif bisa saja terjadi pada semua kasus. Serologi antifosfolipid positif dapat ditemukan pada sekitar 2/3 pasien. Jika diagnosis spesifik suatu penyakit autoimun tidak diketahui, maka pemeriksaan lebih lanjut

profil autoimun lengkap dibutuhkan. Pemeriksaan yang perlu dipertimbangkan mencakup faktor reumatoid, anti-CCP dan antibodi spesifik skleroderma. Hasil pemeriksaan analisis gas darah, beberapa pasien menunjukkan hasil normal dan beberapa menunjukkan hipoksemi ringan. Foto toraks merupakan pemeriksaan penunjang yang penting. Temuan paling umum adalah peninggian hemidiafragma unilateral atau bilateral, yang merupakan ciri khas dari SLS. Penurunan volume paru juga sering terjadi pada pasien SLS. Pencitraan CT Scan toraks diperlukan untuk menyingkirkan kelainan parenkim paru dan menyingkirkan kelainan umum seperti penyakit paru interstisial dan emboli paru. Uji faal paru menunjukkan kelainan restriksi, penurunan kapasitas paru total, penurunan kapasitas difusi paru (DLCO) dan penurunan volume paru.

### **Tatalaksana**

Tidak ada pedoman berbasis bukti untuk pengobatan SLS namun pengobatan hampir selalu melibatkan kortikosteroid pada tahap awal dengan prednisolon 0,5-1mg/kg setiap hari dan dapat didahului dengan metilprednisolon intravena jangka pendek tergantung pada derajat keparahan awal. Kortikosteroid biasanya berhasil sebagai monoterapi. Terapi tambahan termasuk agonis beta-2 inhalasi, teofilin, analgesik dan fisioterapi dada. Pada kasus SLS yang sulit diobati, rituximab (RTX) telah muncul sebagai pilihan yang menjanjikan setelah gagal diobati dengan steroid.

### **Prognosis**

SLS memiliki prognosis yang baik. Umumnya pasien mencapai perbaikan dengan terapi imunosupresif yang tepat. Perbaikan klinis sering terjadi dan sebagian besar pasien melaporkan gejala yang berkurang. Terdapat stabilisasi atau perbaikan dalam uji faal paru pada sebagian besar kasus sedangkan perbaikan gambaran radiologis jarang terjadi.



## Rujukan

1. Colquhoun M, Akram S. Shrinking Lung Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Dapat dilihat di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568683/>
2. Mijenes DP, Gil JC. Shrinking lung syndrome: A pulmonary complication of systemic lupus erythematosus. J Clin Images Med Case Rep. 2023; 4(9): 2614
3. Osman HM, Omar GM, Elameen NF, A Abdel-Nasser. Shrinking Lung Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. MJMR.2022;33:74–78.
4. Warrington KJ, Moder, KG, & Mark Brutinel, W. The shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus. Mayo Clin Proc.2000;75:467-472.



# Sindrom Williams-Campbell

*Williams-Campbell Syndrome*

Anggrainy T. Obiraga

## Definisi

Sindrom Williams-Campbell / *Williams-Campbell Syndrome* (WCS) adalah suatu kelainan kongenital langka yang ditandai dengan kecacatan atau bahkan ketiadaan tulang rawan pada dinding bronkus sehingga menyebabkan kolapsnya saluran napas distal. Kelainan ini umumnya berlokasi pada divisi ke-4 dan ke-6 bronkus dan terjadi di awal kehidupan ketika paru masih dalam proses perkembangan. Istilah WCS dalam dunia pediatri juga disebut sebagai bronkomalasia. Sindrom ini pertama kali diperkenalkan oleh Williams dan Campbell pada tahun 1960 dengan sebutan bronkiektasis kongenital setelah menemukan gejala klinis dan gambaran radiografi yang sama pada 5 orang anak. Meskipun pada berbagai kepustakaan disebutkan kasus ini terjadi pada usia anak, namun beberapa kasus juga melaporkan temuan pada orang dewasa yang mengalami keterlambatan diagnosis.

## Epidemiologi

Jumlah kasus WCS yang dilaporkan masih sangat sedikit karena terjadi pada usia dini dan seringkali dianggap sebagai pneumonia berulang. Salah satu kepustakaan melaporkan prevalens WCS yang bermanifestasi sebagai bronkiektasis kronik adalah sekitar 701/100.000 kasus. Tidak terdapat laporan kekerapan usia yang menjadi awitan sindrom ini dan tidak terdapat perbedaan antara populasi anak laki-laki dan perempuan.



## Etiologi dan Patofisiologi

Tulang rawan pada saluran napas yang tidak terbentuk secara sempurna merupakan etiologi yang paling sering ditemukan di berbagai kepustakaan, meskipun mekanisme yang tepat belum pernah dikemukakan. Pada tahun 1976, pertama kali dilaporkan kasus bronkiektasis familial yang menjadikan genetik dari mekanisme resesif autosomal menjadi salah satu faktor risiko kejadian WCS pada anak. Patofisiologi WCS meliputi kolaps saluran napas yang disebabkan oleh defisiensi tulang rawan sehingga menyebabkan timbulnya gejala gangguan pernapasan kronik seperti sesak napas dan infeksi paru berulang.

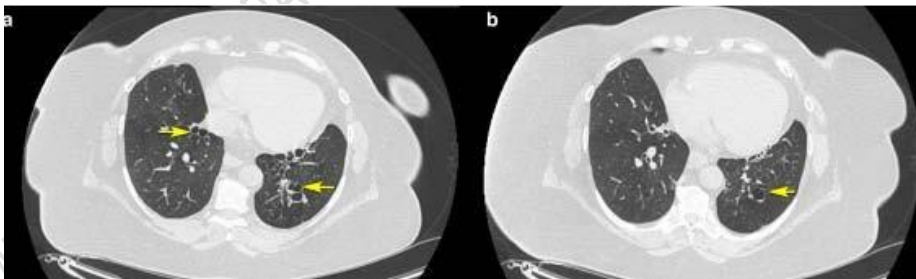
## Diagnosis

- **Manifestasi klinis**

Gejala klinis yang paling sering ditemukan pada pasien dengan WCS adalah batuk, sesak napas, produksi sputum meningkat yang bersifat kronik dan temuan bunyi napas mengi pada pemeriksaan fisis. Pneumonia berulang juga dapat dicurigai sebagai WCS.

- **Pemeriksaan radiografi**

Pada pemeriksaan foto toraks dapat ditemukan gambaran hiperekspansi paru dan bronkiektasis. Pada CT scan toraks dapat ditemukan hiperinflasi pada bagian paru yang sakit di akhir fase inspirasi serta gambaran bronkiektasis kistik.



Gambar 1. Potongan aksial pada CT scan toraks tanpa kontras yang menunjukkan paru yang kolaps, cincin bronkiektasis yang mengindikasikan ketiadaan tulang rawan pada bronkus.

- **Bronkoskopi**

Pada bronkoskopi dapat memberikan visualisasi yang menunjukkan ketiadaan lempeng tulang rawan pada dinding bronkus.

### **Tatalaksana**

- Pemberian antibiotik spektrum luas secara intravena atau peroral selama 7-10 hari atau hingga terdapat perbaikan gejala klinis.
- Inhalasi kortikosteroid dilaporkan dapat memberikan perbaikan gejala saat eksaserbasi, namun tidak efektif untuk mencegah progresivitas eksaserbasi.
- Olahraga dan fisioterapi untuk melatih otot pernapasan terbukti dapat memberikan luaran yang baik, peningkatan kualitas hidup dan peningkatan fungsi paru saat evaluasi.
- Pada pasien dengan risiko gagal napas dan pneumonia berulang, penggunaan ventilasi tekanan positif noninvasif / *non-invasive positive pressure ventilation* (NPPV) dapat dipertimbangkan.
- Transplantasi paru juga telah menjadi salah satu tatalaksana pada pasien dengan WCS yang berat, namun keberhasilannya tidak sesuai harapan. Salah satu kasus pasien dengan WCS yang menjalani transplantasi paru dilaporkan meninggal 1 tahun setelahnya diakibatkan infeksi berulang yang terjadi selama periode pascabedah.

### **Prognosis**

Meskipun terjadi sejak usia anak, pasien dengan WCS masih memiliki harapan untuk tumbuh dewasa dan memiliki kualitas hidup yang baik jika diagnosis dan tatalaksana dilakukan sejak dini. Prognosis WCS menjadi buruk jika terdapat kelainan anatomis pada organ lain seperti polisplenia, malrotasi abdomen dan kelainan jantung bawaan.

### **Rujukan**

1. Aldave AP, Saliski DW. The clinical manifestations, diagnosis and management of williams-campbell syndrome. North American journal of medical sciences. 2014 Sep;6(9):429.
2. Rohilla M, Previgliano C, Geimadi A, Sangster G. Williams-Campbell syndrome: an unusual presentation in an adult patient. BJR Case Rep. 2020; 7 (1): 20200052.



3. Costa FM, Medeiros AK, Gomes AC. Something is missing in the bronchus-Williams-Campbell syndrome. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2023 Aug 21;49(4):e20230205.
4. Watanabe Y, Nishiyama Y, Kanayama H, Enomoto K, Kato K, Takeichi M. Congenital bronchiectasis due to cartilage deficiency: CT demonstration. *J Comput Assist Tomogr*. 1987;11:701-3

**Kata kunci :** bronkus, kongenital, tulang rawan



# Sindrom Outlet (Saluran Keluar) Toraks

*Thoracic Outlet Syndrome*

Anggrainy T. Obiraga

## Definisi

Sindrom outlet toraks / *thoracic outlet syndrom* (TOS) pertama kali diperkenalkan pada tahun 1949, merupakan suatu diagnosis nonspesifik yang digambarkan oleh timbulnya berbagai kondisi sebagai akibat kompresi struktur neurovaskular yang melewati saluran keluar (outlet) toraks yakni tulang rusuk, skapula dan klavikula. Gejala yang timbul bervariasi mulai dari nyeri ringan hingga kelemahan anggota tubuh.

## Epidemiologi

Terdapat beberapa jenis TOS, namun TOS neurogenik merupakan kasus yang paling banyak dilaporkan meliputi 90% dari keseluruhan kasus. Perkiraan kejadian TOS di seluruh dunia adalah sekitar 3-80 kasus per 100 populasi. Sindrom ini lebih banyak terjadi pada perempuan karena pada populasi ini perkembangan massa otot tidak lebih kuat dibandingkan populasi laki-laki.

## Etiologi

Manifestasi TOS akan timbul ketika tekanan pada saluran keluar toraks meningkat hingga mengenai pembuluh darah atau saraf. Tekanan ini dapat diakibatkan karena kelainan anatomis tulang rusuk, lesi atau tumor yang menempati ruang tersebut, trauma dan fraktur klavikula.

## Patofisiologi

Penekanan pada pleksus brakialis di wilayah saluran keluar toraks menjadi mekanisme awal timbulnya gejala klinis pada TOS, kompresi terjadi paling





umum di 3 area yakni segitiga interkostal-M.skalenus, ruang kostoklavikularis dan ruang retrotoraks-pektoral. Akibat ruangan yang terlalu kecil, sehingga pembuluh darah dan saraf yang melewati tempat-tempat tersebut akan mengalami kompresi sehingga gejala neurogenik. Cedera dan aktivitas fisis menjadi faktor yang memperberat kompresi lokal sehingga memperburuk gejala klinis yang timbul.

### **Gejala klinis**

Gejala klinis yang dialami oleh pasien dengan TOS disebabkan oleh keterlibatan sistem neurovaskular antara lain nyeri yang dapat memburuk saat mengangkat lengan, neuropati, kelemahan tubuh, pembengkakan ekstremitas atas, perubahan suhu dan warna kulit, luka yang sulit disembuhkan.

### **Diagnosis**

Berikut adalah beberapa modalitas yang dapat digunakan untuk penegakkan diagnosis TOS :

- Foto servikal untuk memberikan gambaran kelainan anatomis pada pasien
- Ultrasonografi (USG) dengan doppler. Pemeriksaan ini dilaporkan memiliki spesifisitas sebesar 92% dan sensitivitas sebesar 95% untuk mendiagnosis trombotosis vena dalam akibat TOS vaskular (vena)
- Angiografi dapat memberikan gambaran akurat mengenai sistem vaskular di daerah yang mengalami kelainan.
- Uji elektrodagnostik digunakan untuk memastikan diagnosis TOS neurogenik. Karena TOS mempengaruhi pleksus brakialis, maka pemeriksaan elektromiografi (EMG) menjadi pilihan utama untuk modalitas diagnostik.

### **Tata Laksana**

Tata laksana TOS umumnya bersifat konservatif, namun jika dilakukan secara rutin akan memberikan luaran yang baik terhadap pasien. Berikut adalah beberapa terapi yang dapat diberikan bagi pasien TOS :

- Pemberian analgetik golongan OAINS dapat dipertimbangkan untuk tatalaksana nyeri pada TOS.

- Antikoagulan dapat diberikan jika terdapat kecurigaan kerusakan pembuluh darah dan pembentukan bekuan darah atau pada pasien dengan trombosis vena dalam. Antikoagulan yang disarankan adalah *direct oral anticoagulants* (DOACs) Apixaban 2x2,5mg atau Rivaroxaban 1x10mg.
- Fisioterapi merupakan perawatan yang paling umum untuk TOS karena dapat membantu pemulihan anggota gerak, memperkuat otot dan memperbaiki postur tubuh.
- Pembedahan diindikasikan terhadap seluruh pasien yang tidak membaik dengan fisioterapi atau yang sudah mengalami kerusakan struktur pembuluh darah.

### Prognosis

Secara keseluruhan pasien dengan TOS memiliki prognosis yang baik, dengan tatalaksana konservatif dilaporkan sebanyak 90% pasien mengalami perbaikan gejala klinis. Modifikasi gaya hidup dan menghindari aktivitas berat yang memberikan beban berat pada lengan menjadi faktor penentu prognosis yang baik.

### Rujukan

1. Kaplan, Jason, and Arjun Kanwal. Thoracic outlet syndrome. 2020.
2. Masocatto NO, Da-Matta T, Prozzo TG, Couto WJ, Porfirio G. Thoracic outlet syndrome: a narrative review. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2019;46:2019.2243.
3. Park JY, Oh KS, Yoo HY, Lee JG. Case report: Thoracic outlet syndrome in an elite archer in full-draw position. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471:3056-60.
4. Levine NA, Rigby BR. Thoracic Outlet Syndrome: Biomechanical and Exercise Considerations. *Healthcare (Basel)*. 2018;6

**Kata kunci :** kompresi, neurovaskular, pleksus brakialis.



# Sindrom Restriktif Alograf

*Restrictive Allograft Syndrome*

Anggie Indari

## Definisi

Tindakan transplantasi paru dilakukan hingga 4500 tindakan setiap tahun di seluruh dunia. Akan tetapi, luaran jangka panjang pascabedah transplantasi paru dinilai lebih buruk dibandingkan transplantasi organ lain. Disfungsi yang dapat terjadi pada pasien yang menjalani transplantasi paru disebut *Chronic Lung Allograft Dysfunction* (CLAD). Terdapat dua fenotip terbanyak CLAD, yaitu sindrom bronkiolitis obliterans (*Bronchiolitis Obliterans Syndrome* / BOS) dan sindrom restriktif allograft (*Restrictive Allograft Syndrome* / RAS), seperti yang terlihat pada Tabel 1. Pada RAS, terjadi gangguan restriksi paru tanpa obstruksi dan ditemukannya opasitas yang menetap pada pemeriksaan radiografi.

**Tabel 1. Fenotipe CLAD**

Fenotip CLAD	Obstruksi (VEP1/KVP <0.7)	Restriksi (Penurunan kapasitas paru total ≥10% dari nilai dasar)	Opasitas pada foto toraks/ CT scan
BOS	Ya	Tidak	Tidak
RAS	Tidak	Ya	Ya
Campuran	Ya	Ya	Ya
Tidak terdefinisi	Ya	Tidak	Ya
	Ya	Ya	Tidak

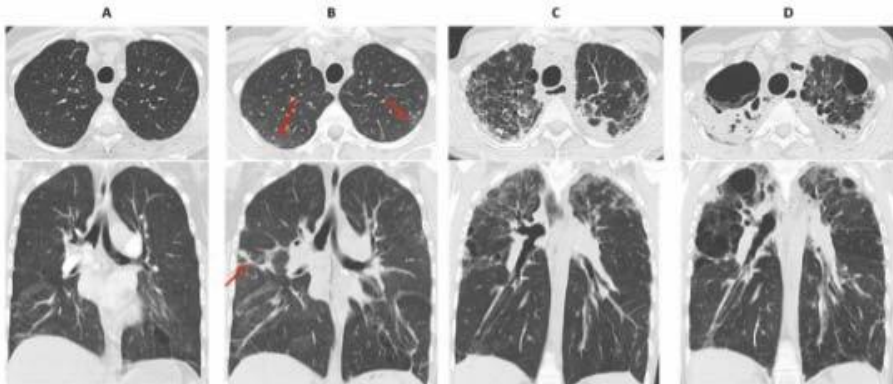
Keterangan: KVP: Kapasitas vital paru; VEP1: volume ekspirasi paksa detik pertama

## Epidemiologi

RAS merupakan bentuk penolakan *allograft* terbanyak kedua setelah BOS dengan prevalens sebesar 25-35% pada populasi CLAD. Penelitian Sato dkk juga menemukan fenotip RAS terjadi pada 30% pasien CLAD.

## Etiologi dan Patologi

Etiologi dan faktor risiko RAS hingga saat ini belum diketahui secara pasti karena belum terdapat penelitian yang komprehensif mengenai hal tersebut. RAS mungkin dapat disebabkan oleh penolakan seluler dan atau antibodi yang menimbulkan respons inflamasi. RAS memiliki histopatologis yang kompleks melibatkan interstisial dan saluran napas kecil. Perubahan fibrosis banyak terjadi di intraalveolar fibroelastosis (IAFE), pleura dan interlobular septa, seperti yang terlihat pada Gambar 1.



Gambar 1. RAS pada pasien laki-laki usia 24 tahun yang menjalani transplantasi paru bilateral pada tahun 2007 dengan diagnosis kistik fibrosis. (A) Mei 2008. 4 bulan sebelum diagnosis CLA. CT scan normal ; (B) Agustus 2008. Tampak subpleural *ground glass* dan konsolidasi (panah merah). Diagnosis CLAD dengan fenotip RAS dikonfirmasi pada Desember 2008 ; (C) Agustus 2009. Terjadi destruksi, lesi kistik predominan di bagian atas dan fibrosis interstisial ; (D) Oktober 2010. Pleuroparenkimal fibroelastosis dengan fibrosis subpleura dan penebalan pleura, penurunan volume paru pada lobus atas.

Pola ini mirip dengan yang terlihat pada idiopatik pleuroparenkimal fibroelastosis (PPFE). Bentuk fibrosis lain yang dapat ditemukan pada RAS adalah nonspesifik interstitial pneumonia (NSIP) dan emfisema paraseptal. Kelainan parenkim dapat mendahului diagnosis CLAD. Konsolidasi dan

*ground glass opacities* (GGO) perifer ditemukan pada 20% kasus sebelum gangguan fungsi terkonfirmasi pada RAS.

### **Tanda dan Gejala**

Pemeriksaan fungsi paru seperti spirometri menjadi metode utama untuk evaluasi fisiologis paru pascatransplantasi. Spirometri dapat digunakan untuk mendeteksi CLAD. Kriteria fenotip RAS pada CLAD diantaranya adalah :

1. Penurunan VEP1  $\geq 20\%$  yang persisten dibandingkan referensi atau nilai dasar yang merupakan rata-rata 2 nilai VEP1 pascabedah yang diukur dalam jarak berbeda  $\geq 3$  minggu.
2. Penurunan kapasitas paru total  $\geq 10\%$  dibandingkan referensi atau nilai dasar yang merupakan rata-rata 2 nilai kapasitas paru total yang diukur saat atau mendekati waktu pengukuran VEP1.
3. Terdapat opasitas yang menetap pada parenkim paru dengan atau tanpa opasitas di pleura yang ditemukan pada pemeriksaan HRCT (disarankan) atau dengan foto toraks bila HRCT tidak tersedia.

Bila gambaran restriksi pada pemeriksaan fungsi paru dan opasitas pada pemeriksaan radiografi bertahan dalam waktu 3 bulan walaupun telah diberikan pengobatan, diagnosis CLAD dengan fenotip RAS terkonfirmasi. Pemeriksaan pletismografi lebih disarankan untuk pengukuran kapasitas paru total.

### **Tatalaksana**

Hingga saat ini, belum ada penelitian prospektif, acak dan terkontrol mengenai pengobatan RAS. Akan tetapi, secara umum, klinisi menggunakan tatalaksana yang serupa untuk RAS dan BOS. Beberapa studi yang sudah ada terlampir pada Tabel 2. Meskipun begitu, luaran RAS lebih inferior dibandingkan BOS.



**Tabel 2. Tatalaksana RAS**

Peneliti	n	Terapi	Hasil
Kohno dkk.	4	Alemtuzumab (4)	Perbaikan gambaran interstisial dan fungsi paru.
Sato dkk.	25	Steroid dosis tinggi (24), perubahan ke takrolimus (4), perubahan ke MMF (1), ATG (2), PE (3), azitromisin (8)	Efikasi pengobatan inkonklusif, terjadi progresivitas penyakit.
Vos dkk.	1	Pirfenidone (1) selama <3 bulan	Penurunan VEP1 dan KVP lebih lambat, perbaikan kapasitas paru total dan radiologis paru, tidak ada perbaikan gejala simptomatik.
Verleden dkk,	49	Retransplantasi (49)	Pasien RAS kembali mengalami CLAD lebih cepat dibandingkan pasien dengan BOS dan memiliki prognosis yang lebih buruk setelah retransplantasi.
Hall dkk.	18	Retransplantasi (18)	Luaran pasien RAS lebih buruk dibandingkan BOS

Keterangan: ATG: *anti-thymocyte globulin*; MMF: *mycophenolate mofetil*; PE: plasmapheresis

### Prognosis

Prognosis pasien dengan RAS ditemukan lebih buruk dibandingkan pasien dengan BOS. Rerata angka kesintasan hidup pasien dengan RAS adalah 6-18 bulan setelah terdiagnosis, sedangkan pada BOS bisa mencapai 3-5 tahun.

### Rujukan

1. Brun AL, Chabi ML, Picard C, Mellot F, Grenier PA. Lung transplantation: CT assessment of chronic lung allograft dysfunction (CLAD). *Diagnostics*. 2021;11:817.
2. Glanville AR, Verleden GM, Todd JL, Benden C, Calabrese F, Gottlieb J dkk. Chronic lung allograft dysfunction: Definition and update of restrictive allograft syndrome—A consensus report from the



Pulmonary Council of the ISHLT. J Heart Lung Transplant.2019;38:483-92.

3. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, Bellon H, Van Raemdonck DE dkk. Restrictive chronic lung allograft dysfunction: where are we now?. J Heart Lung Transplant. 2015;34:625-30.
4. Klouda T, Vargas SO, Midyat L. Restrictive allograft syndrome after lung transplantation. Pediatr Transplant.2021;25:1-9.

**Kata kunci** : opasitas parenkim paru, restriksi, transplantasi par



# Sindrom Hela Napas

*Sighing Syndrome*

Anggie Indari

## Definisi

Sindrom hela napas menunjukkan gerakan inspirasi dalam yang berulang disertai dengan sensasi kesulitan menghirup udara dalam jumlah yang cukup. Setiap inspirasi diikuti dengan ekspirasi yang memanjang dan terkadang berbunyi. Gerakan pernapasan ini bersifat irregular. Dapat terjadi sekali dalam semenit atau beberapa kali dalam semenit dan akan berulang hilang timbul dalam waktu beberapa hari maupun beberapa minggu. Gerakan ini tidak terjadi saat pasien tertidur dan tidak dicetuskan karena aktivitas fisis.

## Epidemiologi

Sindrom hela napas dapat terjadi pada usia anak hingga dewasa antara 7 hingga 53 tahun. Penelitian oleh Chand dkk juga menemukan peningkatan kejadian sindrom hela napas setelah pandemi COVID-19 berkaitan dengan kondisi ekonomi yang menurun.

## Etiologi dan Patofisiologi

Sindrom hela napas merupakan manifestasi psikologis sistem respirasi tanpa terdapatnya penyakit organik. Etiologi dan patofisiologi sindrom hela napas tidak diketahui secara pasti. Akan tetapi, penelitian oleh Naimer dkk menunjukkan 32.5% pasien dengan sindrom hela napas memiliki kejadian traumatik yang baru dirasakan dan berhubungan dengan stres yang dialami. Pada sindrom hela napas, korteks otak mengambil alih fungsi dari pusat pernapasan di pons dan medulla. Pada pasien asma, terkadang muncul sindrom ini terutama pada pasien asma yang sulit ditangani. Keduanya





dapat terjadi bersamaan karena dicetuskan pada kondisi yang sama yaitu stres dan cemas. Tindakan hela napas juga dapat muncul sebagai respons terhadap nyeri. Pada pasien dengan penyakit tulang punggung bagian bawah, frekuensi hela napas lebih tinggi ditemukan berkaitan dengan nyeri saat duduk, berdiri maupun berjalan.

### Tanda dan Gejala

Evaluasi diagnostik untuk sindrom hela napas meliputi anamnesis mengenai perjalanan gejala yang dirasakan, riwayat penyakit sebelumnya diikuti dengan pemeriksaan fisis. Berdasarkan data tersebut diharapkan dapat mengevaluasi ada tidaknya penyakit organik. Pemeriksaan fisis sangat penting untuk dilakukan untuk menyingkirkan penyebab lain gangguan pernapasan. Tidak ada pemeriksaan spesifik yang dibutuhkan. Foto toraks, EKG dan spirometri tetap dapat dilakukan untuk mengeksklusi penyakit kardiopulmoner. Korelasi utama sindrom hela napas adalah stres dan gejala traumatik sebelumnya sehingga kedua kemungkinan tersebut harus selalu diinvestigasi. Terdapat 10 tanda dan gejala sindrom hela napas seperti yang terlampir pada Tabel 1 dibawah ini.

**Tabel 1. Tanda dan gejala sindrom hela napas.**

No.	Tanda dan Gejala
1	Inspirasi dalam, berulang ( $\geq 1$ kali per menit, berlanjut dalam jarak waktu yang bervariasi per hari) diikuti dengan ekspirasi yang memanjang dan terkadang berbunyi.
2	Dapat muncul juga pernapasan yang dangkal.
3	Pasien merasa setiap tarikan napas dalam, terdapat hambatan di saluran napas.
4	Intensitas gejala memicu stres yang berat sehingga pasien mencari bantuan medis.
5	Muncul spontan, biasanya tidak ada pencetus aktivitas atau provokasi.
6	Gejala muncul dalam beberapa hari hingga beberapa minggu.
7	Tidak ada gangguan bicara. Percakapan normal antara episode napas dalam.
8	Gejala tidak muncul saat pasien tidur.
9	Tidak terdapat hubungan dengan aktivitas fisis atau istirahat.
10	Dapat sembuh dengan sendirinya.



## **Tata Laksana**

Identifikasi yang tepat pada sindrom menghela napas penting dilakukan untuk menghindari pemeriksaan dan pengobatan medis yang tidak dibutuhkan. Kondisi sindrom menghela napas kebanyakan bersifat sementara dan tidak parah serta dapat sembuh dengan konseling yang tepat. Pasien diberikan kenyamanan mengenai kondisinya. Pemeriksaan lanjutan tidak terlalu dibutuhkan.

## **Prognosis**

Prognosis sindrom hela napas baik. Gejala dapat swasirna walaupun dapat terjadi kekambuhan.

## **Rujukan**

1. Sody AN, Kiderman A, Biton A, Furst A. Sigh syndrome: is it a sign of trouble? J Fam Pract. 2008;57:1-5.
2. Chand T, Khan MU. Sigh syndrome: An emerging issue in the healthy population amid the COVID-19 pandemic. EC Pulmonol Respir Med. 2020;9:43-5.
3. Hayes D Jr, Nance AE, Mansour HM. Sigh syndrome in pediatric asthma. Lung. 2019;197:111-2.
4. Vleminckx E, Severs L, Ramirez JM. The psychophysiology of the sigh: II: The sigh from the psychological perspective. Biol Psychol. 2022;173:1-8.

**Kata kunci** : inspirasi dalam, stres, psikologis

