



Volume 1 | Nomor 3 | Januari 2016

ISSN 2443-1745



Halaman 131 - 202

# Jurnal Radiologi Indonesia

INDONESIAN JOURNAL OF RADIOLOGY

# Jurnal Radiologi Indonesia

## INDONESIAN JOURNAL OF RADIOLOGY

Diterbitkan oleh:

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS RADIOLOGI INDONESIA (PDSRI)

### SUSUNAN REDAKSI

#### Penasehat (Advisor) :

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia  
Ketua Kolegium Radiologi Indonesia

#### Ketua Penyunting (Chief Editor) :

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

#### Dewan Penyunting (Associate Editors) :

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

#### Mitra Bebestari (Peer Review) :

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

#### Bendahara (Finance) :

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

#### Sirkulasi dan Distribusi (Circulation and Distribution) :

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

#### Rekening Jurnal Radiologi Indonesia

Bank Mandiri Cab. RSCM

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

#### Alamat Redaksi

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

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

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

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

# PERBANDINGAN PENYANGATAN SENYAWA PENGONTRAS NANO PARTIKEL EMAS *DENDRIMER POLY(AMIDOAMINE)* KONSENTRASI DAN *DELAY TIME* BERBEDA PADA HEPAR TIKUS DENGAN PEMERIKSAAN *COMPUTED TOMOGRAPHY*

Indrarini Listyowati<sup>1</sup>, Rista D. Soetikno<sup>2</sup>, Leni Santiana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Peserta Program Pendidikan Spesialis I (PPDS) Program Studi Radiologi, FK Unpad/RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung*

<sup>2</sup>*Guru Besar Departemen/SMF Radiologi FK Unpad/RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung*

<sup>3</sup>*Staf Pengajar Departemen/SMF Radiologi FK Unpad/RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung*

## Enhancement Comparison of Dendrimer Poly (Amidoamin) Nano-Particle Contrast Agent with Different Concentration and Delay Time in the Rat Liver using Computed Tomography

### ABSTRACT

**Background:** Computed tomography (CT) is one of the diagnostic imaging tool that is most commonly available in hospitals today. But unlike Magnetic Resonance Imaging (MRI) and nuclear medicine imaging modalities, CT has not been considered as a molecular imaging modality because it does not have a specific-targeted contrast agents. Diagnostic quality of CT scans can be improved by using specific-targeted contrast agents. Gold nanoparticles (AuNPs) can be used as X-ray contrast agents that can overcome some of the limitations of the iodine-based contrast agents. Higher atomic numbers than iodine and its ability to be able to bind to the dendrimer support that AuNPs could be developed as a specific-targeted contrast agents.

**Objectives:** The purpose of this study was to determine the enhancement relationship of AuNPs-Poly(amido)amine in the rat liver with different concentration and delay time on CT scans.

**Materials and Methods:** This research is an experimental study with a statistical analysis to determine enhancement differences on rat liver given AuNPs-PAMAM with different concentration and delay time. The samples were divided into 4 groups, each consisting of 6 rats. The independent variables in this study were the delay time and the concentration of AuNPs-PAMAM, the dependent variables was the enhancement on rat liver.

**Results:** The results obtained showed that the average value enhancement of AuNPs-PAMAM is highest in 10 minutes delay time at a concentration of 1 mg/dL. Statistical analysis showed that there were significant differences between AuNPs-PAMAM contrast enhancement in the rat liver with different concentration and delay time on CT scan with p-value less than alpha ( $0.000 < 0.05$ ).

**Conclusions:** Concentration and delay time contribute to the average value enhancement of AuNPs-PAMAM contrast agent on CT scan. This new type of contrast agent can be further developed as a more specific-targeted contrast agent for CT scan examination.

**Keywords:** Gold Nano Particles, Pattern of Enhancement, CT scan

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** *Computed tomography* (CT) adalah salah satu alat pencitraan diagnostik yang paling umum tersedia di rumah sakit saat ini. Namun berbeda dengan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan modalitas pencitraan kedokteran nuklir, CT belum dianggap sebagai modalitas pencitraan molekuler karena tidak memiliki senyawa pengontras terarah spesifik (*specific targeted contrast agent*). Kualitas diagnosis CT scan dapat ditingkatkan dengan menggunakan senyawa pengontras terarah yang lebih spesifik. Nanopartikel emas (AuNPs) dapat digunakan sebagai senyawa pengontras X-ray yang bisa mengatasi beberapa keterbatasan yang dimiliki oleh senyawa pengontras berbasis iodium. Dengan nomor atom yang lebih tinggi daripada iodium serta kemampuannya untuk bisa berikatan dengan dendrimer, maka AuNPs bisa dikembangkan sebagai senyawa pengontras terarah spesifik.

**Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan penyangatan kontras AuNPs-Poly(amido)amine pada hepar tikus dengan konsentrasi dan *delay time* yang berbeda pada pemeriksaan CT scan.

**Bahan dan Cara:** Penelitian ini merupakan studi eksperimental, kemudian dilakukan analisis secara statistik untuk mengetahui perbedaan penyangatan hepar tikus yang diberikan kontras AuNPs-PAMAM dengan konsentrasi dan *delay time* yang berbeda. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing terdiri dari 6 ekor tikus putih. Variabel bebas pada penelitian ini adalah konsentrasi dan *delay time* kontras AuNPs-PAMAM sedangkan variabel tergantung adalah penyangatan pada hepar tikus yang dinilai pada CT scan.

**Hasil:** Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa nilai penyangatan rata-rata AuNPs-PAMAM tertinggi terdapat pada *delay time* 10 menit pada konsentrasi 1 mg/dL. Hasil analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara penyangatan kontras AuNPs-PAMAM pada hepar tikus dengan konsentrasi dan *delay time* yang berbeda pada pemeriksaan CT Scan dengan *p-value* yang lebih kecil dari alpha ( $0,000 < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Konsentrasi dan *delay time* berperan pada nilai penyangatan rata-rata dari agen kontras AuNPs-PAMAM pada pemeriksaan CT scan. Tipe agen kontras baru ini dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai suatu agen pengontras terarah spesifik baru pada pemeriksaan CT scan.

**Kata kunci:** Nano Partikel Emas (AuNPs), Penyngatan, CT scan

## PENDAHULUAN

*Computed Tomography* (CT) adalah salah satu alat pencitraan diagnostik yang paling umum tersedia di rumah sakit pada saat ini. CT mempunyai keunggulan dalam hal efisiensi pencitraan dan biaya. Namun, berbeda dengan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dan berbagai modalitas pencitraan kedokteran nuklir, CT belum dianggap sebagai modalitas pencitraan molekuler karena tidak memiliki senyawa pengontras terarah spesifik (*specific targeted contrast agent*). Padahal CT sangat berpotensi untuk dikembangkan menjadi modalitas pencitraan yang berbasis molekuler sehingga di masa depan akan sangat dimungkinkan untuk mendeteksi kanker pada tingkat molekuler.<sup>1,2</sup>

Kualitas diagnosis CT scan dapat ditingkatkan dengan menggunakan senyawa pengontras terarah yang lebih spesifik. Dibandingkan dengan radiografi konvensional, CT dapat lebih baik menentukan atenuasi yang dihasilkan oleh suatu struktur yang diperiksa. Hasil pengukuran dari atenuasi tersebut digambarkan dalam *Hounsfield Unit* (HU). *Hounsfield Unit* tersebut juga mengarah kepada *CT numbers* atau densitas.<sup>3</sup>

Untuk dapat membedakan suatu objek pada gambaran CT dengan struktur lainnya yang bersebelahan harus terdapat perbedaan densitas antara dua objek tersebut. Pemberian senyawa pengontras secara intravena sering digunakan untuk mendapatkan perbedaan kontras antara dua objek yang bersifat tidak permanen. Senyawa pengontras yang diberikan akan mengisi struktur yang diperiksa dan harus memiliki densitas yang lebih tinggi daripada struktur tersebut.<sup>1,3</sup>

Shilo *et al.* (2012) menyatakan bahwa faktor kunci yang menyebabkan suatu zat bisa memberikan perbedaan kontras yang baik pada suatu jaringan adalah nomor atom.<sup>4</sup> Jumlah foton yang berinteraksi dengan suatu struktur tergantung pada ketebalan, densitas, dan nomor atomnya.<sup>1,4</sup> Hal ini bisa dijelaskan karena jumlah foton sinar-X yang melewati jaringan akan menentukan variasi daerah hitam dan putih pada gambar CT. Sudah merupakan suatu kesepakatan bahwa foton sinar-X yang menembus suatu objek akan memberikan gambaran hitam pada CT. Area berwarna hitam tersebut disebut dengan daerah beratenuasi rendah. Sedangkan objek yang banyak menyerap berkas sinar-X akan memberikan gambaran berwarna putih. Area berwarna putih tersebut disebut sebagai daerah beratenuasi tinggi. Koefisien atenuasi akan akan meningkat jika nomor atom dan densitas ditingkatkan.<sup>2,3,4</sup>

Nanopartikel emas (AuNPs) dapat digunakan sebagai senyawa pengontras sinar-X yang bisa mengatasi beberapa keterbatasan yang dimiliki oleh senyawa pengontras berbasis iodium. AuNPs memiliki nomor atom 97 sementara iodium dengan nomor atom 53 sehingga secara empiris senyawa pengontras berbasis AuNPs akan memberikan penyangatan yang lebih baik daripada iodium karena dengan nomor atom yang lebih tinggi AuNPs akan menyerap foton dari sinar-X lebih banyak daripada iodium.<sup>1,2</sup>

Studi yang dilakukan oleh Jackson PA *et al.* (2010) terhadap *phantom* yang diberikan kontras AuNPs dan iodium menunjukkan bahwa AuNPs mempunyai rasio *signal-to-noise* yang tinggi yang artinya zat ini akan memberikan kualitas citra yang lebih baik oleh karena resolusi kontras yang baik. Jackson PA juga melaporkan bahwa nilai penyangatan berdasarkan rasio *signal-to-noise* AuNPs 88% lebih tinggi dari iodine pada CT dengan energi rendah dan 115% lebih tinggi pada CT dengan energi tinggi.<sup>2</sup>

AuNPs memiliki koefisien atenuasi yang lebih tinggi dari iodium. Pada energi 100 KeV, koefisien atenuasi Au adalah 5,16 cm<sup>2</sup>/g dan iodium 1,94 cm<sup>2</sup>/g. Dengan koefisien 2,5 kali lebih besar daripada iodium maka Au akan mengalami hambatan yang lebih rendah ke jaringan dan tulang sehingga akan meningkatkan perbedaan kontras di jaringan pada pemberian dosis radiasi yang lebih rendah daripada iodium. AuNPs sebagai senyawa pengontras pada CT juga memiliki biokompatibilitas yang baik oleh karena proses biofungsionalisasi pada permukaan yang cukup mudah.<sup>1,2,4</sup>

Senyawa pengontras yang diinjeksikan secara intravena haruslah memenuhi persyaratan yaitu mempunyai osmolalitas, viskositas dan toksisitas yang rendah.<sup>15,16</sup> Heinfield *et al.* (2006) menyatakan bahwa tidak ditemukan adanya toksisitas pada tikus yang diberikan AuNPs. Dalam studi tersebut juga dinyatakan bahwa nanopartikel emas dikeluarkan dari pembuluh darah lebih lambat dari senyawa pengontras iodium, sehingga memungkinkan pencitraan terjadi dalam waktu yang lebih lama. AuNPs memiliki osmolalitas yang dapat diabaikan yaitu sekitar 7,2 mM, dimana larutan salin dapat ditambahkan lebih banyak untuk mencapai kondisi isoosmolalitas. Viskositas yang rendah dari larutan AuNPs juga merupakan kelebihan lain yang menguntungkan saat penyuntikan secara intravena.<sup>1-3</sup>

Pada studi yang dilakukan oleh Li K *et al.* (2013) terhadap tikus yang diberikan Gd-Au-DENPs dan kemudian dilakukan CT dan MRI (*dual modality imaging*)

menunjukkan bahwa nilai penyangatan meningkat secara linier pada pemberian konsentrasi kontras yang semakin naik.<sup>11</sup> Hal ini sejalan dengan pernyataan Shilo, *et al.* (2012) bahwa untuk zat kontras berbasis AuNPs akan sensitif terhadap peningkatan konsentrasi bila digunakan untuk modalitas CT.<sup>5</sup> Boote E *et al.* (2010) ternyata juga mendapatkan hasil bahwa peningkatan konsentrasi AuNPs pada jaringan hepar akan meningkatkan juga nilai HU pada daerah tersebut.<sup>7</sup>

Bae KT (2010) menyatakan bahwa faktor yang mempengaruhi nilai penyangatan adalah faktor pasien, faktor CT *scan* dan faktor senyawa pengontras. Faktor senyawa pengontras dipengaruhi oleh konsentrasi, *delay time* dan pola injeksi. Dalam studi ini didapatkan hasil bahwa nilai puncak penyangatan pada aorta adalah pada detik ke-30 dan hepar pada detik ke-50 setelah penyuntikan kontras.<sup>8</sup>

Senyawa pengontras berbasis nanopartikel diharapkan dapat memainkan peran penting dalam pencitraan molekuler masa depan karena banyak memiliki kelebihan-kelebihan dibandingkan senyawa pengontras konvensional.<sup>17</sup> Keuntungan ini termasuk waktu yang lama dalam sirkulasi darah, pengeluaran secara biologis yang lebih terkontrol, dan kemampuan penargetan pada molekul tertentu. Ketika partikel emas ditandai dengan ligan target yang spesifik, seperti antibodi monoklonal atau peptida, nanopartikel ini secara selektif dapat menandai berbagai target yang penting secara medis, misalnya sel-sel kanker, dengan afinitas dan spesifisitas yang tinggi.<sup>6,9-13</sup>

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbandingan penyangatan senyawa pengontras AuNPs-PAMAM dengan konsentrasi dan *delay time* yang berbeda pada hepar tikus dengan pemeriksaan CT *Scan*.

## BAHAN DAN CARA

Obyek penelitian adalah tikus putih galur Wistar (spesies *Rattus Novergicus*), jenis kelamin jantan, umur rata-rata 8-12 minggu, berat badan 250-300 gram yang diperoleh dari Laboratorium Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran.

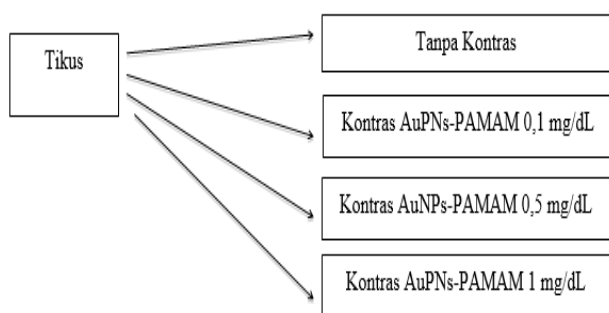
Pengambilan sampel dengan teknik *Purposive Random Sampling*. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok, masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus putih.

Penelitian ini merupakan studi eksperimental,

kemudian dilakukan analisis secara statistik dengan menggunakan uji *two-way anova* untuk mengetahui perbedaan penyangatan hepar tikus yang diberikan kontras AuNPs-PAMAM dengan konsentrasi berbeda dan *delay time* yang berbeda pada pemeriksaan CT Scan.

Variabel yang digunakan pada penelitian ini ada dua, yaitu variabel bebas dan variabel terikat. Variabel bebas pada penelitian ini adalah konsentrasi dan *delay time* kontras AuNPs-PAMAM. Variabel terikat adalah penyangatan (HU) pada hepar tikus yang dilakukan CT scan.

Rancangan penelitian adalah sebagai berikut:



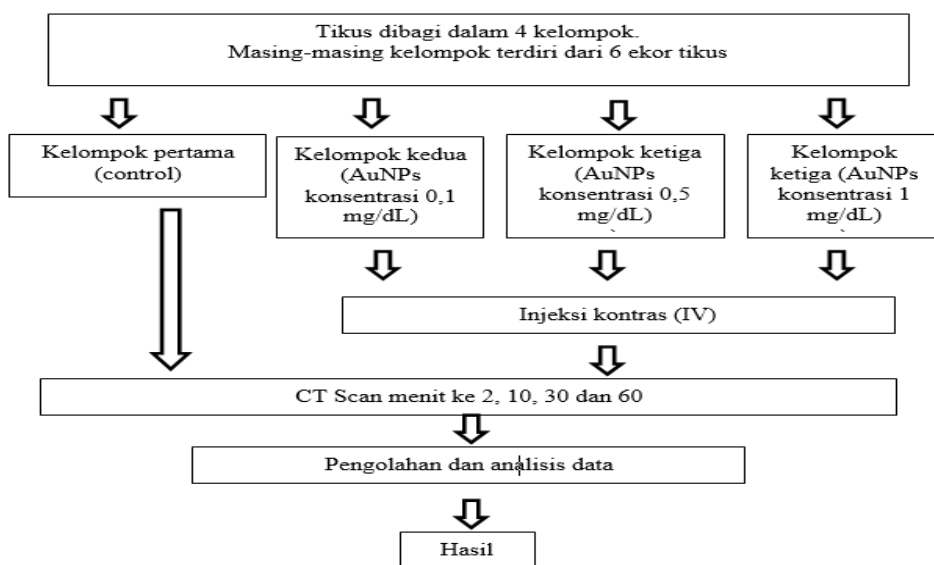
**Gambar 1.** Rancangan penelitian

Alur penelitian yang dilakukan terlihat pada Gambar 2.

Definisi operasional dalam penelitian ini ditetapkan sebagai berikut: Penyangatan adalah peningkatan densitas jaringan hepar tikus yang diperiksa dengan CT scan sebelum dan sesudah pemberian zat kontras AuNPs-PAMAM dengan perbedaan nilai sebanyak 10 Hounsfield Unit (HU) atau lebih. Senyawa pengontras AuNPs-PAMAM adalah bahan dalam bentuk cairan berisi nano partikel emas yang sudah terikat dengan dendrimer PAMAM yang dimasukkan ke dalam tubuh manusia atau hewan yang dapat meningkatkan densitas jaringan. Pada penelitian ini akan digunakan kontras AuNPs-PAMAM dengan konsentrasi 0,1 mg/dL; 0,5 mg/dL dan 1 g/dL. Nano partikel emas dendrimer PAMAM yang digunakan adalah AuNPs generasi 4 yang didapatkan dari Pusat Teknologi Radioisotop dan Radiofarmaka Badan Tenaga Nuklir Nasional (PTRR-BATAN). *Delay time* adalah jeda waktu yang diperlukan setelah penyuntikan kontras sampai saat dilakukan *scanning*. Pada penelitian ini akan digunakan jeda waktu 2 menit, 10 menit, 30 menit dan 60 menit.

Implikasi etik pada hewan, pengelolaan binatang coba pada penelitian ini mengikuti *animal welfare*. Hal-hal yang perlu dilaksanakan sesuai dengan etik antara lain perawatan dalam kandang, pemberian makan dan minum (*ad libitum*), aliran udara dalam kandang, perlakuan saat penelitian, menghilangkan rasa sakit, pengambilan unit analisis penelitian dan pembuangan.<sup>20-22</sup>

Penelitian dan pengumpulan data akan



**Gambar 2.** Alur penelitian

dilaksanakan pada bulan Agustus 2014, analisis data dan pembuatan laporan dilaksanakan pada bulan September 2014. Penelitian dilaksanakan di Bagian Radiologi Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung.

**HASIL**

Hasil deskriptif data penelitian ditampilkan pada Tabel 1.

Berdasarkan tabel tersebut, diketahui bahwa rata-rata dan standar deviasi AuNPs-PAMAM pada *delay time* 2 menit sebesar  $71,67 \pm 3,48$  di mana paling tinggi terdapat pada konsentrasi 1 mg/dL yaitu sebesar  $74,67 \pm 2,66$ ; rata-rata dan standar deviasi AuNPs-PAMAM pada *delay time* 10 menit sebesar  $76,33 \pm 2,61$  di mana paling tinggi terdapat pada konsentrasi 1 mg/dL yaitu sebesar  $78,83 \pm 0,75$ ; rata-rata dan standar deviasi AuNPs-PAMAM pada *delay time* 30 menit sebesar  $72,06 \pm 3,37$  di mana paling tinggi terdapat pada konsentrasi 1 mg/dL yaitu sebesar  $74,83 \pm 3,76$  dan rata-rata serta standar deviasi AuNPs-PAMAM pada *delay time* 60 menit sebesar  $68,11 \pm 2,42$  di mana paling tinggi terdapat pada konsentrasi 1 mg/dL yaitu sebesar  $70,67 \pm 0,82$ .

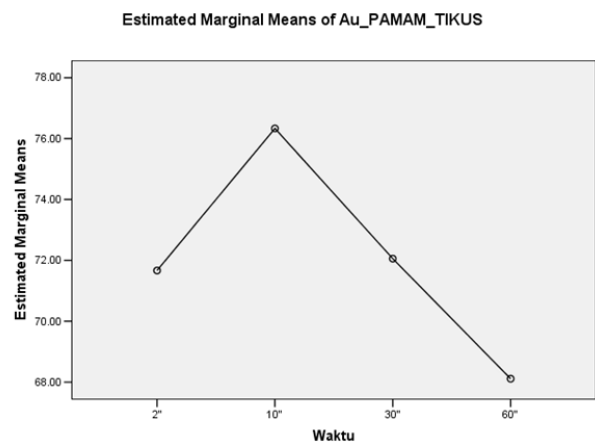
Nilai rata-rata AuNPs-PAMAM pada masing-masing *delay time* dan konsentrasi ditunjukkan pada Gambar 3 dan Gambar 4.

**Tabel 1.** Rata-rata dan standar deviasi AuNPs-PAMAM antar kelompok perlakuan berdasarkan *delay time* dan konsentrasi.

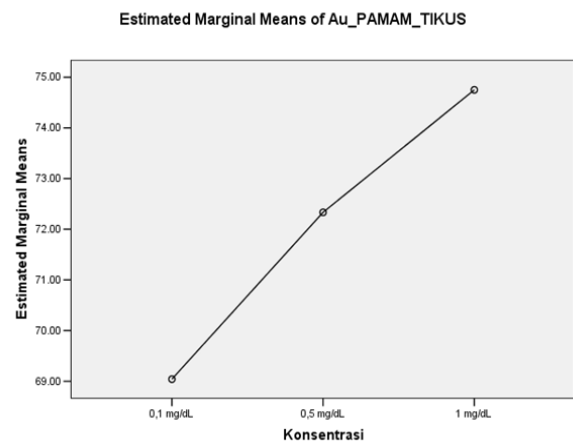
| Delay time | Konsentrasi | Rata-rata ± standar deviasi |
|------------|-------------|-----------------------------|
| 2 menit    | 0,1 mg/dL   | $68,00 \pm 0,89$            |
|            | 0,5 mg/dL   | $72,33 \pm 2,42$            |
|            | 1 mg/dL     | $74,67 \pm 2,66$            |
| Total      |             | $71,67 \pm 3,48$            |
| 10 menit   | 0,1 mg/dL   | $73,33 \pm 1,75$            |
|            | 0,5 mg/dL   | $76,83 \pm 0,98$            |
|            | 1 mg/dL     | $78,83 \pm 0,75$            |
| Total      |             | $76,33 \pm 2,61$            |
| 30 menit   | 0,1 mg/dL   | $69,33 \pm 1,37$            |
|            | 0,5 mg/dL   | $72,00 \pm 2,10$            |
|            | 1 mg/dL     | $74,83 \pm 3,76$            |
| Total      |             | $72,06 \pm 3,37$            |
| 60 menit   | 0,1 mg/dL   | $65,50 \pm 1,52$            |
|            | 0,5 mg/dL   | $68,17 \pm 0,98$            |
|            | 1 mg/dL     | $70,67 \pm 0,82$            |
| Total      |             | $68,11 \pm 2,42$            |

Dari Gambar 3 dan Gambar 4, dapat diketahui bahwa nilai rata-rata AuNPs-PAMAM paling tinggi terdapat pada *delay time* 10 menit dan pada konsentrasi 1 mg/dL.

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan penyngatan AuNPs-PAMAM yang signifikan atau tidak antar kelompok perlakuan berdasarkan *delay time* dan konsentrasi, berikutnya dilakukan uji perbandingan dengan menggunakan metode *two-way anova*.



**Gambar 3.** Diagram yang menunjukkan nilai rata-rata AuNPs-PAMAM pada masing-masing kelompok berdasarkan *delay time*



**Gambar 4.** Diagram yang menunjukkan nilai rata-rata AuNPs-PAMAM pada masing-masing kelompok berdasarkan konsentrasi

Seperti yang tersaji pada Tabel 2 di bawah, faktor *delay time* diketahui memiliki nilai F sebesar 36,887 dengan *p-value* yang lebih kecil dari *alpha* ( $0,000 < 0,05$ ). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa *delay time*

memiliki dampak yang signifikan terhadap peningkatan penyangatan AuNPs-PAMAM pada hepar tikus. Faktor konsentrasi diketahui memiliki nilai F sebesar 36,118 dengan *p-value* yang lebih kecil dari *alpha* ( $0,000 < 0,05$ ). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa faktor konsentrasi memiliki dampak yang signifikan terhadap perbedaan penyangatan AuNPs-PAMAM pada hepar tikus setelah perlakuan.

**Tabel 2.** Hasil Uji Perbandingan AuNPs-PAMAM Tikus Antar Kelompok Perlakuan Berdasarkan *Delay time* Dan Konsentrasi Dengan Metode Two-Way Anova.

| Source            | Type III Sum of Squares | df | Mean Square | F        | Sig. |
|-------------------|-------------------------|----|-------------|----------|------|
| Corrected Model   | 1021.611 <sup>a</sup>   | 11 | 92.874      | 16.768   | .000 |
| Intercept         | 13176.056               | 1  | 13176.056   | 2478.826 | .000 |
| Waktu             | 612.944                 | 2  | 204.315     | 36.887   | .000 |
| Konsentrasi       | 400.111                 | 2  | 200.056     | 36.118   | .000 |
| Waktu*Konsentrasi | 8.556                   | 6  | 1.426       | .257     | .954 |
| Error             | 332.333                 | 60 | 5.539       |          |      |
| Total             | 14530.000               | 72 |             |          |      |
| Corrected Total   | 1353.944                | 71 |             |          |      |

<sup>a</sup> R Squared = .755 (Adjusted R Squared = .710)

## PEMBAHASAN

Kemampuan CT *scan* untuk membedakan densitas suatu jaringan tergantung dari intensitas sinar-X, koefisien attenuasi dan ketebalan medium yang dilewati. Koefisien attenuasi akan meningkat dengan semakin tinggi nomor atom suatu senyawa pengontras.

Dalam penelitian ini digunakan zat pengontras nano partikel emas dendrimer PAMAM untuk menilai penyangatan pada hepar tikus.<sup>14</sup> Dari penelitian yang dilakukan terhadap 4 kelompok tikus dengan masing-masing kelompok terdiri dari 6 ekor tikus dengan konsentrasi yang berbeda dan *delay time* yang berbeda didapatkan hasil bahwa penyangatan AuNPs-PAMAM meningkat secara linier dengan penyangatan tertinggi terdapat pada kelompok tikus yang diberikan AuNPs-PAMAM konsentrasi 1 mg/dL dengan nilai HU sebesar 75 HU. Puncak penyangatan terjadi pada *delay time* 10 menit dengan nilai HU sebesar 76 HU.

Hasil ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Boote *et al.* yang melakukan penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* terhadap *juvenile swine* yang diberikan AuNP

dendrimer Gum Arabic (GA-AuNP) konsentrasi yang berbeda. Boote *et al.* mendapatkan peningkatan nilai penyangatan AuNPs-PAMAM yang meningkat secara linier pada konsentrasi yang semakin meningkat.<sup>6</sup>

Boote *et al.* selain melakukan studi secara *in vitro* dan *in vivo* juga melakukan penelitian tersebut dengan energi sinar-X yang berbeda yaitu 80 kV dan 140 kV. Pada kedua perbedaan energi sinar-X tersebut ternyata juga didapatkan hasil penyangatan yang meningkat secara linier dengan pemberian konsentrasi yang meningkat.

Hasil pada penelitian ini juga sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Li *et al.* secara *in vivo* dengan MRI dan CT dengan menggunakan Gd-Au-DENPs (*Gadolinium-Aurum-Dendrimer-Entrapped Nano Particles*). Pada penelitian ini Li *et al.* mendapatkan hasil peningkatan penyangatan secara linier pada kultur sel yang diberikan Gd-Au-DENPs dengan konsentrasi yang semakin meningkat.<sup>18</sup>

Hal ini bisa dijelaskan karena dengan bertambah konsentrasi maka semakin bertambah pula jumlah atom dalam suatu senyawa pengontras. Bertambahnya jumlah atom dalam suatu senyawa akan semakin meningkatkan jumlah foton yang diserap oleh suatu jaringan. Sehingga akan semakin tinggi penyangatan suatu jaringan.

Nilai penyangatan AuNPs-PAMAM mencapai puncak pada *delay time* 10 menit. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hainfeld *et al.* bahwa senyawa pengontras nano partikel emas akan bertahan lebih lama di dalam peredaran darah sehingga memungkinkan waktu pencitraan yang lebih lama. Hal ini akan bermanfaat pada saat senyawa pengontras ini digunakan untuk kepentingan angiografi. Studi *in vivo* yang dilakukan oleh Kim *et al.* terhadap tikus juga mendapatkan kesimpulan yang sama yaitu senyawa pengontras nano partikel emas bertahan dalam sirkulasi lebih lama (> 4 jam) dibandingkan dengan iodium (< 10 menit).<sup>19</sup>

Uji statistik yang didapatkan dari penelitian ini menunjukkan bahwa *delay time* memiliki dampak yang signifikan terhadap peningkatan penyangatan AuNPs-PAMAM pada hepar tikus dengan *p-value* yang lebih kecil dari *alpha* ( $0,000 < 0,05$ ). Faktor konsentrasi AuNPs-PAMAM ternyata juga memiliki dampak yang signifikan terhadap perbedaan penyangatan pada hepar tikus dengan *p-value* yang lebih kecil dari *alpha* ( $0,000 < 0,05$ ). Sementara pada perbedaan konsentrasi terlihat bahwa rata-rata penyangatan AuNPs-PAMAM pada konsentrasi 0,1 mg/dL berbeda signifikan dengan penyangatan AuNPs-PAMAM pada konsentrasi 0,5 mg/dL dan AuNPs-PAMAM pada konsentrasi 1 mg/dL

## KESIMPULAN

Nilai rata-rata penyangatan AuNPs-PAMAM paling tinggi terdapat pada *delay time* 10 menit dan pada konsentrasi 1 mg/dL. Nilai rata-rata penyangatan AuNPs-PAMAM meningkat secara linier dengan semakin meningkatnya konsentrasi senyawa pengontras. Konsentrasi dan *delay time* memiliki dampak yang signifikan terhadap perbedaan penyangatan AuNPs-PAMAM pada hepar tikus setelah perlakuan.

Hasil uji statistik dengan menggunakan uji *two-way anova* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan secara statistik terdapat perbedaan bermakna antara pola penyangatan kontras AuNPs-PAMAM pada hepar tikus dengan konsentrasi dan *delay time* yang berbeda pada pemeriksaan CT Scan dengan nilai  $p=0,00$  ( $p \leq 0,05$ ).

## DAFTAR PUSTAKA

- Hainfield JF, Gold Nano Particles : A New X-ray Contrast Agent, The British Journal of Radiology, 2006 ; 2006 (6) : 248-53
- Jackson PA, Rahman WN, Wong CJ, Ackerly T, Geso M, Potential Dependent Superiority of Gold Nanoparticles in Comparison to Iodinated Contrast Agents, European Journal of Radiology, 2010 ; 75 : 104-9
- Jain S, Hirst DG, O'Sullivan JM, Gold Nano Particles as Novel Agents for Cancer Therapy, The British Journal of Radiology, 2012 ; 85 : 101-13
- Shilo M, Reuveni, Motiei M, Popovtzer R, Nano Particles as Computed Tomography Contrast Agents : Current Status and Future Perspectives, Nanomedicine, 2012 ; 7 (2) : 257-69
- Popovtzer R, Agrawat A, Kotov NA, Popovtzer A, Thomas B, et al. Targeted Gold Nano Particles enables Molecular CT Imaging of Cancer, Nano Lett, 2008 ; 8 (12) : 4593-6
- Boote E, Fent G, Kattumuri V, Castel S, Katty K, et al. Gold Nano Particles Contrast in a Phantom and Juvenile Swine : Models for Molecular Imaging of Human Organ using X-ray Computed Tomography, Acad Radiol, 2010 ; 17(4) : 410-17
- Ahn S, Jung SY, Lee SJ. Gold Nano Particles Contrast Agent in Advanced X-ray Imaging Technologies, Molecules, 2013 ; 18 : 5858-90
- Bae KT, Intravenous Contrast Medium Administration and Scan Timing at CT: Considerations and Approaches, Radiology, 2010 ; 256 (7):32-61
- Sardar R, Funston AM, Mulvaney P, Murray RW, Gold Nano Particles : Past, Present and Future, Langmuir, 2009 ; 25 (24) : 13840-51
- Li K, Wen S, Larson AC, Shen M, Zhang Z, et al. Multifunctional dendrimer-based Nanoparticles for in Vivo MR/CT Dual-Modal Molecular Imaging of The Breast, International Journal of Nanomedicine. 2013 ; 8 : 2589-600
- Pan B, Gao F, Ao, L, Tuan H, He R, Cui D. Controlled Self Assembly of Thiol-Terminated Poly(Amidomine) Dendrimer and Gold Nanoparticles. Elsevier, Colloids and Surfaces A : Physicochem. Eng Aspect, 2005 ; 259 : 89-94
- Shi X, Wang S, Meshinchi S, Antwerp ME, Bi X, et al. Dendrimer Entrapped Gold Nanoparticles as a Platform for Cancer-Cell Targeting and Imaging. Journal of Cellular Imaging. 2007 ; 7 : 1245-52
- McClennan BL. Ionic and Nonionic Iodinated Contrast Media : Evolution and Strategies for Use. American Journal of Roentgenology. 1990 ; 8 (155) : 225-33
- Klajnert B, Bryszewska M. Dendrimer : Properties and Application. Journal of Acta Biochimica Polonica. 2001 ; 48 : 199-208
- Wang H, Zheng L, Peng C, Shen M, Shi X, et al. Dendrimer-Entrapped Gold Nanoparticles as Potential CT contrast agent for Blood Pool Imaging. Nanoscale Research Letters dalam A Springer Open Journal. 2012 ; 7 : 190-7
- Chien CC, Chen HH, Lai FS, Wu KC, Cai X, Hwu Y, et al. Gold Nanoparticles as High Resolution X-Ray Imaging Contrast Agent for The Analysis of Tumor Related Microvasculature. Journal of Nano Biotechnology 2012 ; 10 : 10-12
- Jiao PF, Zhou HY, Chen LX, Yan B. Cancer Targeting Multifunctionized Gold Nanoparticles in Imaging and Therapy. Current Medicinal Chemistry. 2011 ; 18 : 2086-102
- Chai W, Gao T, Hong H, Sun J. Application of Gold Nanoparticles in Cancer Nano Technology. Nanotechnology, Science and Application. 2008 ; 1 : 17-32
- Barnes JE, Characteristics and Control of Contrast in CT. Radiographic. 1992 ; 2 : 825-37
- Sastroasmoro S, Ismael S. Pemilihan Uji Hipotesis, dalam Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis, Sagung Seto, Edisi-4, 2011 : 324-47
- Robinson PH, Wiseman J, Uden P, Mateos G. Some Experimental Design and Statistical Criteria for Analysis of Studies in Manuscripts Submitted for Consideration for Publication, Animal Feed Science and Technology, 2006 ; 129 : 1-11
- Dell RB, Holleran Steve, Ramakrishnan. Sample Size Determination, ILAR Journal, 2002 ; 43(4): 207-13

# HUBUNGAN ANTARA LUAS LESI PADA FOTO TORAKS PENDERITA TB PARU DEWASA YANG MEMILIKI RIWAYAT DIABETES MELITUS DENGAN INDEKS MASSA TUBUH DI RUMAH SAKIT HASAN SADIKIN BANDUNG

Ina Edwina<sup>1</sup>, Rista D. Soetikno<sup>2</sup>, Irma H.Hikmat<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Peserta Program Pendidikan Spesialis I (PPDS) Program Studi Radiologi, FK Unpad/RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung

<sup>2</sup>Guru Besar Departemen/SMF Radiologi FK Unpad/RSUP dr.Hasan Sadikin Bandung

<sup>3</sup>Staf Pengajar Departemen/SMF Radiologi FK Unpad/RSUP dr.Hasan Sadikin Bandung

## Correlation of Tuberculosis Lesion Size in Chest Radiographs of Diabetic Adult Patients with Body Mass Index in Hasan Sadikin Hospital Bandung

### ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis (TB) and diabetes mellitus (DM) prevalence rates are increasing rapidly, especially in developing countries like Indonesia. There is a relationship between TB and DM that are very prominent, which is the prevalence of pulmonary TB with DM increased by 20 times compared with pulmonary TB without diabetes. Chest X-ray picture of TB patients with DM is atypical lesion. However, there are contradictories of pulmonary TB lesion on chest radiograph of DM patients. Nutritional status has a close relationship with the morbidity of DM, as well as TB.

**Objectives:** The purpose of this study was to determine the relationship between the lesions of TB on the chest radiograph of patients who suffer from DM with their Body Mass Index (BMI) in Hasan Sadikin Hospital Bandung.

**Material and Methods:** The study was conducted in Department of Radiology RSHS Bandung between October 2014 - February 2015. We did a consecutive sampling of chest radiograph and IMT of DM patients with clinical diagnosis of TB, then the data was analysed by Chi Square test to determine the relationship between degree of lesions on chest radiograph of pulmonary TB on patients who have DM with their BMI.

**Results:** The results showed that adult patients with active pulmonary TB with DM mostly in the range of age 51-70 years old, equal to 62.22%, with the highest gender in men, equal to 60%. Chest radiograph of TB in patients with DM are mostly seen in people who are obese, which is 40% and the vast majority of lesions are minimal lesions that is equal to 40%.

**Conclusions:** There is a significant association between pulmonary TB lesion degree with BMI, with  $p = 0.03$ .

**Keywords:** lung tuberculosis, diabetes, body mass index, chest radiograph, tuberculosis lesion degree

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Prevalensi Tuberkulosis (TB) dan Diabetes Melitus (DM) meningkat pesat terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Terdapat hubungan antara TB dan DM yang sangat menonjol, yaitu prevalensi TB Paru dengan DM meningkat hingga 20 kali dibandingkan dengan TB Paru tanpa DM. Gambaran foto toraks pasien TB dengan DM adalah lesi atipikal. Akan tetapi,

masih terdapat kontradiksi gambaran TB Paru pada foto toraks penderita DM. Status nutrisi memiliki hubungan yang erat dengan morbiditas DM, begitu juga dengan morbiditas TB.

**Tujuan:** Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara luas lesi pada foto toraks penderita TB Paru dewasa yang menderita DM dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) di RSHS Bandung.

**Bahan dan Cara:** Penelitian dilakukan di Departemen Radiologi RSHS Bandung periode Oktober 2014 – Februari 2015. Pengambilan sampel foto toraks PA dan pengukuran IMT penderita DM yang memiliki diagnosis TB dilakukan secara *consecutive sampling*, kemudian data dianalisis secara statistik menggunakan uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan antara luas lesi pada foto toraks PA penderita TB Paru dewasa yang memiliki DM dengan IMT.

**Hasil:** Penelitian menunjukkan bahwa penderita TB Paru aktif dewasa dengan DM paling banyak pada rentang usia 51-70 tahun yaitu sebesar 62,22% dengan jenis kelamin terbanyak pada laki-laki yaitu sebesar 60%. Gambaran foto toraks TB pada penderita dengan DM terlihat lebih banyak pada penderita yang *obese* yaitu sebesar 40% serta luas lesi terbanyak adalah lesi minimal yaitu sebesar 40%.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang bermakna antara luas lesi foto toraks penderita TB Paru dewasa yang menderita DM dengan dengan IMT, nilai  $p = 0,03$ .

**Kata kunci:** TB Paru, Diabetes Melitus, Indeks Massa Tubuh, foto toraks, derajat lesi TB

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah kesehatan dunia yang telah menginfeksi sepertiga penduduk dunia. Pada tahun 1993, *World Health Organization* (WHO) mencanangkan kedaruratan global penyakit TB karena sebagian besar negara di dunia tidak dapat mengendalikan penyebab penyakit TB dan tidak dapat mengurangi jumlah pasien yang menular karena pemeriksaan basil tahan asam BTA yang positif.<sup>1,2</sup>

Terdapat penurunan prevalensi TB Paru di negara Asia Tenggara, termasuk Indonesia, sebanyak 50% dalam kurun waktu 10 tahun, dari tahun 1990 sampai 2010. Hal ini membuktikan terjadi kemajuan dalam program pemberantasan TB Paru (*Stop TB Partnership*) yang ditargetkan berhasil pada tahun 2015.<sup>3</sup>

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu faktor risiko terhadap kejadian infeksi saluran napas bagian bawah. Laporan pertama tentang hubungan TB dengan DM dicatat oleh Avicenna (980-1027 AD) beberapa ribu tahun yang lalu. Sejak saat itu, hubungan antara DM dan TB, serta interaksi antara komorbidnya dinilai dalam beberapa studi epidemiologi. Laporan WHO tahun 2010 mengestimasi 9.5% penderita TB di Indonesia disertai DM. Penelitian Guptan *et al.* di India menemukan dari 3106 penderita DM, sebesar 8,4% menderita TB Paru.<sup>4</sup> Penelitian oleh Ezung *et al.* melaporkan dari 100 pasien DM yang rawat jalan dan rawat inap di India, 27% didiagnosis TB paru secara radiologis dan 6% didiagnosis dengan pemeriksaan sputum. Pada pemeriksaan radiologis ditemukan 11 pasien memiliki gambaran lesi minimal, 7 pasien lesi sedang, serta 9 pasien dengan lesi berat.<sup>4</sup>

Patofisiologi dari DM sebagai faktor predisposisi TB memang belum diketahui, akan tetapi terdapat beberapa hipotesis dari para ahli seperti: penurunan imunitas seluler, mikroangiopati, dan defisiensi mikronutrient.<sup>5-6</sup> Nijland dan Stalenhoef *et al.* menemukan bahwa pasien TB dengan DM memiliki konsentrasi serum rifampicin yang rendah. Hal tersebut menjadi dasar pemikiran bahwa DM merupakan faktor kegagalan terapi atau resistensi terhadap Rifampicin.<sup>7</sup>

Terdapat beberapa pendapat yang kontradiksi terhadap gambaran radiologi penderita TB yang memiliki faktor risiko DM. Penelitian Bashar M, Ocal S, dan Al-Tawfiq tidak menemukan adanya perbedaan gambaran lesi TB pada penderita TB dengan DM dan non-DM.<sup>8-10</sup> Karakteristik lesi TB pada penderita DM adalah lesi atipikal, dibuktikan oleh banyak penelitian seperti yang dilakukan oleh Qazi, *et al.*, Perez- Gusman, dan Shaikh *et al.*<sup>11-13</sup> Pada beberapa penelitian yang lebih baru, ditemukan lesi tipikal yang lebih banyak pada penderita TB dengan DM, seperti yang dipublikasikan oleh Alavi *et al.* pada tahun 2010 dan Baghaei *et al.* pada tahun 2014.<sup>14-15</sup> Perbedaan pendapat juga terjadi pada penemuan lesi kavitas pada penderita TB dengan DM. Penelitian Morris JT dan Weaver RA tidak menunjukkan lesi kavitas pada gambaran TB pada penderita DM.<sup>16,17</sup> Di samping pernyataan beberapa penelitian yang kontroversi tersebut, penelitian terbesar oleh Perenz-Guzman *et al.* di Meksiko menyebutkan bahwa pasien TB juga dapat dicurigai mengalami DM jika lesi terletak di daerah lapang bawah paru.<sup>11</sup>

Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan indikator nutrisi yang memegang peranan penting pada prevalensi TB maupun DM. IMT yang rendah, atau disebut

juga *underweight*, merupakan faktor risiko timbulnya TB. Literatur lain menyatakan bahwa IMT yang tinggi, atau disebut juga *overweight*, merupakan faktor protektif yang mencegah timbulnya TB dan secara kontras merupakan faktor risiko timbulnya DM.<sup>18</sup> Penelitian di pulau Jawa oleh Alisjahbana *et al.* menyatakan 14.8% penderita DM yang *overweight* menderita TB Paru, begitu juga penelitian Balde *et al.* di Afrika menyatakan 23% penderita DM yang *obese* menderita TB Paru.<sup>3,19</sup>

## TUJUAN PENELITIAN

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara luas lesi pada foto toraks penderita TB Paru yang menderita DM dengan IMT di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung.

## BAHAN DAN CARA

Subjek pada penelitian ini adalah penderita DM yang dilakukan pemeriksaan foto toraks PA dan pengukuran IMT di Departemen Radiologi Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung dari bulan Oktober 2014 sampai dengan Februari 2015 dan telah memenuhi kriteria inklusi yang telah ditentukan sampai dengan besar sampel minimal terpenuhi.

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*, yaitu berdasarkan urutan kedatangan pasien yang memenuhi kriteria inklusi sampai dengan besar sampel minimal penelitian terpenuhi.

Definisi operasional dalam penelitian ini ditetapkan sebagai berikut :

1. Gambaran foto toraks TB aktif adalah gambaran foto toraks konvensional dengan posisi PA dimana didapatkan gambaran bayangan berawan/noduler di daerah apeks atau segmen posterior lobus superior maupun inferior, kavitas terutama lebih dari satu dan dikelilingi konsolidasi atau nodul, bercak milier, dan efusi pleura.
2. Derajat lesi TB Paru pada foto toraks PA yang diklasifikasikan oleh *American Thoracic Society dan National Tuberculosis Association* menjadi:<sup>20,21</sup>

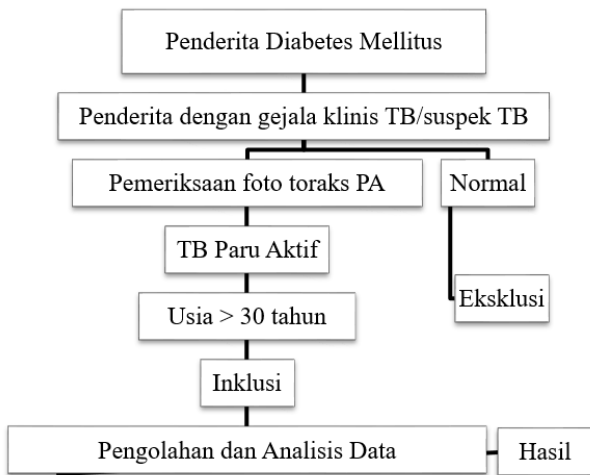
- a. Minimal (*minimal*), yaitu lesi TB paru mengenai sebagian kecil dari satu atau dua paru dengan luas tidak lebih dengan volume paru yang terletak diatas *chondrosternal junction* dari iga kedua dan proses spinosus dari vertebra torakalis IV atau korpus vertebra torakalis V dan tidak dijumpai kavitas.
  - b. Sedang (*moderate*), yaitu luas lesi melebihi lesi minimal dan dapat menyebar, tetapi luas proses tidak boleh melebihi satu paru, atau jumlah dari proses yang paling banyak seluas satu paru atau bila proses tadi mempunyai densitas lebih padat, lebih tebal maka proses tersebut tidak boleh lebih dari sepertiga pada satu paru dan proses ini dapat/tidak disertai kavitas. Bila disertai kavitas maka luas (diameter) semua kavitas tidak boleh lebih dari 4 cm.
  - c. Luas (*far advance*), yaitu luas lesi lebih dari kriteria sedang.
3. IMT merupakan hasil penghitungan berat badan dibagi dengan tinggi badan kuadrat dalam satuan kilogram dan meter. IMT merupakan salah satu indikator status nutrisi. Berdasarkan WHO regio Asia Pasifik yang dibagi menjadi:<sup>22</sup>
    - a. Underweight : < 18,5
    - b. Normal: 18.5 -22,9
    - c. Overweight: 23-24,9
    - d. Obese > 25

Penelitian ini merupakan studi korelasional analitik menggunakan uji *chi-square* dua variabel dengan jenis data nominal kategorik untuk mengetahui hubungan antara luas lesi TB Paru pada gambaran foto toraks dengan Indeks Massa Tubuh pada penderita TB dengan DM. Alur penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.

Penelitian ini memerlukan *informed consent* dan persetujuan tertulis dari pasien setelah diberikan penjelasan dari peneliti untuk diikutsertakan sebagai subjek penelitian. Seluruh subjek penelitian diberikan kebebasan untuk keluar dari penelitian apabila yang bersangkutan menghendaki.

Pengumpulan data dilakukan dari bulan Oktober 2014 sampai dengan bulan Februari 2015. Analisis data dilakukan bulan Februari 2015 sampai dengan bulan

Maret 2015.



Gambar 1. Alur penelitian

**HASIL**

Hasil deskriptif data penelitian ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin, usia, Indeks Massa Tubuh dan luas lesi TB pada foto toraks

| Karakteristik                    | Frekuensi | Persentase |
|----------------------------------|-----------|------------|
| Jenis kelamin                    |           |            |
| Laki-laki                        | 27        | 60%        |
| Perempuan                        | 18        | 40%        |
| Total                            | 45        | 100%       |
| Usia                             |           |            |
| ≤ 30 tahun                       | 3         | 6.67%      |
| 31-50 tahun                      | 11        | 24.44%     |
| 51-70 tahun                      | 28        | 62.22%     |
| > 70 tahun                       | 3         | 6.67%      |
| Total                            | 45        | 100%       |
| Indeks Massa Tubuh               |           |            |
| Underweight                      | 8         | 17.78%     |
| Normal                           | 15        | 33.33%     |
| Overweight                       | 4         | 8.89%      |
| Obese                            | 18        | 40.00%     |
| Total                            | 45        | 100%       |
| Luas lesi TB pada foto toraks PA |           |            |
| Minimal                          | 18        | 40.00%     |
| Sedang                           | 16        | 35.56%     |
| Luas                             | 11        | 24.44%     |
| Total                            | 45        | 100%       |

Mayoritas penderita TB Paru dengan DM berjenis kelamin laki-laki (27 orang atau 60%) dengan rentang usia paling banyak 51 - 70 tahun, yaitu sebanyak 28 orang atau 62,22% (Rerata 52.4 tahun, Median 53 tahun). Penderita TB dengan DM paling banyak memiliki IMT kategori *obese*, yaitu sebanyak 18 orang atau 40,00%, dan berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa penderita terbanyak memiliki luas lesi minimal, yaitu sebanyak 18 orang atau 40%.

Berikut hasil analisis hubungan luas lesi TB Paru pada foto toraks PA dengan IMT:

Tabel 2. Hasil uji statistik hubungan antara luas lesi TB pada foto toraks penderita DM dengan Indeks Massa Tubuh

| Variabel    | Luas lesi TB pada foto toraks penderita DM |           |           |             | Nilai P*              |
|-------------|--|-----------|-----------|-------------|-----------------------|
|             | Minimal                                    | Sedang    | Luas      | Total       |                       |
| Underweight | 1 (12,5%)                                  | 1 (12,5%) | 6 (75,0%) | 8 (100,0%)  | 0,030<br>(signifikan) |
| Normal      | 7 (46,7%)                                  | 6 (40,0%) | 2 (13,3%) | 15 (100,0%) |                       |
| Overweight  | 2 (50,0%)                                  | 2 (50,0%) | 0 (0,0%)  | 4 (100,0%)  |                       |
| Obese       | 8 (44,4%)                                  | 7 (38,9%) | 3 (16,7%) | 18 (100,0%) |                       |

Berdasarkan tabel di atas, diperoleh nilai yang signifikan sebesar 0,030. Karena nilai *p-value* < 0,05 ( $\alpha = 5%$ ) atau  $0,030 < 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak, artinya terdapat hubungan yang signifikan antara indeks massa tubuh dengan luas lesi.

**DISKUSI**

Distribusi penderita TB Paru aktif dengan DM berdasarkan karakteristik jenis kelamin pada penelitian ini didapatkan lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki, yaitu sebesar 60%. Hasil ini mendukung penelitian Shaikh *et al.*, Perez-Gusman *et al.*, serta Alisjahbana *et al.* yang mendapatkan penderita TB Paru aktif yang menderita DM lebih banyak pada penderita laki-laki yaitu sebanyak 52%, 85%, dan 55.3%.<sup>12,13,19</sup> Kecenderungan laki-laki mendapatkan infeksi TB mungkin melibatkan hormon seksual yang berperan dalam kerentanan terhadap TB. Neyrolles *et al.* menemukan bahwa hormon steroid berperan dalam infeksi TB serta perkembangan penyakit dan angka mortalitasnya lebih tinggi pada usia laki-laki yang lebih tua.<sup>20-23</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa distribusi penderita TB Paru aktif dewasa yang menderita DM terdapat pada kelompok usia 51-70 tahun yaitu sebanyak 62.22%, kemudian diikuti kelompok usia 31-

50 tahun sebanyak 24.44%, dan sedikit ditemukan pada usia di bawah 30 tahun dan di atas 70 tahun. Hasil ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya oleh Perez-Gusman yang menemukan penderita TB dengan DM terbanyak pada kelompok usia 50.4-52.2 tahun, serta penelitian Zheng Y *et al.* yang menemukan pada kelompok usia 42.6-63.2 tahun.<sup>12</sup> Hasil ini sedikit berbeda jika dibandingkan dengan penelitian Alisjahbana *et al.* dan Reviono *et al.* yang menemukan kasus TB terbanyak pada penderita dengan DM kelompok usia di bawah 51 tahun, yaitu kelompok usia 39-52 tahun dan 41-50 tahun.<sup>24,25</sup>

Prevalensi TB Paru aktif pada penderita yang memiliki DM terjadi pada kelompok usia yang bervariasi, namun memiliki kesamaan yaitu pada kelompok usia tua, lebih dari 50 tahun. Penelitian Nissapatorn *et al.* bahwa dengan pertambahan usia akan meningkatkan risiko TB pada penderita DM. Selain itu penyakit DM lebih banyak ditemukan pada penderita usia tua, sehingga secara tidak langsung mempengaruhi angka kejadian TB Paru aktif.<sup>26</sup>

Pada penelitian ini mayoritas penderita DM dengan TB adalah kelompok *obese*. Hasil ini mendukung penelitian Perez-Gusman *et al.*, Reviono *et al.*, dan Alisjahbana *et al.* Akan tetapi hasil ini juga kontradiksi terhadap penelitian Zheng Y *et al.* yang menemukan penderita TB dengan DM memiliki IMT yang rendah (*underweight*), walaupun pada penelitian tersebut mereka tidak dapat menjelaskan hubungan antara rendahnya IMT pada penderita TB dengan DM.<sup>25,27,28,29</sup> DM menyebabkan kondisi hiperglikemia. Selain itu penderita yang *obese* memiliki presentasi lemak tubuh yang tinggi dan mempengaruhi kondisi hiperglikemia. Hiperglikemia menyebabkan penurunan fungsi sel imun dan menyebabkan seorang penderita DM yang *obese* lebih rentan terkena infeksi seperti TB Paru.<sup>12,24,25,30-35</sup>

Luas lesi minimal ditemukan lebih banyak pada penderita TB Paru aktif yang memiliki DM yaitu sebesar 40%. Hasil ini hampir sama pada penelitian Alavi *et al.* yang menemukan lesi TB pada lapang atas paru sebanyak 59%, lebih banyak daripada penderita TB tanpa DM yaitu sebesar 24%. Secara tidak langsung pada penelitian ini membuktikan bahwa gambaran lesi tipikal sering ditemukan pada penderita TB yang menderita DM, sama halnya dengan penelitian Baghei *et al.* dan Alavi *et al.*<sup>14,15</sup> Pernyataan yang kontradiktif ini menyumbang data mengenai lesi tipikal yang ditemukan pada penderita TB dengan DM. Penelitian Tverdal *et al.* menemukan adanya penurunan risiko terjadinya TB Paru pada penderita *overweight*.<sup>28</sup>

Pernyataan ini diperkuat oleh penelitian Hanrahan *et al.* yang menemukan angka mortalitas TB Paru yang sangat rendah pada penderita *overweight* dan *obese* di Afrika Selatan.<sup>29</sup> Penderita *obese* dipercaya memiliki asupan gizi protein dan asupan energi yang tinggi sehingga fungsi imunitasnya tidak terganggu. Fungsi imunitas yang baik membuat perjalanan penyakit TB Paru pada penderita DM yang *obese* menjadi lebih lambat dibandingkan dengan penderita DM yang *underweight*.<sup>30</sup>

Penelitian ini menemukan hubungan yang bermakna antara luas lesi foto toraks penderita TB Paru dengan DM dengan indeks massa tubuhnya. Berdasarkan analisis data dan uji statistik, semakin indeks massa tubuh seorang penderita DM berkurang (*underweight*), semakin luas lesi TB Paru aktif pada foto toraksnya. Sebaliknya semakin meningkat indeks massa tubuh seorang penderita DM (*obese*) semakin minimal lesi TB Paru aktif pada foto toraksnya. Pernyataan ini didukung oleh Ezung *et al.* di India yang menyatakan bahwa lesi minimal TB Paru lebih banyak ditemukan pada foto toraks penderita DM.<sup>4</sup> Hasil penelitian pada penderita DM ini menyerupai hasil penelitian Lonroth *et al.* yang menemukan adanya hubungan linear yang konsisten antara insidensi tuberkulosis dengan indeks massa tubuh pada penderita tanpa DM.<sup>18</sup>

Keterbatasan penelitian ini adalah jumlah sampel yang kurang mewakili populasi Indonesia dan populasi Jawa Barat, sehingga dibutuhkan penelitian lebih lanjut menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan waktu penelitian yang lebih lama. Selain itu, diagnosis TB Paru pada penelitian ini berdasarkan gambaran radiologi dan gejala klinis TB Paru aktif, serta sputum BTA yang negatif (TB Paru aktif dengan BTA negatif), sehingga masih terdapat kemungkinan penderita yang tidak mengalami TB Paru aktif masuk ke dalam sampel penelitian. Oleh karena itu, diagnosis baku menggunakan kultur atau pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) bakteri *M. tuberculosis* sebaiknya dilakukan pada penelitian berikutnya.

Subjek penelitian ini hanya menggunakan kelompok penderita yang menderita DM. Oleh karena itu, penelitian tambahan diperlukan untuk mencari apakah terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara luas lesi foto toraks penderita TB Paru aktif dewasa dengan DM dan tanpa DM.

## KESIMPULAN

Luas lesi TB Paru aktif pada foto toraks PA penderita yang menderita DM berhubungan secara signifikan dengan Indeks Massa Tubuh. Semakin tinggi indeks massa tubuh seorang penderita DM, semakin minimal luas lesi TB pada foto toraks PA.

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2012. Geneva: WHO Press; 2012.
2. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. 2nd Ed. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2007.
3. Balde NM, Camara A, Camara LM, Diallo MM, Kake A & Bah-Sow OY (2006) Associated tuberculosis and diabetes in Conakry, Guinea: prevalence and clinical characteristics. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 10, 1036–40.
4. Global Tuberculosis control-surveillance, planning, financing. Geneva: WHO Press; 2006.
5. Guptan A, Shah A. Tuberculosis and Diabetes: An Appraisal. *Ind J Tub* 2004;3:1-8.
6. Sanusi S. Diabetes Mellitus dan Tuberkulosis Paru. *J Med Nus*. 2004;25:1–5.
7. Ezung T, Taruni DNG, Singh NT, Singh THB. Pulmonary tuberculosis and Diabetes Mellitus. A study *JIMA* 2002 ;100:1-2.
8. Webb EA, Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, Lombard CJ, Spitaels A, Delport S, Marais BJ, Donald K, Hindmarsh P, Beyers N: High prevalence of mycobacterium tuberculosis infection and disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009, 13(7):868–74.
9. Ottmani SE, Murray MB, Jeon CY, Baker MA, Kapur A, Lonroth K, Harries AD: Consultation meeting on tuberculosis and diabetes mellitus: meeting summary and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010, 14(12):1513
10. Dholakia YN, Dsouza DTB, Tolani MP, Chatterjee A, Mistry NF. Chest X-rays and associated clinical parameters in pulmonary tuberculosis cases from the National Tuberculosis Programme, Mumbai. *Infectious Disease Reports*. Mumbai; 2012 Jan pp. 30–4.
11. Bashar M, Alcabes P, Rom WN, Condos R: Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue chest service, 1987 to 1997. *Chest* 2001, 120(5):1514–9.
12. Ocal S, Saka D, Ogretensoy M: Mild and severe forms of tuberculosis in diabetic and non-diabetic patients. *J Diabetes* 2009, 1(2):107–11.
13. Al-Tawfiq JA, Saadeh BM: Radiographic manifestations of culture-positive pulmonary tuberculosis: cavitary or non-cavitary? *Int J Tuberc Lung Dis* 2009, 13(3):367–70.
14. Qazi M, et al. Radiological Pattern of Pulmonary Tuberculosis in Diabetes Mellitus. *ANNALS*. 2009 Sep 12;15:1–4.
15. Perez-Guzman C, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H, Salazar-Lezama MA, Vargas MH: Atypical radiological images of pulmonary tuberculosis in 192 diabetic patients: a comparative study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001, 5(5):455–61.
16. Shaikh MA SR, Khan NB, Sharif NS, Saigh MO: Does diabetes alter the radiological presentation of pulmonary tuberculosis. *Saudi Med J* 2003, 24(3):278–81
17. Alavi SM, Khoshkho MM, Salmanzadeh S, Eghtesad M. Comparison of Epidemiological, Clinical, Laboratory and Radiological Features of Hospitalized Diabetic and Non-Diabetic Patients With Pulmonary Tuberculosis at Razi Hospital in Ahvaz. *Jundishapur J Microbiol*. 2014 Sep 1;7(9).
18. Baghaei P, Tabarsi P, Abrishami Z, Mirsaeidi M, Faghani YA, Mansouri SD, Masjedi MR: Comparison of pulmonary TB patients with and without diabetes mellitus type II. *Tanaffos* 2010, 9(2):13–20
19. Morris JT, Seaworth BJ, McAllister CK: Pulmonary tuberculosis in diabetics. *Chest* 1992, 102(2):539–41
20. Weaver RA: Unusual radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in diabetic patients. *Am Rev Respir Dis* 1974, 109(1):162–3
21. Lonroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *International Journal of Epidemiology*. Oxford University Press; 2010 Feb 6;39(1):149–55.
22. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff THM, et al. The Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the Presentation and Treatment Response of Pulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2007 Aug 15;45(4):428–35.
23. Van't Hoog AH, Meme HK, Laserson KF, Agaya JA, Muchiri BG, Githui WA, et al. Screening Strategies for Tuberculosis Prevalence Surveys: The Value of Chest Radiography and Symptoms. *Herrmann JL*, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2012 Jul 6;7(7):e38691.
24. Abubakar, Story A, Lipman M, Bothamley G, Van Hest R, Andrews N, et al. Diagnostic accuracy

- of digital chest radiography for pulmonary tuberculosis in a UK urban population. *European Respiratory Journal*. London: European Respiratory Society; 2010 Feb 28;35(3):689–92.
25. Gardner David G, Shoback Dolores. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 8th Ed. San Fransisco: McGraw-Hill
  26. Neyrolles O, Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. *PLoS Medicine*. 2009;6(12):1-7.
  27. Reviono, Indah Juliana, Harsini, Jatu Aphridasari, Yusup Subagio Sutanto. Perbandingan Klinis, Radiologis dan Konversi Kultur Penderita. *J Respir Indo*. 2013 Apr;33:1–7.
  28. Stalenhoef JE, Alisjahbana B, Nelwan EJ, Ven-Jongekrijg J, Ottenhoff THM, Meer JWM, et al. The role of interferon-gamma in the increased tuberculosis risk in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Springer-Verlag; 2007 Oct 26;27(2):97–103.
  29. Nissapatorn V, Kuppusamy I, Jamaiah I, Fong MY, Rohela M, Anuar AK. Tuberculosis in diabetic patients: a clinical perspective. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36(Suppl 4):213–20.
  30. Zheng Y, Ma A, Wang Q, Han X, Cai J, Schouten EG, et al. Relation of Leptin, Ghrelin and Inflammatory Cytokines with Body Mass Index in Pulmonary Tuberculosis Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus. Amar S, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2013 Nov 8;8(11):e80122.
  31. Tverdal A. Body mass index and incidence of tuberculosis. *Eur J Res Dis* 1986;69:355–62.
  32. Hanrahan CF, Golub JE, Mohapi L, Tshabangu, Nkeko. Body mass index and risk of tuberculosis and death. *AIDS*. Johannesburg; 2011 Mar 24;24:1501–8
  33. Abba K, Sudarsanam TD, Grobler L, Volmink J. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Sys Rev*. 2008; 4
  34. Bacakoglu F, Basoglu OK, Cok G, Sayiner A, Ates M. Pulmonary tuberculosis in patients with diabetes mellitus. *Respiration* 2001;68:595–600. [PubMed: 11786714]
  35. Zheng Y, Ma A, Wang Q, Han X, Cai J, Schouten EG, et al. Relation of Leptin, Ghrelin and Inflammatory Cytokines with Body Mass Index in Pulmonary Tuberculosis Patients with and without Type 2 Diabetes Mellitus. Amar S, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2013 Nov 8;8(11):e80122.

# UJI DIAGNOSTIK MAMOGRAFI DIBANDINGKAN DENGAN HISTOPATOLOGI *INVASIVE CARCINOMA* PADA PENDERITA KARSINOMA PAYUDARA DI RUMAH SAKIT DR HASAN SADIKIN BANDUNG

Hari Soekersi<sup>1</sup>, Yuki Mulyani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen/SMF Radiologi RS dr. Hasan Sadikin Bandung

## Diagnostic Test Comparison of Mammography with Invasive Carcinoma Histopathology of Breast Cancer Patient in Hasan Sadikin Hospital Bandung

### ABSTRACT

**Background:** Breast carcinoma is a malignant tumor derived from breast cells and can invade surrounding tissues or distant metastasis, common in women in the world and second highest in Indonesia. Morbidity and mortality rate are high. Recent abroad study about mammography on 2009 in Texas said that the most common form for *invasive carcinoma* of the breast was mass with calcification, whereas the most common form from the previous study on 2008 in Thailand was tissue distortion and spiculated mass. The research in Indonesia on 2013 said the relationship between mammography and histopathology has an accuracy of 71,4-100%.

**Objectives:** This study aims to determine the diagnostic test compared with histopathologic test of *invasive carcinoma* of the breast in dr. Hasan Sadikin Hospital (RSHS) Bandung.

**Material and Methods:** The method used in this study is a diagnostic test. The study was done from April 2014 until February 2015. The research subjects consisted of 25 patients.

**Result:** This diagnostic test of mammography compared with histopathologic test of *invasive carcinoma* of the breast in RSHS Bandung has specificity of 90-100%, sensitivity of 13,3-73,3%, positive predictive value of 66,7-100%, and negative predictive value of 40,9-69,2%

**Conclusion:** Mammography diagnostic test compared with histopathologic exam of *invasive carcinoma* in breast cancer patients in RSHS Bandung has high specificity and positive predictive value, but variabel sensitivity and negative predictive value.

**Keywords:** *invasive carcinoma*, mammography, diagnostic test

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Karsinoma payudara merupakan tumor ganas yang berasal dari sel payudara dan dapat menginvasi jaringan sekitarnya atau metastasis jauh, tersering pada wanita di dunia dan kedua tersering di Indonesia dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Penelitian terbaru tahun 2009 di Texas mengatakan gambaran tersering mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa massa dengan kalsifikasi, sedangkan penelitian sebelumnya tahun 2008 di Thailand mengatakan gambaran mamografi tersering berupa distorsi jaringan dan massa berspikula. Penelitian di Indonesia tahun 2013

mengatakan hubungan antara mamografi dan histopatologi mempunyai akurasi sebesar 71,4-100%.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui uji diagnostik mamografi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung.

**Bahan dan Cara:** Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji diagnostik. Penelitian dilakukan bulan April 2014 sampai dengan Februari 2015. Subjek penelitian terdiri dari 25 pasien.

**Hasil:** Hasil uji diagnostik mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung memiliki spesifisitas 90-100%, sensitivitas 13,3-73,3%, PPV 66,7-100%, dan NPV 40,9-69,2%

**Kesimpulan:** Uji diagnostik mamografi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung memiliki spesifisitas dan PPV yang tinggi tetapi memiliki sensitivitas dan NPV yang bervariasi.

**Kata kunci:** *invasive carcinoma*, mamografi, uji diagnostik

## PENDAHULUAN

Karsinoma payudara merupakan tumor ganas yang berasal dari sel payudara dan dapat menginvasi jaringan sekitarnya atau metastasis jauh serta tersering pada wanita di dunia dan kedua tersering di Indonesia dengan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi.<sup>1</sup> Faktor risiko terjadinya karsinoma payudara dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti riwayat keluarga (60%), ras dan usia tua (50%), hormon endogen dan eksogen (30%), paparan radiasi (15%) serta faktor genetik, yaitu mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 (10%).<sup>4,5</sup>

Modalitas radiologi dapat digunakan untuk skrining dan diagnosis karsinoma payudara, di antaranya mamografi, ultrasonografi (USG), *Computed Tomography Scan* (CT Scan), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) serta *Positron Emission Tomography-Computed Tomography* (PET-CT).<sup>8-10</sup>

Mamografi merupakan modalitas radiologi pilihan untuk skrining dan diagnosis karsinoma payudara, dengan sensitivitas 75-85% dan spesifisitas 90%.<sup>8-10</sup> Sensitivitas mamografi menurun menjadi 68% pada wanita yang memiliki jaringan fibrogranuler yang masih padat. Sensitivitas mamografi bila digabung

dengan SADARI adalah 78%.<sup>8-10</sup>

Secara histopatologi, lebih dari 95% karsinoma payudara merupakan *Invasive ductal carcinoma*. Pada penelitian Beatriz Adrada *et al.* yang dilakukan di Texas tahun 2009, *invasive carcinoma* pada mamografi memberikan gambaran massa dengan kalsifikasi (45%), massa (24%), mikrokalsifikasi (17%), perubahan densitas dengan kalsifikasi (4%), perubahan densitas (4%), distorsi jaringan (4%).<sup>14,15,20</sup> Rahmawati tahun 2013 mengatakan hubungan antara mamografi dan histopatologi mempunyai akurasi sebesar 71,4-100%.<sup>4,14,20</sup>

Histopatologi merupakan baku emas untuk mendeteksi karsinoma payudara, tetapi bersifat invasif dan memerlukan waktu yang lama untuk mendapatkan hasilnya. Penelitian Tan Soek Bee yang dilakukan Januari 2011-Juni 2014 di RSHS mengatakan bahwa jenis histopatologi karsinoma payudara terbanyak adalah *Invasive ductal carcinoma*. Sekitar 85% karsinoma payudara tipe *Invasive ductal carcinoma* memiliki prognosis yang buruk.<sup>6,7,29,30</sup>

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan uji diagnostik mamografi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung dengan pendekatan *cross-sectional* yang mengukur variabel penelitian dalam waktu yang bersamaan. Variabel pada penelitian ini adalah karakteristik gambaran mamografi dan hasil histopatologi *invasive carcinoma*.

Besar sampel ditentukan berdasarkan estimasi proporsi dengan mempertimbangkan sensitivitas, didapatkan besar sampel minimal 25 orang dengan perhitungan sebagai berikut.

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 * P * (1-P)}{d^2} |$$
$$n = \frac{1,96^2 * 0,17 * (1-0,17)}{0,15^2}$$
$$n = 24,1 \approx 25$$

N = Jumlah sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini  
 $Z_{1-\alpha/2}$  = Derajat kemaknaan yaitu 5% (1,96)  
P = Proporsi pasien *invasive carcinoma* dengan gambaran mamografi mikrokalsifikasi (17,0%)<sup>20</sup>  
 $d$  = Presisi = 0,15

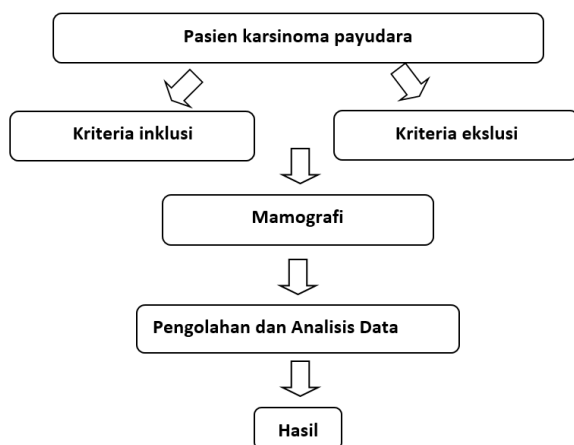
Metode *consecutive admission sampling* yang diambil berdasarkan sesuai urutan kedatangan pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi ke bagian mamografi Departemen Radiologi RSHS sampai besar sampel minimal penelitian ini terpenuhi.

Analisis univariabel bertujuan untuk menggambarkan karakteristik subjek penelitian yang meliputi presentase uji diagnostik mamografi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* dan *non-invasive carcinoma* di RSHS Bandung yang disajikan dalam jumlah dan presentase untuk data kategorik dan rerata, standar deviasi, median, minimum dan maksimum untuk data numerik.

Analisis bivariabel bertujuan untuk menentukan perbedaan gambaran mamografi *invasive carcinoma* dan *non-invasive carcinoma*. Penelitian ini menggunakan *Chi-Square test* karena kedua variabel mempunyai jenis kategorik. Uji diagnostik digunakan untuk mengetahui nilai sensitivitas, spesifisitas, *positive predictive value*, *negative predictive value* gambaran mamografi berupa massa dengan kalsifikasi, massa, mikrokalsifikasi, perubahan densitas dengan kalsifikasi, perubahan densitas, distorsi jaringan dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program *Statistical Product and Service Solution (SPSS) for Windows* versi 18.0 pada derajat kepercayaan 95% dengan nilai  $p \leq 0,05$ .

Alur penelitian ini mengikuti bagan prosedur pengumpulan data seperti pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Skema alur penelitian

## HASIL

Penelitian ini dilakukan di Departemen Radiologi RSHS Bandung dari April 2014 sampai dengan Februari 2015. Subjek penelitian ini adalah penderita karsinoma payudara yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan dan dilakukan mamografi di RSHS Bandung.

### Karakteristik subjek penelitian penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung berdasarkan usia

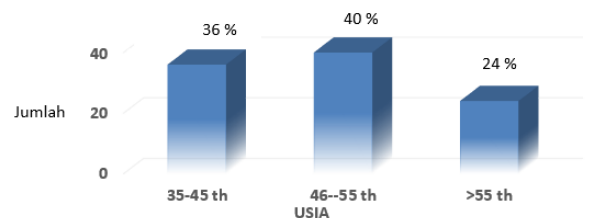
Karakteristik subjek penelitian penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung berdasarkan usia dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia

| Usia  | Jumlah | Persentase |
|---|--------|------------|
| Rerata (SD) : 49,44 (8,21) tahun            |        |            |
| Median (minimum-maksimum): 48 (36-59 tahun) |        |            |
| 35-45 tahun                                 | 9      | 36,0       |
| 46-55 tahun                                 | 10     | 40,0       |
| > 55 tahun                                  | 6      | 24,0       |
| Total                                       | 25     | 100,0      |

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata usia penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung pada penelitian ini adalah 49,44 tahun, simpangan baku 8,21 tahun, median 48 tahun, usia paling muda 36 tahun dan usia paling tua 69 tahun serta sebagian besar berada pada kelompok usia 46-55 tahun sebanyak 10 orang (40,0%).

Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung dapat dilihat pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia

**Karakteristik subjek penelitian penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung berdasarkan hasil histopatologi**

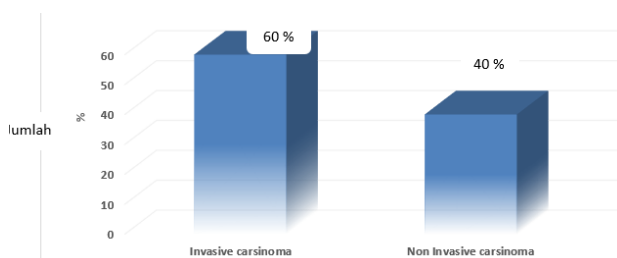
Karakteristik subjek penelitian penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung berdasarkan hasil histopatologi dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Karakteristik subjek penelitian berdasarkan hasil histopatologi

| Hasil histopatologi           | Jumlah | Persentase |
|-------------------------------|--------|------------|
| <i>Invasive carcinoma</i>     | 15     | 60,0       |
| <i>Non-invasive carcinoma</i> | 10     | 40,0       |
| Total                         | 25     | 100,0      |

Tabel 2 menunjukkan hasil histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung adalah 15 orang (60,0%).

Karakteristik subjek penelitian berdasarkan hasil histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung dapat dilihat pada Gambar 3.



**Gambar 3.** Karakteristik subjek penelitian berdasarkan hasil histopatologi

**Karakteristik subjek penelitian penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung berdasarkan hasil mamografi**

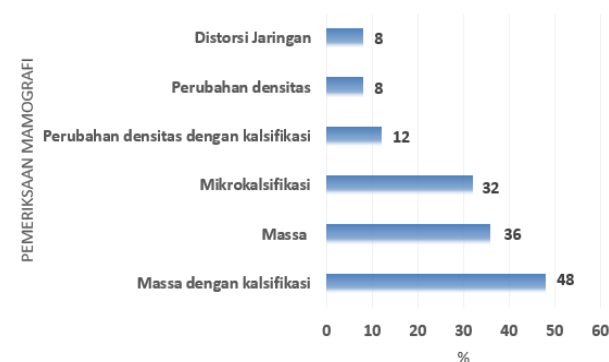
Karakteristik subjek penelitian penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung berdasarkan hasil mamografi dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3 menunjukkan hasil mamografi pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung yang memiliki gambaran massa dengan kalsifikasi: 12 orang (48,0%), massa: 9 orang (36,0%), mikrokalsifikasi: 8 orang (32,0%), perubahan densitas dengan kalsifikasi adalah 3 orang (12,0%), perubahan densitas: 2 orang (8,0%), distorsi jaringan: 2 orang (8,0%).

Karakteristik subjek penelitian berdasarkan hasil mamografi pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung dapat dilihat pada Gambar 4.

**Tabel 3.** Karakteristik subjek penelitian berdasarkan gambaran mamografi

| Hasil mamografi                       | Jumlah | Persentase |
|---------------------------------------|--------|------------|
| Massa dengan kalsifikasi              |        |            |
| Ya                                    | 12     | 48,0       |
| Tidak                                 | 13     | 52,0       |
| Massa                                 |        |            |
| Ya                                    | 9      | 36,0       |
| Tidak                                 | 16     | 64,0       |
| Mikrokalsifikasi                      |        |            |
| Ya                                    | 8      | 32,0       |
| Tidak                                 | 17     | 68,0       |
| Perubahan densitas dengan kalsifikasi |        |            |
| Ya                                    | 3      | 12,0       |
| Tidak                                 | 22     | 88,0       |
| Perubahan densitas                    |        |            |
| Ya                                    | 2      | 8,0        |
| Tidak                                 | 23     | 92,0       |
| Distorsi Jaringan                     |        |            |
| Ya                                    | 2      | 8,0        |
| Tidak                                 | 23     | 92,0       |
| Total                                 | 25     | 100,0      |



**Gambar 4.** Karakteristik subjek penelitian berdasarkan hasil mamografi

**Hasil mamografi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung**

Hasil mamografi dibandingkan dengan histopatologi *Invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung dapat dilihat pada Tabel 4.

Berdasarkan Tabel4, hasil analisis *Chi-Square Test* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa secara statistik terdapat hubungan yang bermakna antara pemeriksaan mamografi berupa gambaran massa dengan kalsifikasi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung dengan nilai  $p=0,003$  (nilai  $p \leq 0,05$ ), gambaran massa dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung dengan nilai  $p=0,034$  (nilai  $p \leq 0,05$ ), gambaran mikrokalsifikasi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung dengan nilai  $p=0,006$  (nilai  $p \leq 0,05$ ), namun tidak terdapat hubungan yang bermakna antara pemeriksaan mamografi berupa perubahan densitas dengan kalsifikasi dibandingkan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung dengan nilai  $p=0,654$  (nilai  $p > 0,05$ ), perubahan densitas dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung dengan nilai  $p=0,350$  (nilai  $p > 0,05$ ), distorsi jaringan dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung dengan nilai  $p=0,350$  (nilai  $p > 0,05$ ).

**Tabel 4.** Hasil mamografi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung

| Variabel                              | Hasil histopatologis |       |                        |       | Nilai p |
|---------------------------------------|----------------------|-------|------------------------|-------|---------|
|                                       | Invasive carcinoma   |       | Non-invasive carcinoma |       |         |
|                                       | n                    | %     | n                      | %     |         |
| Massa dengan kalsifikasi              |                      |       |                        |       | 0,003   |
| Ya                                    | 11                   | 73,3  | 1                      | 10,0  |         |
| Tidak                                 | 4                    | 26,7  | 9                      | 90,0  |         |
| Massa                                 |                      |       |                        |       | 0,034   |
| Ya                                    | 8                    | 53,3  | 1                      | 10,0  |         |
| Tidak                                 | 7                    | 46,7  | 9                      | 90,0  |         |
| Mikrokalsifikasi                      |                      |       |                        |       | 0,006   |
| Ya                                    | 8                    | 53,3  | 0                      | 0,0   |         |
| Tidak                                 | 7                    | 46,7  | 10                     | 100,0 |         |
| Perubahan densitas dengan kalsifikasi |                      |       |                        |       | 0,654   |
| Ya                                    | 2                    | 13,3  | 1                      | 10,0  |         |
| Tidak                                 | 13                   | 86,7  | 9                      | 90,0  |         |
| Perubahan densitas                    |                      |       |                        |       | 0,350   |
| Ya                                    | 2                    | 13,3  | 0                      | 0,0   |         |
| Tidak                                 | 13                   | 86,7  | 10                     | 100,0 |         |
| Distorsi Jaringan                     |                      |       |                        |       | 0,350   |
| Ya                                    | 2                    | 13,3  | 0                      | 0,0   |         |
| Tidak                                 | 13                   | 86,7  | 10                     | 100,0 |         |
| Total                                 | 15                   | 100,0 | 10                     | 100,0 |         |

**Uji diagnostik mamografi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung**

Uji diagnostik mamografi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung dapat dilihat pada Tabel5.

**Tabel 5.** Uji diagnostik mamografi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung

| Mamografi                             | Hasil uji diagnostik terhadap histopatologi |              |       |      |
|---------------------------------------|---|--------------|-------|------|
|                                       | Sensitivitas                                | Spesifisitas | PPV   | NPV  |
| Massa dengan kalsifikasi              | 73,3  | 90,0         | 91,7  | 69,2 |
| Massa                                 | 53,3  | 90,0         | 88,9  | 56,3 |
| Mikrokalsifikasi                      | 53,3  | 100,0        | 100,0 | 58,8 |
| Perubahan densitas dengan kalsifikasi | 13,3  | 90,0         | 66,7  | 40,9 |
| Perubahan densitas                    | 13,3  | 100,0        | 100,0 | 43,5 |
| Distorsi Jaringan                     | 13,3  | 100,0        | 100,0 | 43,5 |

Berdasarkan Tabel 5 dapat dilihat bahwa hasil uji diagnostik mamografi berupa gambaran massa dengan kalsifikasi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung memiliki spesifisitas 90,0% dan sensitivitas 73,3%, yang menunjukkan spesifisitas yang tinggi sehingga tepat untuk menegakkan diagnosis dengan nilai PPV 91,7% dan nilai NPV 69,2%. Hasil uji diagnostik mamografi berupa massa dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung memiliki spesifisitas 90,0% dan sensitivitas 53,3%, yang menunjukkan spesifisitas yang tinggi sehingga tepat untuk menegakkan diagnosis dengan nilai PPV 88,9% dan nilai NPV 56,3%. Hasil uji diagnostik mamografi berupa mikrokalsifikasi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung memiliki spesifisitas 100,0% dan sensitivitas 53,3%, yang menunjukkan spesifisitas yang tinggi sehingga tepat untuk menegakkan diagnosis dengan nilai PPV 100,0% dan nilai NPV 58,8%. Hasil uji diagnostik mamografi berupa perubahan densitas dengan kalsifikasi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung memiliki spesifisitas 90,0% dan sensitivitas 13,3%, yang menunjukkan spesifisitas yang tinggi sehingga tepat untuk menegakkan diagnosis

dengan nilai PPV 66,7% dan nilai NPV 40,9%. Hasil uji diagnostik mamografi berupa perubahan densitas dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung memiliki spesifisitas 100,0% dan sensitivitas 13,3%, yang menunjukkan spesifisitas yang tinggi sehingga tepat untuk menegakkan diagnosis dengan nilai PPV 100,0% dan nilai NPV 43,5%. Hasil uji diagnostik mamografi berupa distorsi jaringan dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung memiliki spesifisitas 100,0% dan sensitivitas 13,3%, yang menunjukkan spesifisitas yang tinggi sehingga tepat untuk menegakkan diagnosis dengan nilai PPV 100,0% dan nilai NPV 43,5%.

## PEMBAHASAN

Penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung terbanyak berusia 46-55 tahun, yaitu 40%. Hal ini sesuai dengan penelitian Nicole Gottlieb dan Barron Lerner yang menyatakan bahwa karsinoma payudara sering ditemukan pada wanita berusia < 60 tahun serta sesuai pula dengan penelitian Seminog dan M.J Goldacre yang menyatakan bahwa karsinoma payudara sering ditemukan pada wanita berusia antara 35-50 tahun. Pada penelitian ini, karakteristik subjek penelitian terbanyak berusia 46-55 tahun, yaitu 40%, namun tidak terdapat perbedaan yang terlalu bermakna dengan subjek penelitian yang berusia 35-45 tahun, yaitu 36% disebabkan jumlah sampel penelitian ini sedikit. Hasil histopatologi penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung terbanyak berupa *invasive carcinoma*, yaitu 60%. Hal ini sesuai dengan penelitian Beatriz Adrada, Elsa Arribas, Michael Gilerease dan Wei Tse Yang yang menyatakan insiden *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara 60-70%, karena sebagian besar pasien karsinoma payudara pada umumnya datang dengan stadium lanjut (stadium III dan IV), kurangnya pengetahuan masyarakat tentang SADARI, kurangnya pengetahuan masyarakat tentang pentingnya modalitas radiologi untuk skrining dan diagnosis lesi di payudara.

Dari penelitian ini, karakteristik subjek penelitian penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung berdasarkan gambaran mamografi yang sering ditemukan adalah massa dengan kalsifikasi, yaitu 48%. Hal ini sesuai dengan penelitian Nicole Gottlieb dan Barron Lerner yang menyatakan bahwa gambaran mamografi yang tersering ditemukan pada karsinoma payudara adalah massa dengan

kalsifikasi, yaitu 52%. Gambaran mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara yang sering ditemukan adalah massa dengan kalsifikasi, 73,3%, sesuai dengan penelitian Csaba Gajdos *et al.* yang menyatakan gambaran yang paling sering ditemukan berupa masa dengan kalsifikasi, yaitu 69%. Hasil uji diagnostik mamografi *Invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa massa dengan kalsifikasi memiliki spesifisitas 90% dan sensitivitas 73,3%. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Beatriz Adrada *et al.*, yang menyatakan spesifisitas mamografi *Invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa massa dengan kalsifikasi tinggi sebesar 75% dan sensitivitas tinggi 60%.

Hasil uji diagnostik mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa massa pada penelitian ini memiliki spesifisitas 90% dan sensitivitas 53,3%, sesuai dengan penelitian Kishor Taori *et al.* yang mengatakan spesifisitas mamografi *Invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa massa cukup tinggi yaitu 80,9% dan sensitivitas tinggi 78,6%. Hasil uji diagnostik mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa mikrokalsifikasi pada penelitian ini memiliki spesifisitas 100% dan sensitivitas 53,3%, sesuai dengan penelitian G.B. Meloni *et al.* yang mengatakan spesifisitas mamografi berupa gambaran mikrokalsifikasi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara cukup tinggi 83% dan sensitivitas tinggi 70%.

Hasil uji diagnostik mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa perubahan densitas dengan kalsifikasi pada penelitian ini memiliki spesifisitas 90% dan sensitivitas 13,3%. Hal ini sesuai dengan penelitian Beatriz Adrada *et al.* yang mengatakan spesifisitas mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa perubahan densitas dengan kalsifikasi cukup tinggi 60% namun sensitivitas tidak sesuai yaitu 50%. Sensitivitas perubahan densitas dengan kalsifikasi pada penelitian ini rendah karena subjek penelitian ada yang masih memiliki jaringan fibroglanduler yang masih padat. Hasil uji diagnostik mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa perubahan densitas pada penelitian ini memiliki spesifisitas 100% dan sensitivitas 13,3%. Spesifisitas yang tinggi pada penelitian ini sesuai dengan penelitian William E. Barrow yang menyatakan spesifisitas mamografi berupa perubahan densitas cukup tinggi yaitu 87,7% namun sensitivitas tidak sesuai yaitu 85,8%. Sensitivitas perubahan densitas pada penelitian ini rendah karena subjek penelitian ini ada yang masih memiliki jaringan

fibroglanduler yang masih padat. Hasil uji diagnostik mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa distorsi jaringan pada penelitian ini memiliki spesifisitas 100% dan sensitivitas 13,3%, sesuai dengan penelitian Ayres dan Rangaym yang mengatakan spesifisitas mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa gambaran distorsi jaringan sebesar 89% namun sensitivitas tidak sesuai yaitu 90%. Sensitivitas distorsi jaringan pada penelitian ini rendah karena pada penelitian ini tidak dilakukan spot kompresi.

Pada penelitian ini, gambaran mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa massa dengan kalsifikasi mempunyai nilai PPV 91,7% dan NPV 69,2%. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Aruna Venkatesan, Philip Chu, Karla Kerlikowske, Edward A. Sickles, Rebecca Smith-Bindman yang mengatakan PPV 30%, namun sesuai dengan penelitian José Hermes Ribas do Nascimento, Vinícius Duval da Silva, Antônio Carlos Maciel yang mengatakan NPV tinggi 75%.

Pada penelitian ini, gambaran mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa massa mempunyai nilai PPV 88,9% dan NPV 56,3%. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Aruna Venkatesan, Philip Chu, Karla Kerlikowske, Edward A. Sickles, Rebecca Smith-Bindman yang mengatakan PPV 18,8%, namun sesuai dengan penelitian José Hermes Ribas do Nascimento, Vinícius Duval da Silva, Antônio Carlos Maciel yang mengatakan NPV tinggi 60%.

Pada penelitian ini, gambaran mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa mikrokalsifikasi mempunyai nilai PPV 100% dan NPV 58,8%. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Aruna Venkatesan, Philip Chu, Karla Kerlikowske, Edward A. Sickles, Rebecca Smith-Bindman yang mengatakan PPV 12,7%, namun sesuai dengan penelitian José Hermes Ribas do Nascimento, Vinícius Duval da Silva, Antônio Carlos Maciel yang mengatakan NPV tinggi 56,5%.

Pada penelitian ini, gambaran mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa perubahan densitas dengan kalsifikasi mempunyai nilai PPV 66,7% dan NPV 40,9%. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Aruna Venkatesan, Philip Chu, Karla Kerlikowske, Edward A. Sickles, Rebecca Smith-Bindman yang mengatakan PPV 20,2%, namun sesuai dengan penelitian José Hermes Ribas do Nascimento, Vinícius Duval da Silva, Antônio Carlos Maciel yang mengatakan NPV tinggi 76,1%.

Pada penelitian ini, gambaran mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa perubahan densitas mempunyai nilai PPV 100% dan NPV 43,5%. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Aruna Venkatesan, Philip Chu, Karla Kerlikowske, Edward A. Sickles, Rebecca Smith-Bindman yang mengatakan PPV 13,3%, namun sesuai dengan penelitian José Hermes Ribas do Nascimento, Vinícius Duval da Silva, Antônio Carlos Maciel yang mengatakan NPV tinggi 50,5%.

Pada penelitian ini, gambaran mamografi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara berupa distorsi jaringan mempunyai nilai PPV 100% dan NPV 43,5%. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Aruna Venkatesan, Philip Chu, Karla Kerlikowske, Edward A. Sickles, Rebecca Smith-Bindman yang mengatakan PPV 10,3%, namun sesuai dengan penelitian José Hermes Ribas do Nascimento, Vinícius Duval da Silva, Antônio Carlos Maciel yang mengatakan NPV tinggi 54%.

Nilai PPV massa dengan kalsifikasi, massa, mikrokalsifikasi, perubahan densitas dengan kalsifikasi, perubahan densitas, distorsi jaringan yang tinggi pada penelitian ini disebabkan karena jumlah sampel yang sedikit dan waktu penelitian yang singkat.

## KESIMPULAN

Uji diagnostik mamografi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung memiliki spesifisitas dan PPV yang tinggi tetapi memiliki sensitivitas dan NPV yang bervariasi.

Hasil uji diagnostik mamografi dibandingkan dengan histopatologi *invasive carcinoma* pada penderita karsinoma payudara di RSHS Bandung memiliki spesifisitas 90-100%, sensitivitas 13,3-73,3%, PPV 66,7-100%, NPV 40,9-69,2%

## DAFTAR PUSTAKA

1. Jelen L, Fevens T, Krzyzak A. Use of Statistics to Assess the Global Burden of Breast Cancer. *The Breast Journal*, Vol 12 Suppl 1, 2006; S70
2. Rini Indrati, Henry Setyawan. Faktor-faktor Resiko yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Kanker Payudara Wanita. Universitas Diponegoro, Vol 25; Juni 2011
3. World Health Organization. Global Burden of

- Disease 2004 Update. 2004: 56.
- Suyatno. Bedah Onkologi Diagnostik dan Terapi Kanker Payudara. Sagung Seto 2010:35-81.
  - Ophi Indria, Sunarsih. Persepsi Wanita Beresiko Kanker Payudara Tentang Pemeriksaan Payudara Sendiri di Kota Semarang. Berita Kedokteran Vol 26;September 2010
  - Hukasz, Thomas Fevens, Adams Krzy. Classifications of Breast Cancer Malignancy Using Citological Images of Fine Needle Aspiration Biopsies. Int J Appl Math 2008; Vol 18: No 175
  - Oemiati R, Rahajeng E, Kristanto AY. Prevalensi tumor dan beberapa faktor yang mempengaruhinya di Indonesia. Bul Penelit Kes. 2011;39(4):190-204.
  - Bray F, McCarron P, Parkin DM. Review : The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Cancer Research 2004;6:229-39.
  - Tadwalkar RV, Rapelyea JA, Torrente J, Rechtman LR, Teal CB, McSWAIN AP, et al. Breast-specific gamma imaging as an modality for the diagnosis of invasive breast cancer with correlation to tumor size and grade. BJR. 2012; 85:212-16.
  - Leconte I, Feger C, Galant C, Berlière M, Berg BV, D'Hoore W, et al. Mammography and subsequent whole-breast sonography of nonpalpable breast cancers: the importance of radiologic breast density. AJR. 2003; 180:1675-9.
  - Prasad S, Houserkova D. The role of various modalities in breast imaging. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Crezh Repub. 2007; 151(2):209-18.
  - Skaane P, Engdal K. Analysis of sonographic features in the differentiation of fibroadenoma and invasive ductal carcinoma. AJR. 1998; 170:109-14.
  - Radiology ACo. ACR BI-RADS. 2009 [diunduh 08 September 2014]. Tersedia dari: <http://medic-care.blogspot.com/2009/11/acr-bi-rads-american-college-of.html>.
  - Smithuis R, R P. Breast Calcifications - Differential diagnosis and BIRADS.: The Radiology Assistant; [diunduh 08 September 2014]. Tersedia dari: <http://www.radiologyassistant.nl/en/4793bfde0>.
  - Rosen EL, Smith-Foley SA, DeMartini WB, Eby PR, Peacock S, Lehman CD. BI-RADS mammography and MRI enhancement characteristics of ductal carcinoma in situ. The breast journal. 2007 Nov-Dec;13(6):545-50.
  - Harada-Shoji N, Yamada T, Ishida T, Amari M, Suzuki A, Moriya T, et al. Usefulness of lesion image mapping with multidetector-row helical computed tomography using a dedicated skin marker in breast-conserving surgery. European radiology. 2009 Apr;19(4):868-74.
  - Shimauchi A, Yamada T, Sato A, Takase K, Usami S, Ishida T, et al. Comparison of mammography, MDCT and MRI for evaluating the intraductal component of breast cancer. AJR American journal of roentgenology. 2006 Aug;187(2):322-9.
  - Giess CS, Raza S, Birdwell RL. Patterns of nonmasslike enhancement at screening breast MR imaging of high-risk premenopausal women. Radiographics. 2013 Sep-Oct;33(5):1343-60.
  - Rausch DR, Hendrick RE. How to optimize clinical breast MR imaging practices and techniques on Your 1.5-T system. Radiographics. 2006 Sep-Oct;26(5):1469-84.
  - Izumori A, Takebe K, Sato A. Ultrasound findings and histological features of ductal carcinoma in situ detected by ultrasound examination alone. Breast cancer. 2010 Apr;17(2):136-41.
  - Yamada T, Mori N, Watanabe M, Kimijima I, Okumoto T, Seiji K, et al. Radiologic-pathologic correlation of ductal carcinoma in situ. Radiographics. 2010 Sep;30(5):1183-98.
  - Berg WA, Birdwell RL, Gombos EC, Wang S, Parkinson BT, Raza S, et al. Dignostic imaging breast. Canada: Amirys; 2006.
  - Macea JR, Fregnani JHTG. Anatomy of the thoracic wall, axilla and breast. Int. J. Morphol. 2006; 24(4):691-704.
  - Nicholson BT, Harvey JA, Cohen MA. Nipple-areolar complex: normal anatomy and benign and malignant processes. Radiographics. 2009; 29:509-23.
  - Kopans DB. Breast Imaging. 3rd ed. Massachussts: Lippincott Williams Wilkin; 2007.
  - Haakensen VD. Biology of the normal breast: relation to mammographic density and risk of breast cancer (Phd thesis). Department of Genetics Institute for Cancer Research: Oslo; 2011 January.
  - Ellis H, Mahadevan. Anatomy and physiology of the breast. Elsevier. 2013; 31:1.
  - Jesinger RA, Lattin GE, Ballard EA, Zelasko SM, Glassman LM. Vascular abnormalities of the breast: arterial and venous disorders, vasculr masses, and mimic lesions with radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2011; 31:117-36.
  - Winchester DJ, Winchester DP. Atlas of clinical oncology breast cancer. Hamilton: American Cancer Society; 2000.Hlm.1-41.
  - Sadler TW, Langman J. Langman's medical embryology. Edisi ke-12th. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins;2012
  - Gabriel A, Maxwell GP. Breast Embryology WebMD LLC; 2013 [diunduh 21 September 2014].Tersedia

- dari: <http://emedicine.medscape.com/article>.
32. Baines CJ, Vidmar M, McKeown-Eyssen G, et al. Impact of menstrual phase on false-negative mammograms in the Canadian National Breast Screening Study. *Cancer* 1997. hlm. 720-4
  33. American Breast Cancer Society. (diunduh 15 Oktober 2014). Tersedia dari: [https://www.google.co.id/breast cancer american cancer society pdf](https://www.google.co.id/breast+cancer+american+cancer+society+pdf).
  34. Virnig BA, Shamliyan T, Tuttle TM, Kane RL, Wilt TJ. Diagnosis and management of ductal carcinoma in situ (DCIS). Evidence report/technology assessment. 2009 Sep(185):1-549.
  35. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biology and therapy*. 2010; 10:995-60.
  36. Mutarak M, Sangchan S, Kongmebhol P, Sukhamwang N, Chaiwun B. Mammographic and ultrasound feature of invasive lobular carcinoma: a review of 16 patients. *BIJJ*. 2010; 6(3);e21.
  37. Paredes ES. Atlas of Mammography. 3rd ed. Virginia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
  38. Kang DK, Jeon GS, Yim H, Jung YS. Diagnosis of the intraductal component of invasive breast cancer assessment with mammography and sonography. *J Ultrasound Med*. 2007; 26:1587-1600
  39. Oken SM, Mercado ACL, Memeo L. Invasive ductal carcinoma with fibrotic focus: mammographic and sonographic findings with histopathologic correlation. *AJR*. 2005; 185:490-4.
  40. Samardar P, Paredes ES, Grimes MM. Focal asymmetric densities seen at mammography: US and pathologic correlation. *Radiographics*. 2002; 22:1933.
  41. Wasif N, Maggard MA, Clifford YK. Invasive lobular vs ductal breast cancer: a stage-matched comparison of outcomes. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1862-9.
  42. Shah BA, Fundaro GM, Mandava S. Breast imaging review a quick guide to essential diagnosis. New York: Springer; 2010.

# HUBUNGAN ANTARA UKURAN CORPUS CALLOSUM PADA ANAK USIA 1-5 TAHUN TANPA KELAINAN MRI OTAK DENGAN TINGKAT KEPARAHAN KETERLAMBATAN PERKEMBANGAN GLOBAL

Ni Luh Jaya Kirana<sup>1</sup>, Sugiarto Suwitodihardjo<sup>2</sup>, Bambang Soeprijanto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residen Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga - RSUD dr. Soetomo Surabaya

<sup>2</sup>Staf Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga - RSUD dr. Soetomo Surabaya

## Correlation between Corpus Callosum Size and the Severity Level of Global Developmental Delay in 1-5 Year Old Children with No Brain MRI Abnormality

### ABSTRACT

**Background:** The term 'Global Developmental Delay (GDD)' is applied to children under 5 years of age and has several degrees of severity. Their MRIs indicate that some of them undergo the brain abnormality and some have no abnormality. Corpus Callosum (CC) plays the role in communication line among parts of the brain, and their morphological forms are relatively stable after the kid has reached 8 months old. On research by Rademaker *et al.*, 2004, it is reported that there is a correlation between the CC size and the motoric performance on the prematurely born children.

**Objectives:** To know the correlation between the level of severity of GDD on the 1-5 year old children and no abnormality on the MRI of their brains with the size of their CC.

**Materials and Methods:** The retrospective observation study took the data on medical records of the 1-5 year old children in a Hospital in Surabaya since January 2015 until March 2016, with clinical data of GDD and the examination output of brain MRI which is normal. Thirty (30) patients were found. The CC measurement was carried out at midsagittal plane of T2W image at the workstation, in genu area, midbody, splenium and its length, by two persons blindly. Data is obtained from its average value. Severity level of GDD was evaluated by the developmental quotient formula, and the analysis is done by descriptive statistic and correlation test.

**Results:** Thirty (30) patients were obtained with the same proportion of male and female (50%). Severity of GDD was shown as heavy in 11 (36.7%), mild in 7 (13.3%) and light in 12 (40%). The correlation value between the severity level of GDD and the CC size is as follows: at genu ( $r = -0.412$ ,  $p = 0.024$ ), at midbody ( $r = -0.274$ ,  $p = 0.143$ ), at splenium ( $r = -0.364$ ,  $p = 0.048$ ) and for length of CC ( $r = -0.442$ ,  $p = 0.014$ ). (Spearman test,  $\alpha = 5\%$ ).

**Conclusion:** The correlation between severity level of GDD in 1-5 year old children and the size of their CC is weak, particularly at the midbody part. The significant correlation is shown on the genu, splenium and length of CC, but not on the midbody. The pattern of correlation is the heavier the severity level of GDD, the smaller its CC size.

**Keywords:** corpus callosum, global developmental delay, MRI, 1-5 year old children.

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Istilah Keterlambatan Perkembangan Global (KPG) dipergunakan pada anak yang umurnya kurang dari 5 tahun, dan mempunyai beberapa Derajat Keparahan (*severity*). MRI-nya ada yang mengalami kelainan morfologis otak dan ada yang tidak ditemukan kelainan. Corpus Callosum (CC) berperan dalam jalur komunikasi antar bagian-bagian otak, dan bentuk morfologisnya relatif stabil setelah anak mencapai umur 8 bulan. Rademaker *et al.*, 2004, melaporkan adanya hubungan antara ukuran CC dengan kinerja motorik pada anak-anak yang lahir prematur.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan antara derajat keparahan KPG pada anak-anak yang berumur antara 1-5-tahun dan hasil MRI otaknya yang tidak ditemukan kelainan, dengan ukuran CC nya.

**Bahan dan Cara:** Studi observasi retrospektif dari data rekam medik anak-anak usia 1-5 tahun di sebuah RS Surabaya sejak Januari 2015 – Maret 2016, dengan data klinis KPG dan hasil pemeriksaan MRI otak adalah normal. Didapatkan 30 pasien. Pengukuran CC pada gambar MRI T2W midsagital di *work station*, di daerah genu, *midbody*, splenium dan panjangnya, oleh dua orang secara blind. Data diperoleh dari nilai reratanya. Derajat keparahan dari KPG dinilai dengan formula *developmental quotient*. Analisa dengan statistik deskriptif dan uji korelasi.

**Hasil:** Didapatkan 30 pasien, dengan proporsi anak laki dan perempuan adalah sama (50%). Keparahan KPG yang derajat berat ada 11 pasien (36.7%), sedang ada 7 (13.3%) dan ringan ada 12 (40%). Nilai korelasi antara derajat keparahan KPG dengan ukuran CC adalah sebagai berikut: di bagian genu ( $r = -0.412$ ,  $p=0.024$ ), *midbody* ( $r = -0.274$ ,  $p=0.143$ ), splenium ( $r = -0.364$ ,  $p=0.048$ ) dan panjang CC ( $r = -0.442$ ,  $p=0.014$ ). (Uji Spearman, dengan  $\alpha=5\%$ ).

**Kesimpulan:** Keamatan hubungan derajat keparahan KPG pada anak usia 1-5 tahun, dengan ukuran CC nya adalah lemah, terutama untuk bagian *midbody*. Hubungan tersebut adalah bermakna untuk daerah genu, splenium dan panjang CC, sedang pada bagian *midbody* hubungannya tidak bermakna. Pola hubungan adalah semakin berat derajat keparahan KPG, maka semakin kecil ukuran CC-nya.

**Kata kunci:** corpus callosum, keterlambatan perkembangan global, MRI, anak berumur 1-5 tahun

## PENDAHULUAN

Keterlambatan Perkembangan Global (KPG) didefinisikan sebagai penundaan yang signifikan pada 2 atau lebih domain perkembangan anak, termasuk motorik kasar atau halus, bicara, bahasa, kognitif, aktifitas sosial, pribadi, dan kegiatan hidup sehari-hari.<sup>1</sup> Etiologi KPG antara lain sindrom atau anomali kromosom (genetik), *hypoxic ischemic encephalopathy* (HIE), disgenesis serebral, deprivasi psikososial dini yang parah, paparan toksin antenatal, dan infeksi sistem saraf pusat. Keparahan (*severity*) KPG dikelompokkan dalam derajat ringan, sedang dan berat.<sup>2</sup>

Diperkirakan 1% hingga 3% dari anak-anak yang berumur kurang dari 5 tahun memiliki prevalensi keterbelakangan mental. Di Amerika Serikat didapatkan KPG sekitar 4 juta anak setiap tahunnya dan Kanada antara 40.000 sampai dengan 120.000 anak.<sup>3</sup> Prevalensi keterlambatan perkembangan global di poliklinik anak RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta adalah 2.3%.<sup>4</sup>

Penelitian Pujol *et al.* menunjukkan adanya penurunan volume *white matter* yang termielinisasi pada anak dengan keterlambatan perkembangan.<sup>5</sup> Anak dengan KPG ada yang mengalami kelainan morfologis pada MRI otaknya, tetapi pada sebagian anak ada juga yang tidak menunjukkan perubahan struktural otaknya.<sup>6</sup> Masalahnya adalah KPG yang hasil MRI otaknya tidak tampak kelainan, apakah keadaan *white matter* (volume-nya) juga dalam batas normal. Perbedaan atau variabilitas volume *white matter* telah diamati dalam beberapa kelompok anak-anak dengan KPG dan hasilnya masih menimbulkan penafsiran yang berbeda-beda.<sup>7</sup>

Pada anak saat masa perkembangan, terjadi proses mielinisasi dan menghasilkan akson aktif. Proses mielinisasi serabut saraf akan meningkatkan intensitas sinyalnya pada sekuens MRI T1W.<sup>8</sup> Corpus callosum (CC) merupakan *bundle* serabut saraf yang panjang di bawah korteks otak dan menghubungkan belahan otak kiri dan kanan serta memfasilitasi komunikasi interhemisfer. Mielinisasi di daerah splenium akan terlihat saat umur anak mencapai bulan keempat dan genu sekitar bulan keenam. Pada umur 8 bulan, CC anak telah memiliki bentuk seperti pada orang dewasa.<sup>9</sup>

Ada korelasi positif antara ketebalan *midbody* CC dengan volume *white matter* pada anak-anak dengan *cerebral palsy* dan keterlambatan perkembangan.<sup>10</sup> Penipisan CC terjadi pada keadaan menurunnya volume *white matter* yang difus, misalnya pada penyakit *white*

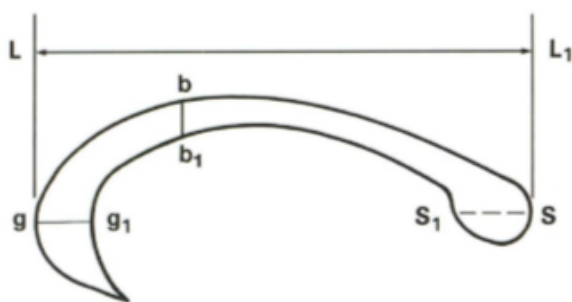
matter otak perinatal.<sup>11</sup>

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui seberapa kuat hubungan antara perubahan ukuran CC dengan derajat keparahan KPG pada anak berumur 1-5 tahun, yang MRI otaknya tidak tampak kelainan.

## BAHAN DAN CARA

Dilakukan observasi secara retrospektif dari data rekam medik anak-anak usia 1-5 tahun dengan data klinis KPG, dan hasil pemeriksaan MRI otaknya tidak tampak kelainan.

Studi dilakukan di sebuah RS Surabaya sejak Januari 2015 – Maret 2016. MRI yang digunakan adalah mesin 1,5 Tesla. Pengukuran CC dikerjakan di *work station* MRI, pada gambar T2W, proyeksi midsagital. Diukur ketebalan CC pada genu, splenium, *midbody* dan panjangnya (Gambar 1). Pengukuran sesuai cara Barkovich dan Kjos. Lebar genu diukur sebagai garis dari g ke g<sub>1</sub>; tubuh dari b ke b<sub>1</sub>, dan splenium dari S ke S<sub>1</sub>. Panjang corpus callosum diukur dari ujung anterior genu ke ujung posterior splenium, jarak antara L ke L<sub>1</sub> (Gambar 2).<sup>6</sup> Pengukuran oleh dua orang secara *blind*. Data diperoleh dari nilai reratanya.



**Gambar 1.** Metode pengukuran corpus callosum yang diperoleh dari Barkovich and Kjos. Lebar genu diukur sebagai garis dari g ke g<sub>1</sub>; tubuh dari b ke b<sub>1</sub>, dan splenium dari S ke S<sub>1</sub>. Panjang corpus callosum diukur dari ujung anterior genu ke ujung posterior splenium, ditunjukkan sebagai panjang dari L ke L<sub>1</sub>.

Derajat keparahan KPG dikategorikan sebagai ringan, sedang, dan berat. Keterlambatan ringan bila umur fungsional adalah 66% dari umur kronologis. Keterlambatan sedang bila umur fungsional adalah 34-66% umur kronologis. Keterlambatan berat bila umur fungsional di bawah 33% dari umur kronologis.<sup>12</sup> Formula yang dipergunakan adalah *developmental*

*quotient*, yaitu perbandingan umur perkembangan dengan umur kronologis dikalikan 100%.<sup>13</sup>



**Gambar 2.** Contoh pengukuran corpus callosum pada Gambar MRI pasien anak dengan KPG

Penelitian dilakukan setelah mendapatkan kelayakan etik (*ethical clearance*).

Analisa dilakukan dengan statistik deskriptif dan uji korelasi dengan tingkat kepercayaan 95%.

## HASIL

Didapatkan 30 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Pengukuran (rerata±standar deviasi) CC didapatkan data sebagai berikut. Genu (6.1±1.6), *midbody* (3.5±1.2), splenium (6±1.8) dan panjangnya (50±6.1) (Tabel 1). Jumlah anak laki-laki sama dengan perempuan, masing-masing 15 orang (50%). Frekuensi yang paling banyak didapatkan pada anak yang rentang usianya 12-23 bulan yaitu 9 orang (30%) dan usia 24-35 bulan yaitu 9 orang (30%) diikuti usia 36-47 bulan sejumlah 6 orang (20%) dan usia >47 bulan sejumlah 6 orang (20%). Pada penelitian ini distribusi derajat keparahan KPG ringan adalah sebanyak 12 orang (40%), sedang sebanyak 7 orang (23%), dan berat sebanyak 11 orang (37%) (Tabel 2).

Dilakukan analisa dengan korelasi Spearman antara ukuran CC dengan derajat keparahan KPG, dan hasilnya adalah sebagai berikut: di daerah genu ( $r = -0.412, p=0.024$ ), *midbody* ( $r = -0.274, p=0.143$ ), splenium ( $r = -0.364, p=0.048$ ), dan panjang CC ( $r = -0.442, p=0.014$ ) (Tabel 3).

**Tabel 1.** Pengukuran corpus callosum dari 30 pasien

|             | Rerata  | Median | Modus | Standar Deviasi |
|-------------|---------|--------|-------|-----------------|
| Genu CC     | 6.1167  | 6.35   | 6.10  | 1.67930         |
| Midbody CC  | 3.5067  | 3.25   | 3.30  | 1.2501          |
| Splenium CC | 6.0233  | 5.80   | 3.70  | 1.80032         |
| Panjang CC  | 50.9967 | 50.95  | 47.30 | 6.15705         |

**Tabel 2.** Karakteristik 30 pasien Keterlambatan Perkembangan Global (KPG)

| Karakteristik            |               | Frekuensi | Persentase (%) |
|--------------------------|---------------|-----------|----------------|
| 1. Jenis Kelamin         | Laki-laki     | 15        | 50             |
|                          | Perempuan     | 15        | 50             |
| 2. Umur                  | 12 – 23 bulan | 9         | 30             |
|                          | 24 – 35 bulan | 9         | 30             |
|                          | 36 – 47 bulan | 6         | 20             |
|                          | >48 bulan     | 6         | 20             |
| 3. Derajat keparahan KPG | Ringan        | 12        | 40             |
|                          | Sedang        | 7         | 23             |
|                          | Berat         | 11        | 37             |

**Tabel 3.** Ukuran corpus callosum dan derajat keparahan KPG.

|             | Derajat Keparahannya KPG |        |       | p     | r      |
|-------------|--------------------------|--------|-------|-------|--------|
|             | Ringan                   | Sedang | Berat |       |        |
| Genu CC     | 6.81                     | 6.47   | 5.12  | 0.024 | -0.412 |
| Midbody CC  | 3.71                     | 3.78   | 3.11  | 0.143 | -0.274 |
| Splenium CC | 6.62                     | 6.46   | 5.10  | 0.048 | -0.364 |
| Panjang CC  | 53.38                    | 53.83  | 46.87 | 0.014 | -0.442 |

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini hubungan derajat keparahan KPG dengan CC adalah kurang kuat, dan yang bermakna adalah ukuran CC di daerah genu, splenium dan panjang CC. Penelitian Panigraphy *et al.* menyebutkan bahwa anak dengan *cerebral palsy* dan keterlambatan perkembangan mempunyai korelasi positif antara ketebalan *midbody* dari CC dengan volume *white matter* otak.<sup>11</sup> Sedangkan penelitian Rademaker *et al.* juga menyebutkan adanya hubungan antara ukuran CC dengan kinerja motor pada anak-anak prematur ( $\leq 32$  minggu).<sup>14</sup>

Ada kemungkinan bahwa perubahan *white matter* adalah berhubungan dengan gangguan mielinisasi. Ada penelitian yang mengemukakan bahwa ada penurunan rasio NAA/Cr dan peningkatan Cho/Cr di lobus frontal dan parieto-okspital pada 12 anak dengan KPG. Peneliti lainnya melaporkan bahwa terdapat penurunan rasio

NAA/Cr pada 12 anak dengan KPG yang MRI kepalanya normal bila dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>6</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Widjaja *et al.* melaporkan bahwa perubahan pada *white matter* dapat direfleksikan pada perubahan morfologi CC. Namun bila perubahan *white matter* tersebut bersifat lokal, maka perubahannya akan sulit terrefleksikan pada CC. Direkomendasikan bahwa untuk evaluasi perubahan lokal pada *white matter*, lebih baik dievaluasi dengan MRI *diffusion tensor imaging*, sehingga dapat dilihat traktus serabut *white matter* dan menghitungnya.<sup>6</sup> Dalam penelitian ini ada kemungkinan terdapat pasien KPG dengan perubahan lokal pada *white matter*, sehingga derajat keparahan KPG tidak terlalu kuat hubungannya dengan ukuran CC.

Aicardi, pada 1998 menyatakan bahwa proses etiologi KPG yang berbeda memiliki patofisiologi yang agak berbeda. Pada penelitian Filipek, 1998, dinyatakan bahwa penderita autisme justru menunjukkan peningkatan relatif volume *white matter*. Padahal autisme adalah keadaan yang cukup sering didapat pada KPG.<sup>5</sup>

Hasil korelasi pada penelitian ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya desain penelitian adalah retrospektif. Apabila jumlah pasien yang diteliti adalah lebih banyak, maka akan meningkatkan arti klinis dari penelitian ini. Untuk meningkatkan validitas penelitian diperlukan kelompok kontrol. Juga perlu dianalisa adanya variabel pengganggu (*confounding variable*).

## KESIMPULAN

Keeratan hubungan derajat keparahan KPG pada anak usia 1-5 tahun, dengan ukuran CC-nya adalah lemah, terutama untuk bagian *midbody*. Hubungan tersebut adalah bermakna untuk daerah genu, splenium dan panjang CC, sedang pada bagian *midbody* hubungannya tidak bermakna. Pola hubungannya adalah negatif, semakin berat derajat keparahan KPG, maka semakin kecil ukuran CC nya.

Penelitian selanjutnya untuk masalah ini disarankan dengan desain penelitian yang lebih baik, yaitu prospektif, jumlah pasien yang diteliti lebih banyak lagi, ada kelompok kontrol dan perlu analisa terhadap variabel pengganggu (*confounding variable*).

## REFERENSI

1. Moeschler J., Shevell M. Comprehensive Evaluation of the Child With Intellectual Disability or Global Developmental Delays. *Pediatrics* 2014; 134 (3)
2. McDonald L., Rennie A., Tolmie J., Galloway P., McWilliam R. Investigation of global developmental delay. *Arch Dis Child* 2006;91:701-5
3. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003; 60(3):367-80.
4. Suwarba IGN., Widodo D., Handryastuti RAS. Profil Klinis dan Etiologi Pasien Keterlambatan Perkembangan Global di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta. *Sari Pediatri* 2008; 10 (4); 255-61
5. Pujol J, Lopez-Sala A, Sebastian-Galles N, Deus J, Cardoner N, Soriano-Mas C, et al. Delayed myelination in children with developmental delay detected by volumetric MRI. *Neuroimage* 2004;22:897-903.
6. Widjaja E, Nilsson D, Blaser S, Raybaud C. *White matter* abnormalities in children with idiopathic developmental delay. *Acta Radiol*. 2008;49(5):589-95.
7. Cascio C., et al. Reduced Relationship to Cortical *White matter* Volume Revealed by Tractography-Based Segmentation of the Corpus Callosum in Young Children With Developmental Delay. *Am J Psychiatry* 163:12, Dec. 2006. Available from: [www.sci.utah.edu/~gerig/publications/Am-J-Psych-163-12-Dec06.pdf](http://www.sci.utah.edu/~gerig/publications/Am-J-Psych-163-12-Dec06.pdf)
8. Fields D., Change in the Brain's *White matter*: The role of the brain's *white matter* in active learning and memory may be underestimated. *Science*. 2010 November 5; 330(6005): 768-9
9. Barkovich A.J, Kjos B.O. Normal Postnatal Development of the Corpus Callosum as Demonstrated by MR Imaging. *AJNR* 1988; 9:487-91
10. Kulak W., Sobaniec W., Kubas B., Walecki J. Corpus Callosum Size in Children With Spastic Cerebral Palsy: Relationship to Clinical Outcome. *J Child Neurol* 2007; 22; 371-4
11. Panigrahy A, Barnes PD, Robertson RL, et al. Quantitative analysis of the corpus callosum in children with cerebral palsy and developmental delay: correlation with cerebral *white matter* volume. *Pediatr Radiol*. 2005;35:199-207.
12. Koul R., Al-Yahmedy M., Al-Futaisi A. Evaluation of Children with Global Developmental Delay : A Prospective Study at Sultan Qaboos University Hospital, Oman. *Oman Medical Journal* 2012; 27 (4) : 310-13
13. Nguéfack S., Kamga K., Moifo B., Chiabi A., Mah E., Mbonda E. Causes of developmental delay in children of 5 to 72 months old at the child neurology unit of Yaounde Gynaeco-Obstetric and Paediatric Hospital (Cameroon). *Open Journal of Pediatrics*, 2013, 3: 279-85
14. Rademaker KJ, Lam JN, Van Hiaastert IC, et al. Larger corpus callosum size with better motor performance in prematurely born children. *Semin Perinatol*. 2004;28:279-87

# PENGUKURAN VALIDITAS KONSTRUK DAN RELIABILITAS KONSISTENSI INTERNAL SERTA PENERAPAN *SCRIPT CONCORDANCE TEST* DALAM MENILAI KEMAMPUAN INTERPRETASI CITRA RADIOLOGI

Bambang Purwanto Utomo<sup>1</sup>, Gandes Retno Rahayu<sup>2</sup>, Rachmadya Nur Hidayah<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup>Departemen Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada

## Measurement of Construct Validity and Internal Consistency Reliability of Script Concordance Test in Assessment of Radiological Images Interpretation

### ABSTRACT

**Background:** To design good assessment teacher should pay attention to validity, reliability, practicality, authenticity and washback. Interpretation of medical image is one of competencies that acquired in Radiology Training Program. It's a psycho process in mind and must be assessed with proper instrument test for its reliability and validity. Script Concordance Test (SCT) is expected to be able to assess the interpretation ability in uncertainty and authenticity.

**Objectives:** To identify the degree of Construct Validity and Internal Consistency Reliability of SCT and its practical implementation.

**Materials and Methods:** The study was a correlation investigation, involving 10 medical students who had had 18 month of clinical rotation and 30 trainee in Radiology Training Program in Medical Faculty of Gadjah Mada University in the first until third level training and 10 radiology experts to perform a set of SCT with 72 item test. Scores are obtained by combining mark from learner with panel expert's mark. Based on the result of SCT, a study about the degree of reliability and validity coefficient using statistic tools Cronbach alpha and Correlation Product Momen Pearson's was conducted. An observation about the implementation of SCT was recorded step by step.

**Results:** The study revealed that SCT reliability coefficient in this study was approximately 0,73 and also significantly correlated ( $r = 0,723, p < 0,001$ ), and there was evidences that average score increase according to level of training in regression analysis.

**Conclusion:** There are good reliability coefficient and significant correlation of SCT and because of the feasibility for implentiation, it is recommended as alternative assessment tool in Radiology Training Program.

**Keywords:** good assesment, reliability, validity, interpretation, uncertainty

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Untuk merancang asesmen yang baik staf pengajar harus mempertimbangkan masalah validitas, reliabilitas, kepraktisan, autentitas dan *washback*. Kemampuan interpretasi citra radiologi adalah salah satu kompetensi yang didapat dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Radiologi (PPDS Radiologi), yang merupakan proses psikologi yang berada pada pikiran dan harus dinilai dengan instrumen tes yang sesuai untuk menjaga reliabilitas dan validitasnya. *Script Concordance Test* (SCT)

diharapkan dapat menilai kemampuan interpretasi dalam situasi ketidakpastian dan autentik.

**Tujuan:** Untuk mengukur derajat reliabilitas konsistensi internal, validitas konstruk dan kepraktisan penerapan SCT sebagai instrumen assesmen

**Bahan dan Cara:** Penelitian ini adalah penyelidikan tentang validitas, reliabilitas dan korelasi, melibatkan 10 mahasiswa kedokteran tingkat profesi yang telah menjalani rotasi klinik selama 18 bulan dan 30 peserta didik PPDSR dari tahun pertama sampai tahun ketiga dan 10 ahli radiologi untuk mengerjakan satu set soal SCT dengan 70 item tes. Skor peserta didik didapatkan dengan memadankan hasil tes peserta didik dengan hasil dari kelompok ahli. Berdasar pada hasil skor SCT dilakukan penelitian tentang reliabilitas dan validitas dengan alat statistik *Cronbach alpha and Correlation Product Momen Pearson's*. Sebuah pengamatan tentang penerapan SCT mencatat langkah demi langkah.

**Hasil:** Penelitian ini mengungkap koefisien reliabilitas SCT pada penelitian ini berkisar kurang lebih 0,73 dengan korelasi yang tinggi ( $r = 0,723$ ,  $p < 0,001$ ), dan ada bukti rata-rata skor tiap kelompok meningkat sesuai dengan tingkat pendidikan analisa regresi.

**Kesimpulan:** Penelitian ini menunjukkan SCT mempunyai koefisien reliabilitas sedang dengan, validitas konstruk tinggi dan karena fisibilitas dalam penerapannya direkomendasikan sebagai intrumen tes alternatif di Program Pendidikan Dokter Spesialis Radiologi.

**Kata kunci:** assesmen yang baik, reliabilitas, validitas, interpretasi dan ketidakpastian.

## PENDAHULUAN

Kegiatan utama residen saat menjalani pendidikan dokter spesialis radiologi adalah akuisisi terus menerus secara berkelanjutan dua domain kompetensi inti, kemampuan persepsi, interpretasi citra radiologi dan keterampilan tindakan radiologis, dimulai dari fase *proficient* sampai tingkat *master*. Keduanya terasah dengan makin melebarnya alternatif pilihan keputusan pada tataran *metacognitive* seiring makin meningkatnya kompleksitas kesulitan paparan tugas sehari-hari. Elaborasi antara kemampuan menentukan pilihan yang dianggap tepat dan paparan tantangan tugas rutin menghasilkan suatu *script* atau catatan cerita suatu kasus yang bisa dipakai sebagai model cerita untuk penyelesaian suatu kasus di kemudian hari.

*Script* suatu kasus yang dimiliki seseorang akan tetap mempunyai keunikan walaupun secara garis besarnya ada persamaannya dengan *script* kasus yang sama milik orang lain.<sup>1,2</sup> *Script* seorang residen akan semakin beragam dan memberikan lebih banyak alternatif dalam merespon suatu kasus dengan meningkatnya *level of training*.

Walaupun seorang residen telah mempunyai *script* sebagai pegangan awal untuk menyelesaikan masalah radiologis, masih ada suatu hambatan lain di dunia medis, ketidakpastian. Ada empat jenis ketidakpastian yang bersumber dari: Pertama, ketidakpastian teknik, hal ini terjadi bila ada kurangnya data ilmiah dari suatu citra radiologi akibat ketidaktepatan menentukan modalitas dan pelaksanaan pembuatan citra radiologi; kedua, ketidakpastian sumber data, tidak semua pengambilan citra radiologi dalam kondisi ideal, keadaan pasien dan keadaan modalitas radiologi sangat beragam; ketiga, ketidakpastian personal, terjadi bila kurangnya pemahaman apa yang harus dicermati dari suatu kasus; dan keempat, ketidakpastian konseptual, bila ada ketidakmampuan menjadikan kriteria abstraksi citra radiologi menjadi situasi nyata. Keempatnya menjadikan suatu citra radiologi beratribut *ill-defined problem*. Dan itulah kenyataan yang dihadapi sehari-hari oleh profesional di bidang radiologi.<sup>3</sup>

Dalam keseharian profesi ahli radiologi adalah membantu memecahkan masalah medis dengan tindakan, persepsi dan interpretasi citra radiologi, alur berpikirnya tidak selalu linier atau algoritme proses, pertimbangan *illness script*, *pattern recognition* dan intuisi mempengaruhi pertimbangan untuk membuat keputusan, hal tersebut berkaitan dengan kondisi *ill-defined problem* dari suatu kasus.

Dalam tahapan pembelajaran radiologi terjadi peningkatan dua komponen domain kompetensi inti di penugasan rotasi klinik pelayanan radiologi di rumah sakit, akuisisi dan penganekaragaman *script*, yang akan semakin bervariasi dan tajam seiring dengan peningkatan level semester seorang residen. *Well-defined problems* dan *ill-defined problems* adalah suatu keniscayaan yang harus dihadapi saat pelayanan radiologi.<sup>4,5,6</sup>

Kondisi ketidakpastian, *ill-defined problems* dan beragamnya persepsi, interpretasi dari pembacaan suatu citra radiologi oleh para residen maupun di antara staf pendidik merupakan hal yang tak terhindarkan. *Radiology clinical reasoning*, alur logika yang paling masuk akal berdasarkan data yang tersedia didiskusikan

untuk mengambil kesimpulan pembacaan citra radiologi. Sepakat untuk tidak sepakat bisa terjadi bila masing-masing pihak mempunyai dasar yang kuat dan merujuk hasil penanganan klinis atau pemeriksaan patologi anatomi klinis di kemudian merupakan salah satu baku emas kesimpulan pembacaan suatu citra radiologi. Dalam forum *Clinico Patology Conference*, suatu kesempatan di mana klinisi, ahli radiologi dan ahli patologi klinis anatomi duduk bersama untuk membicarakan beberapa kasus. Bisa terjadi kesimpulan pembacaan citra radiologi tidak dapat memberikan kesimpulan sementara karena adanya keraguan dari penanganan klinis maupun pemeriksaan patologi anatomi itu sendiri.<sup>4-8</sup>

Perbedaan kesimpulan pembacaan citra radiologi oleh para residen dan di antara staf akan menimbulkan persoalan dalam kegiatan asesmen, untuk itu diperlukan instrumen tes yang dapat mengakomodir *reasoning*, argumentasi dalam kondisi ketidakpastian. Instrumen tersebut harus mempunyai atribut valid, reliabel dan *defensible* dalam keputusan kesimpulan hasil asesmen.

Instrumen tes untuk menilai kemampuan persepsi dan interpretasi radiologis harus akomodatif terhadap keragaman *radiology illness script pathways*, oleh karena dari data yang sama dengan *radiology illness script pathways* yang berbeda bisa menghasilkan kesimpulan yang hampir sama atau berbeda namun dengan data yang sama *radiology illness script pathways* yang berbeda bisa juga menghasilkan kesimpulan yang hampir sama atau berbeda oleh karena banyaknya alternatif pilihan dan tindakan yang benar saat merespon suatu kasus.

Pendekatan *Script Concordance Test* (SCT) dipahami sebagai suatu instrumen tes yang memungkinkan standarisasi asesmen di kondisi ketidakpastian dalam suasana autentik yang cukup tinggi. Format SCT dirancang untuk mengembangkan pilihan instrumen tes alternatif untuk menilai kompetensi pemecahan masalah yang sesuai dengan gagasan saat ini tentang *radiological problem-solving and interpretation making*. SCT diharapkan dapat mengukur kemampuan persepsi dan interpretasi yang benar berdasarkan data yang tersedia, keragaman dan kemutakhiran *script* residen, uji hipotesis dan kemampuan pengambilan keputusan dalam situasi ketidakpastian.

Format tes SCT didasarkan pada teori dan hasil penelitian empirik tentang *clinical reasoning, problem solving* dan pengorganisasian ilmu. Teori *illness*

*script* berasumsi seorang ahli yang berpengalaman mempunyai pengetahuan yang terorganisasi dan saling bertautan yang bisa dirangkai menjadi suatu cerita penyakit dan diberi nama *script*, yang meliputi berbagai aspek patofisiologi penyakit yang relevan untuk praktek sehari-hari. *Script-script* ini muncul dari pengalaman dan bertambah banyak hari demi hari, semakin detail dan tajam tentang pasien/kasus penyakit tertentu tergantung situasi dan kondisi yang memungkinkan.<sup>6,7</sup> Pada perjalanannya ilmu yang berbasis biomedikal dibawa ke konsep klinis dengan masih terbuka untuk pengembangannya, dengan membandingkan kasus baru dengan pengetahuan sebelumnya menimbulkan peningkatan kemampuan pemecahan masalah. Memahami kompleksitas masalah nyata dan keterbatasan dalam mensimulasikan data dalam berbagai masalah memaksa seorang ahli untuk mengambil keputusan dalam keadaan ketidakpastian. Saat ini para peneliti setuju bahwa problem klinis sangat spesifik dalam konteks dan memakai model cara penyelesaian analogi dari satu kasus dengan kasus lain kadang terbatas. Seorang ahli yang berpengalaman akan memecahkan suatu masalah dengan cara yang beragam bahkan pada situasi yang sama, mereka tidak harus memakai alur yang sama untuk mencapai hasil yang sama. Sebesar strategi mereka dipengaruhi oleh pengenalan pola dan pengalaman pilihan yang berhasil. Mereka jarang memakai penalaran terstruktur deduksi atau pengujian

Masalah yang dihadapkan pada peserta asesmen dipilih yang sesuai dengan persoalan kondisi dan menantang penyelesaian seperti kejadian nyata. Konsekwensinya perancangan SCT ditujukan untuk asesmen yang menekankan pentingnya autentitas level tinggi untuk menjaga validitas asesmen. Untuk menggabungkan masalah data yang ada dengan persoalan yang nyata, tidak seperti pertanyaan dengan satu jawaban yang benar, kesesuaian jawaban pada sebuah SCT di dasarkan pada padanan *professional judgements* dari sebuah panel ahli. Pilihan jawaban peserta asesmen akan dipadankan dengan referensi jawaban panel ahli, tingkat kemufakatan jawaban suatu kasus antara peserta dengan jumlah ahli dalam panel yang memilih jawaban yang sama akan menentukan skor peserta didik.<sup>6</sup>

Pemilihan suatu instrumen asesmen memerlukan pertimbangan dari aspek validitas, reliabilitas, mempunyai nilai pembelajaran, kepraktisan dan *defensible* saat dipakai mengambil kesimpulan. SCT di rancang sebagai instrumen asesmen dengan tingkat autentisitas yang cukup tinggi dengan tujuan

untuk bisa menilai kemampuan persepsi, interpretasi dan penalaran kesimpulan dari sebuah citra radiografi dalam keadaan *ill-defined problem*. Standarisasi pada pelaksanaan SCT meliputi keseragaman administrasi, perintah di setiap item tes, waktu dan cara penilaian. SCT akan semakin praktis pelaksanaannya apabila digunakan secara berkelanjutan oleh karena mudah direplikasi dan dimodifikasi untuk kesempatan asesmen selanjutnya. Suasana autentik yang tinggi dapat menjadi tantangan bagi pengembang soal dan peserta didik dan diharapkan membuat *backwash* yang positif.

Dengan diperkenalkannya *Script Concordance Test* diharapkan dapat menilai ketrampilan persepsi dan interpretasi citra radiologi peserta PPDS dengan lebih valid dan reliabel dan menambah pilihan instrumen tes, maka perlu diketahui bagaimana validitas konstruk, reliabilitas konsistensi internal dan kepraktisan instrumen tes tersebut pada penerapan di Program Studi Dokter Spesialis Radiologi FK UGM.

menggunakan instrumen SCT pada semua kelompok. Jawaban dari setiap peserta dipadankan dengan jawaban panel ahli dan di-scoring dengan pembobotan jumlah anggota panel ahli yang mempunyai jawaban yang sama dengan setiap jawaban item soal dari jawaban setiap subjek penelitian. Dilakukan analisa statistik untuk menilai reliabilitas konsistensi internal item soal SCT dengan menggunakan *Alpha coefficient Cronbach alpha*, korelasi skor tiap kelompok subjek penelitian dihitung dengan analisa regresi sederhana untuk menilai perkembangan skor dibandingkan dengan tingkat pendidikan tiap kelompok subjek. Selama penelitian berlangsung dilakukan dokumentasi sebagai bahan untuk membuat penilaian tingkat kepraktisan penerapan SCT sebagai alternatif instrument tes.<sup>9-11</sup>

Soal kasus 1.  
Bayi umur 2 hari perut kembung muntah

| 1  | 2   | 3  | 4  |                   |   |                   |                    |
|----|---|--|--|-------------------|---|-------------------|--------------------|
|    | Jika seandainya dari data klinis tersebut, Anda menyimpulkan: | Dan setelah dilakukan foto baby gram dan menurut anda ada temuan ... | Maka kesimpulan Anda di kolom 1 menjadi: |                   |   |                   |                    |
|    |   |  | Hampir pasti salah                       | Kemungkinan salah | Pemeriksaan radiologi tidak berpengaruh | Kemungkinan benar | Hampir pasti benar |
| a. | Atresia duodenum  | Udara di usus halus prominen   |  |                   |   |                   |                    |
| b. | Hypertrophy pylorus stenosis                                  | Terlihat gambaran gaster distended                                   |  |                   |   |                   |                    |
| c. | Hirschsprung's Disease short segmen                           | Udara usus halus dan colon prominen                                  |  |                   |   |                   |                    |

Soal kasus 2.

| 1  | 2   | 3                               | 4  |                   |   |                   |                    |
|----|---|---------------------------------|--|-------------------|---|-------------------|--------------------|
|    | Dari kasus soal nomor 1, jika dilakukan pemeriksaan kontras meal, berdasarkan kesimpulan: | Dan menurut anda ada temuan.... | Maka kesimpulan Anda di kolom 1 menjadi: |                   |   |                   |                    |
|    |   |                                 | Hampir pasti salah                       | Kemungkinan salah | Pemeriksaan radiologi tidak berpengaruh | Kemungkinan benar | Hampir pasti benar |
| a. | Atresia Duodenum  | Terlihat kontras di usus halus  |  |                   |   |                   |                    |
| b. | Hypertrophy pylorus stenosis  | Terlihat kontras di usus halus  |  |                   |   |                   |                    |
| c. | Hirschsprung's Disease long segmen  | Terlihat kontras di usus halus  |  |                   |   |                   |                    |

Gambar 1. Contoh soal SCT

Anggota panel ahli berjumlah 10

| Kunci skor                                     | -2  | -1   | 0    | +1 | +2 |
|--|-----|------|------|----|----|
| Jumlah anggota panel ahli yang memilih jawaban | 7   | 2    | 1    | 0  | 0  |
| Rumus  | 7/7 | 2/7  | 1/7  | 0  | 0  |
| Skor peserta didik                             | 1   | 0.29 | 0.14 | 0  | 0  |

Gambar 2. Contoh rumus penghitungan pembobotan skor

## BAHAN DAN CARA

Jenis penelitian ini adalah analitik korelasi survei. Subjek penelitian adalah peserta Program Profesi Dokter (n=10), residen Program Studi Dokter Spesialis Radiologi FK UGM dari tahun pertama sampai tahun ketiga (n=30) yang dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan tingkatan tahun dan sepuluh orang anggota panel ahli radiologi.

Peneliti mengadakan kegiatan tes dengan

## HASIL

### a. Tanggapan subjek

Dari 40 subjek penelitian, semua mengerjakan soal SCT dengan total 98,5 persen soal dikerjakan, terlihat antusiasme saat mengerjakan soal terlihat dari beberapa pertanyaan yang muncul saat mengerjakan soal.

**Tabel 1.** Peserta tes SCT

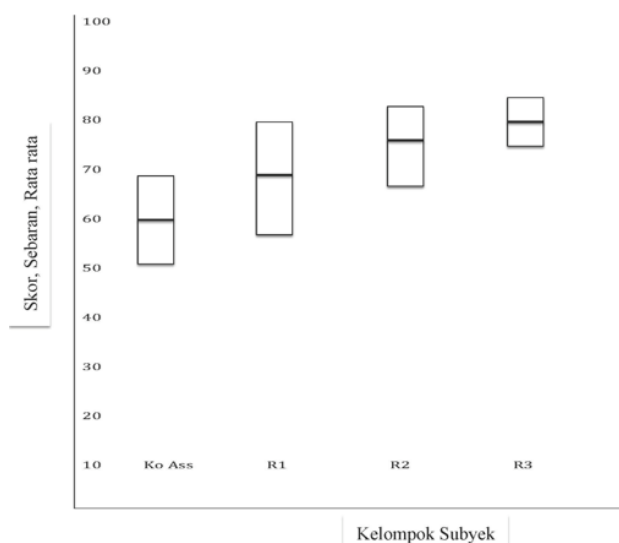
| Kelompok I                        | Kelompok II        | Kelompok III        | Kelompok IV          | Panel Ahli                        |
|-----------------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Peserta rotasi klinik bulan ke 18 | Residen tahun ke I | Residen tahun ke II | Residen tahun ke III | RS Sardjito - RS di luar Sardjito |
| 10 peserta                        | 10 peserta         | 10 peserta          | 10 peserta           | 10 peserta                        |

*b. Skor*

Didapatkan skor SCT subjek penelitian dan dikelompokkan menurut tingkat pendidikan. Tabel 2, terlihat skor rata-rata per kelompok meningkat sesuai dengan tingkat pendidikan hal tersebut sesuai dengan penjelasan bahwa kemampuan pengorganisasian dan penggunaan pengetahuan akan meningkat dengan bertambahnya jenis dan jumlah paparan kasus.<sup>3</sup>

**Tabel 2.** Skor SCT berdasarkan kelompok subjek

|      | KoAss | R1    | R2    | R3    |
|------|-------|-------|-------|-------|
| Skor | 60.60 | 74.30 | 82.70 | 81.60 |
|      | 74.80 | 74.80 | 73.40 | 73.50 |
|      | 70.40 | 70.40 | 75.50 | 73.50 |
|      | 63.10 | 63.10 | 78.60 | 76.10 |
|      | 77.90 | 77.90 | 82.40 | 76.10 |
|      | 81.10 | 81.10 | 84.40 | 82.60 |
|      | 66.40 | 66.40 | 78.40 | 77.20 |
|      | 67.70 | 67.70 | 78.70 | 75.40 |
|      | 65.60 | 65.60 | 78.20 | 84.30 |
|      | 57.60 | 57.60 | 67.20 | 83.80 |



**Gambar 3.** Skor, sebaran, rerata skor SCT berdasarkan kelompok subjek

*c. Sebaran*

Gambar 3 menunjukkan sebaran nilai per kelompok residen menyempit seiring kenaikan tingkat pendidikan dan pengalaman dengan nilai koefisien reliabilitas dengan rumus standar deviasi dibagi rerata dikalikan 100, nilai koefisien variabilitas KoAss 10,2; R1 10,3; R2 6,0; R3 5,4 semakin kecil nilai koefisien semakin banyak jawaban yang sama dengan jawaban panel ahli.<sup>2</sup> Pada tabel 3 terlihat selisih rata-rata antara KoAss sampai dengan R2 bermakna, dan selisih antara R2 dan R3 tidak bermakna, hal ini dimungkinkan oleh karena rotasi residen berbentuk lingkaran dan beberapa stase tidak mensyaratkan stase tertentu sebelumnya.

*d. Rerata*

Nilai rerata tiap kelompok subjek berada diatas pertengahan sebaran dengan kecenderungan menyempitnya sebaran nilai berdasarkan kenaikan tingkat pendidikan.<sup>4,6,12</sup>

*e. Reliabilitas SCT*

Reliabilitas dihitung dengan menggunakan koefisien *a Cronbach* dan secara keseluruhan koefisien reliabilitas SCT adalah 0.73 (alpha koefisien untuk konsistensi internal), untuk SCT koefisien reliabilitas 0.73 dianggap cukup.<sup>2,9,13</sup>

*f. Kepraktisan*

Kepraktisan pelaksanaan SCT dalam menilai kemampuan interpretasi citra radiologi dapat disajikan dalam bentuk narasi sehingga tidak diperlukan citra radiologi, dengan soal *vignette* narasi *blueprint* assesmen dengan mudah dapat terpenuhi, dengan melakukan sedikit perubahan memungkinkan keterulangan item soal untuk tes berikutnya dengan tingkat kesulitan yang hampir sama dan *scoring* berbasis komputer mempercepat penilaian.<sup>14</sup>

**Tabel 3.** Perbandingan jamak selisih rata-rata, antara tingkat pendidikan dengan hasil skor, perhitungan Anova.

| Tingkat    |            | Selisih Rata-rata | Std Error | Sig  | Interval Kepercayaan 95% |             |
|------------|------------|-------------------|-----------|------|--------------------------|-------------|
| Pendidikan | Pendidikan |                   |           |      | Batas Atas               | Batas Bawah |
| KoAss      | R1         | -7.17000          | 2.56636   | .008 | -12.3748                 | -1.9652     |
|            | R2         | -15.08000         | 2.56636   | .000 | -20.2848                 | -9.8752     |
|            | R3         | -15.67000         | 2.56636   | .000 | -20.8748                 | -10.4652    |
| R1         | KoAss      | -7.17000          | 2.56636   | .008 | 1.9652                   | 12.3748     |
|            | R2         | -7.91000          | 2.56636   | .004 | -13.1148                 | -2.7052     |
|            | R3         | -8.50000          | 2.56636   | .002 | -13.7048                 | -3.2952     |
| R2         | KoAss      | -15.08000         | 2.56636   | .000 | 9.8752                   | 20.2848     |
|            | R1         | 7.91000           | 2.56636   | .004 | 2.7052                   | 13.1148     |
|            | R3         | -59000            | 2.56636   | .819 | -5.7948                  | 4.6148      |
| R3         | KoAss      | -15.67000         | 2.56636   | .000 | 10.4652                  | 20.8748     |
|            | R1         | -8.50000          | 2.56636   | .002 | 3.2952                   | 13.7048     |
|            | R2         | 59000             | 2.56636   | .819 | -4.6148                  | 5.7948      |

Selisih rata-rata bermakna pada tingkat 0.05

## PEMBAHASAN

Dalam teori tentang kemampuan persepsi dan interpretasi citra radiologi seorang peserta didik Program Pendidikan Dokter Spesialis Radiologi, semakin melebarnya metakognitif, ragam *script* dan tajamnya intuisi seseorang peserta didik akan semakin meningkat kemampuan persepsi dan interpretasi citra radiologi. Hasil dari penelitian SCT pada empat kelompok subjek menunjukkan dukungan untuk validitas konstruk dari SCT, seperti pada penelitian sebelumnya.<sup>1,3,6</sup>

Dibandingkan dengan KoAss skor rerata residen tahun pertama lebih tinggi. Ada peningkatan cukup signifikan skor rerata residen tahun kedua dibanding tahun pertama. Kenaikan skor yang rendah terjadi antara residen tahun kedua dan ketiga.

Didapatkan rerata skor yang meningkat dengan standar deviasi yang menyempit pada kenaikan tingkat pendidikan menunjukkan bahwa jawaban peserta didik pada set soal SCT secara frekuensi makin mendekati jawaban dari panel ahli.<sup>15,16</sup>

Kepraktisan pelaksanaan SCT dinilai dari kemungkinan dapat dijalankannya suatu instrumen tes untuk kegiatan asesmen yang terstruktur. Biaya yang dibutuhkan untuk penyelenggaraan *Computer-Based* SCT (CB-CBT) relatif sama dengan soal pilihan ganda, waktu yang diperlukan untuk menyusun SCT dengan format narasi juga hampir sama dengan instrumen tes pilihan ganda, tingkat kesulitan relatif lebih sulit, tapi dengan format narasi *blueprint* asesmen dengan

mudah terpenuhi, menilai hasil tes berdasarkan CB-SCT sama dengan tes pilihan ganda. Interpretasi hasil SCT didasarkan pada padanan skor ahli jadi bukan performance yang sesungguhnya, namun bila tes tersebut diberlakukan pada semua tingkat PPDS dapat dipakai sebagai *progress test*.

## KESIMPULAN

Dengan validitas konstruk yang baik, derajat reliabilitas yang cukup tinggi dan kepraktisan pelaksanaannya, SCT merupakan instrumen alternatif asesmen yang menarik dan memberikan tantangan bagi penyelenggara PPDS Radiologi dalam pendekatan penilaian kemampuan interpretasi citra radiologi yang menitikberatkan pada kemampuan pengorganisasian dan penggunaan pengetahuan peserta didik. Pelaksanaan SCT bisa secara tertulis maupun komputerisasi dengan sistem *scoring* yang dapat dilakukan oleh perangkat lunak computer untuk kemudahannya. Dengan sedikit melakukan perubahan pada soal yang sudah ada keterulungan soal dapat dilakukan tanpa menurunkan tingkat kesulitan akibat penggunaan sebelumnya dan validitas kontennya.

## SARAN

Dengan tujuan untuk menilai kemampuan pengorganisasian dan penggunaan pengetahuan

dalam ketidakpastian kedokteran dan suasana autentik, SCT perlu dipertimbangkan sebagai pilihan ragam instrumen *progress test*, sebagai sumber tambahan data dalam asesmen peserta didik.

## REFERENSI

1. Ramaekers S, Kremer W, Pilot A, Beukelen P Van, Keulen H Van. Assessment of competence in clinical reasoning and decision making under uncertainty: the script concordance test method. *Assess Eval High Educ* [Internet]. 2010;35(6):661–73. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02602938.2010.500103#.VaGRyXjFFmA>
2. Charlin B, Roy L, Brailovsky C, Goulet F, Vleuten C Van Der. The Script Concordance Test: A Tool to Assess the Reflective Clinician RESEARCH BASIC TO MEDICAL EDUCATION The Script Concordance Test: A Tool to Assess the Reflective Clinician. *Learning* [Internet]. 2009;(915545541):9–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273368>
3. Charlin B, van der Vleuten C. Standardized assessment of reasoning in contexts of uncertainty: the script concordance approach. *Eval Health Prof* [Internet]. 2004;27(3):304–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15312287>
4. Edel EM. Critical Thinking and Clinical Judgment. *AORN J* [Internet]. 2011;93(4):514–5. Available from: <https://www.insightassessment.com/.../CH+1+CT+>.
5. Chege M, Mwaniki P, Abuya T. Evaluation of a Tool for Assessing Clinical Competence of Msc Nurse Students. 2013;3(13):53–60. Available from: <https://www.uonbi.ac.ke/margaretchege/files/7552-9841-1-pb.pdf>
6. Brazeau-Lamontagne L, Charlin B, Gagnon R, Samson L, van der Vleuten C. Measurement of perception and interpretation skills during radiology training: utility of the script concordance approach. *Med Teach* [Internet]. 2004;26(4):326–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15203845>
7. Cawley MG, Natarajan. Development of a model for use in medical image interpretation. 1989;305–8.
8. Charlin B, Brailovsky C, Leduc C, Blouin D. The Diagnosis Script Questionnaire: A New Tool to Assess a Specific Dimension of Clinical Competence. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* [Internet]. 1998;3:51–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12386395>
9. Humbert AJ, Johnson MT, Miech E, Friedberg F, Grackin J a, Seidman P a. Assessment of clinical reasoning: A Script Concordance test designed for pre-clinical medical students. *Med Teach* [Internet]. 2011;33(6):472–7. Available from: [http://www.cpass.umontreal.ca/documents/Recherche/TCS\\_articles/Humbert B-SCT pre-clinical-2011.pdf](http://www.cpass.umontreal.ca/documents/Recherche/TCS_articles/Humbert B-SCT pre-clinical-2011.pdf)
10. Fairchild AJ. Instrument Reliability and Validity: Introductory Concepts and Measures. James Madison Univ [Internet]. 2003; Available from: [http://www.jmu.edu/assessment/wm\\_library/Reliability\\_validity.pdf](http://www.jmu.edu/assessment/wm_library/Reliability_validity.pdf)
11. Susan GD. TEACHING AND ASSESSING CRITICAL THINKING IN RADIOLOGIC TECHNOLOGY [Internet]. University of Central Florida; 2010. Available from: [http://etd.fcla.edu/CF/CFE0003261/Gosnell\\_Susan\\_D\\_021008\\_EdD.pdf](http://etd.fcla.edu/CF/CFE0003261/Gosnell_Susan_D_021008_EdD.pdf)
12. Cooper L, Gale A, Darker I, Toms A, Saada J. Radiology image perception and observer performance: how does expertise and clinical information alter interpretation? Stroke detection explored through eye-tracking. *Proc SPIE* [Internet]. 2009;7263:72630K – 72630K – 12. Available from: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?articleid=815981>
13. Tavakol M, Dennick R. Making sense of Cronbach's alpha. *Int J Med Educ* [Internet]. 2011;2:53–5. Available from: <http://www.ijme.net/archive/2/cronbachs-alpha.pdf>
14. M Chandratilake M, Ponnampereuma G. Internet Scientific Publications. *Internet J Med Educ* [Internet]. 2009;1:3–9. Available from: <http://ispub.com/IJME/1/1/10810>
15. van der Gijp a., van der Schaaf MF, van der Schaaf IC, Huige JCBM, Ravesloot CJ, van Schaik JPJ, et al. Interpretation of radiological images: towards a framework of knowledge and skills. *Adv Heal Sci Educ* [Internet]. 2014;1–16. Available from: [http://www.researchgate.net/profile/Olle\\_Ten\\_Cate/publication/259847532\\_Interpretation\\_of\\_radiological\\_images\\_towards\\_a\\_framework\\_of\\_knowledge\\_and\\_skills/links/0c960532dc5cc52872000000.pdf?disableCoverPage=true](http://www.researchgate.net/profile/Olle_Ten_Cate/publication/259847532_Interpretation_of_radiological_images_towards_a_framework_of_knowledge_and_skills/links/0c960532dc5cc52872000000.pdf?disableCoverPage=true)
16. Morita J, Miwa K. Expertise in Interactions of Perceptual and Conceptual Processing. *Heal (San Fr)* [Internet]. 2007;1(August 2007):1541–6.

# PROFILE AND ASSOCIATION OF CIRCULATING SURVIVIN LEVEL WITH SEVERAL INDICATORS OF KNEE OSTEOARTHRITIS

Elysanti Dwi Martadiani<sup>1</sup>, Sianny Herawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical Staff of Diagnostic Radiology, Udayana Faculty of Medicine/Sanglah General Hospital, Denpasar-Bali, Indonesia

<sup>2</sup>Medical Staff of Clinical Pathology, Udayana Faculty of Medicine/Sanglah General Hospital, Denpasar-Bali, Indonesia

## ABSTRACT

**Background:** Chondrocyte apoptosis has been known playing a role in knee osteoarthritis (KOA) pathomechanism. Survivin is a survival protein which is believed to be involved in cellular division and prevention of cell death. Unfortunately, there are lack of studies exploring the role and profile of survivin in osteoarthritic knee joints.

**Objectives:** To study about the profile of circulating level of survivin and its correlations with several indicators related to primary KOA.

**Materials and Methods:** This is a cross-sectional study in primary KOA. Subjects are consecutively collected. Anamnesis, physical and laboratory examination, also knee radiographs were performed to determine KOA severity, knee pain severity, the presence of other joint OA instead of KOA, overweight, diabetes mellitus (DM), hyperuricaemia and OA medication. Plasma level of survivin was measured with ELISA method. The correlations between high plasma survivin level with KOA severity, knee pain severity and the presence of overweight were determined separately using Spearman's correlation tests. Multivariate linier regression test was done to find out the association of high plasma survivin level with all variables related to knee OA ( $\alpha=0.05$ ).

**Results:** There were no significant correlation between high plasma survivin level with KOA severity or knee pain severity ( $p>0.05$ ), although an inverse non-significant correlation showed by KOA severity ( $r= -0.03$ ) and knee pain severity ( $r= -0.08$ ) with high plasma survivin level. Only overweight and high plasma survivin level gave a significant positive correlation ( $r=0.36$ ;  $p=0.03$ ). Gender, presence of other joint OA, DM, hyperuricaemia, OA medication showed insignificant association with high plasma survivin level ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** In primary KOA patients, knee OA severity and knee pain severity showed no significant correlation with high plasma survivin level, but overweight had a significant positive correlation with high plasma survivin level.

**Keywords:** plasma survivin level, knee osteoarthritis

## Profil dan Hubungan Tingkat Survivin dalam Sirkulasi dengan Beberapa Indikator Osteoartritis Lutut

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Apoptosis kondrosit telah diketahui memainkan peran pada patomekanisme osteoartritis lutut (*knee osteoarthritis* – KOA). Survivin merupakan suatu protein *survival* yang dipercaya terlibat dalam pembelahan sel dan pencegahan kematian sel. Sayangnya, hanya sedikit penelitian yang mempelajari peran dan profil dari survivin pada osteoartritis sendi lutut.

**Tujuan:** Mempelajari profil dari survivin yang bersirkulasi dan korelasinya dengan beberapa indikator terkait KOA primer.

**Bahan dan Cara:** Penelitian ini merupakan suatu studi *cross-sectional* pada KOA primer. Subjek secara konsekutif diikuti dalam penelitian. Anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium, serta foto polos lutut dilakukan untuk menentukan keparahan KOA, keparahan nyeri lutut, adanya OA sendi lain selain KOA, berat badan lebih, diabetes mellitus (DM), hiperurisemia dan pengobatan OA. Tingkat survivin plasma diukur menggunakan metode ELISA. Korelasi antara tingkat survivin plasma yang tinggi dengan keparahan KOA, keparahan nyeri lutut, dan adanya berat badan lebih diukur secara terpisah menggunakan *Spearman's correlation test*. *Multivariate linier regression test* dilakukan untuk menentukan hubungan antara tingkat survivin plasma yang tinggi dengan semua variabel yang terkait OA lutut ( $\alpha=0.05$ ).

**Hasil:** Tidak ada korelasi signifikan antara tingkat survivin plasma yang tinggi dengan keparahan KOA atau keparahan nyeri lutut ( $p>0.05$ ), walaupun terdapat korelasi terbalik non-signifikan yang ditunjukkan oleh keparahan KOA ( $r=-0.03$ ) dan keparahan nyeri lutut ( $r=-0.08$ ) dengan tingkat survivin plasma yang tinggi. Hanya kelebihan berat badan dan tingkat survivin plasma yang tinggi yang memberikan korelasi positif signifikan ( $r=0.36$ ;  $p=0.03$ ). Jenis kelamin, adanya OA sendi lain, DM, hiperurisemia, pengobatan OA menunjukkan hubungan yang tidak signifikan dengan tingkat survivin plasma yang tinggi ( $p>0.05$ ).

**Kesimpulan:** Pada pasien KOA primer, keparahan OA lutut dan keparahan nyeri lutut tidak menunjukkan korelasi yang signifikan dengan tingkat survivin plasma yang tinggi, tetapi kelebihan berat badan memiliki korelasi positif signifikan dengan tingkat survivin plasma yang tinggi.

**Kata Kunci:** tingkat survivin plasma, osteoarthritis lutut

## INTRODUCTION

Knee osteoarthritis (KOA), a most common form of OA, is a chronic degenerative joint disease, which is consisted of progressive disturbance and loss of joint cartilage, excessive bony growth and soft tissue changes surround the joint. This disease causes pain, loss of joint function and disability. Etiology of OA has not been completely understood, although several OA risk factor sare known involving in the cartilage degeneration.

Structural changes in OA cartilage manifest as cartilage fibrillation, fissure, ulceration and finally loss

of cartilage thicknes.<sup>1</sup> Changes in cartilage structure and periarticular bone causes modification of the articular surface contour.<sup>2</sup> Together with subchondral bone remodelling, those changes consequently influence the joint biomechanic and increase progressivity of cartilage break down.<sup>3</sup>

Knee radiograph allows visualization of bony changes in KOA. Bony changes in KOA include osteophyte formation as a result of reparative process in the low-stress area that often locates in peripheral site of the joint; subchondral bone sclerosis or eburnation as an effect of remodelling process; subchondral cyst or pseudocyst as a consequence of bony contusion that initiates microfracture which allows penetration of sinovial fluid into the bone; and joint space narrowing as a result of cartilage thinning.<sup>4,5</sup> Radiographically, severity of KOA is determined using Kellgren and Lawrence classification, which is based on osteophyte, joint space narrowing, subchondral sclerosis and joint deformity.<sup>6</sup>

Speak about cartilage thinning or loss in OA, apoptosis or programmed cell in chondrocyte has an important role in the biomolecular pathomechanism of cartilage degradation. In physiologic condition, apoptosis in cartilage is unusual, due to the the existence of maintenance of metabolic homeostasis and chondrocyte adhesion to extracellular matrix proteins.<sup>7,8</sup> But in OA, there is increasing influence of proapoptotic mechanicsm together with metabolic factors.<sup>9</sup> Several studies found that apoptosis process in OA was antagonized by the initiation of various molecular antiapoptotic mechanisms.<sup>10,11</sup>

Survivin (encoded by BIRC5), a 16.8 KDa protein, is the smallest member of family of inhibitor of apoptosis protein (IAPs).<sup>12</sup> It is comprised of one N-terminal baculovirus IAP repeat (BIR) domain and a long C-terminal-helix coiled region.<sup>9</sup> Survivin is believed to be involved in cellular division and prevention of cell death. Some interactions happen between survivin with many proteins, regulators, transcriptional networks and modifiers, therefore survivin is considered as a key molecule expanding multiple parallel signalling in cellular homeostasis.<sup>13</sup>

It is well-known that expression of survivin is greatly up-regulated in malignancy and it is being involved in the important factors of tumour progression (for example cell proliferation, elusion of apoptosis, resistance to growth-inhibitory signals and angiogenesis).<sup>14</sup> Recent studies reported that survivin also had important role in differentiation, growth, and

regeneration of healthy tissues including hematopoietic stem cells.<sup>15</sup> Some studies investigated the role of survivin in non-oncologic musculoskeletal disease, such as rheumatoid arthritis (RA). High levels of survivin mRNA and protein have been reported in the inflamed synovial membrane in RA<sup>13,16,17</sup>, synovial fluid<sup>18</sup> and peripheral blood samples.<sup>19</sup> In contrast to RA, the role of survivin in osteoarthritic joints is still unclear. Although apoptosis process is greatly involved in joint cartilage loss, there were only limited studies exploring about survivin and knee osteoarthritis (KOA). Based on those conditions, this study was performed to explore about the profile of circulating level of survivin in primary KOA.

## MATERIAL AND METHODS

This research is a cross sectional study to investigate the correlations between plasma survivin level with several indicators related to primary KOA. Research subjects were primary knee OA patients who visited Geriatric Ambulatory Ward of Sanglah General Hospital, Denpasar, Bali, during six months observation period. Subjects were collected consecutively. Inclusion criteria are bilateral primary KOA patients, aged  $\geq 50$  year-old, who had comparable degree of KOA severity between right and left knee. Exclusion criteria included patients with symptoms of knee synovitis, concomitant tumor or malignancy and RA.

Independent variable was the level of plasma survivin. Dependent variables were KOA severity, knee pain severity, the presence of other joint OA, overweight, gender, diabetes mellitus (DM), hyperuricaemia and OA medication. Anamnesis using questionnaire was done to get information about knee pain or pain of other joint, OA medication, and history of suffering from tumor, RA or DM. Physical examination was performed to evaluate knee range of movement (ROM), the presence of visible or palpable tumor and the presence of knee synovitis (pain together with joint swelling and disturbance of knee ROM). Primary knee OA diagnosis was based on the American College of Rheumatology (ACR) criteria 1986.<sup>20</sup> Knee radiograph was performed using weight bearing anterior-posterior and lateral projection with extended knee, interpreted by a radiologist. KOA grading for its severity was determined from knee radiograph using the Kellgren and Lawrence (K&L) classification<sup>21</sup> and subsequently classified as early (K&L grade I-II) and advance stage (K&L grade III-IV). Radiograph was performed for patient with clinically suspicion of OA in other joint (such as shoulder, hand, spine, hip, or ankle

OA). Knee pain was evaluated using visual analogue scale (VAS) for each knee, which ranged from no pain until severe pain (scale 0–100 mm). Body weight and height were measured to calculate body mass index (BMI), and classified as overweight if BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup> and obese if BMI >30 kg/m<sup>2</sup>. If subject completed the criteria of overweight or obese, we include them into overweight group.

Peripheral blood sampling was done to evaluate serum urate concentration, plasma fasting glucose, and also to get plasma sample for survivin measurement. Hyperuricemia if serum urate concentration is more than 7 mg/dl. Diabetes mellitus was determined based on WHO criteria (2006). Plasma survivin measurement was using human survivin kit (Quantikine, R&D System®, Inc., USA), which used quantitative sandwich ELISA using monoclonal antibody specific for human survivin. We divided plasma survivin level into high and low level, based on its concentration above or under the median value.

The correlations between KOA severity, knee pain severity and the presence of overweight with high plasma survivin level were determined separately using Spearman's correlation tests. Multivariate linier regression test was done to find out the association of high plasma survivin level with gender, presence of other joint OA, DM, hyperuricaemia, and OA medication ( $\alpha = 0.05$ ).

Before this study started, research ethical clearance was agreed by the local ethical committee (Department of Research and Development, Faculty of Medicine Udayana University-Sanglah General Hospital Denpasar).

## RESULT

There were 37 subjects with primary KOA who participated in this study, consisted of 6 males (16%) and 31 females (84%). Table 1 showed about subject characteristic.

From all of the subjects, mean plasma survivin level was  $37.76 \pm 72.2$  pg/mL. Median value of the plasma survivin level was 7.5 pg/mL. There were 19 subjects (51%) had low plasma survivin level, and 18 (49%) subjects had high plasma survivin level.

Statistic analysis showed that there was no

significant correlation between KOA severity or knee pain severity with high plasma survivin level ( $p > 0.05$ , respectively). Significant correlation ( $p = 0.03$ ) was shown by overweight and high plasma survivin level (Table 2).

**Table 1.** Subject Characteristic

| Parameter                                 | Mean $\pm$ SD    | n (%)    |
|---|------------------|----------|
| Sex: Male                                 |                  | 6 (16%)  |
| Female                                    |                  | 31 (84%) |
| Age (year): Mean $\pm$ SD                 | 63.14 $\pm$ 7.46 |          |
| Knee pain: Mild-moderate                  |                  | 15 (41%) |
| Severe                                    |                  | 22 (59%) |
| Having OA medication: Yes                 |                  | 2 (5%)   |
| No  |                  | 35 (95%) |
| Comorbid diseases: DM                     |                  | 5 (14%)  |
| Hyperuricemia                             |                  | 3 (8%)   |
| Suffered from other joint OA              |                  | 7 (19%)  |
| BMI (kg/ m <sup>2</sup> )                 | 26 $\pm$ 3.66    |          |
| Overweight (BMI > 25 kg/ m <sup>2</sup> ) |                  | 20 (54%) |
| KOA severity: Early stage (K&L I-II)      |                  | 20 (54%) |
| Advance stage (K&L III-IV)                |                  | 17 (46%) |

\*K-L: Kellgren Lawrence Scale

**Table 2.** Correlation between KOA severity, knee pain severity and overweight with plasma survivin level

| Plasma Survivin Level | Correlation Coefficient (Spearman) | p value |
|-----------------------|------------------------------------|---------|
| <b>Indicator</b>      |                                    |         |
| KOA severity          | -0.03                              | 0.86    |
| Knee pain severity    | -0.08                              | 0.65    |
| Overweight            | 0.36                               | 0.03*   |

\*: significant ( $p < 0.05$ )

**Table 3.** Association between high plasma survivin level with several variables related to KOA

| Variable                   | B     | CI           | p value |
|----------------------------|-------|--------------|---------|
| Knee OA severity           | -0.91 | 0.06-2.84    | 0.36    |
| Knee pain severity         | -1.85 | 0.01-1.82    | 0.14    |
| Overweight                 | 3.16  | 1.59-348.78  | 0.02*   |
| Gender                     | 2.42  | 0.49-251.65  | 0.13    |
| Presence of other joint OA | -0.06 | 0.09-10.01   | 0.96    |
| DM                         | -0.46 | 0.08 -4.88   | 0.66    |
| Hyperuricemia              | 2.56  | 0.36 -475.96 | 0.16    |

\*: significant ( $p < 0.05$ ); B : constanta; CI :Confidence Interval

Whilst multivariate linier regression test applied to confounding variables (KOA severity, knee pain severity and overweight with involvement of gender, presence of other joint OA, DM, hyperuricaemia, and OA medication as confounding factors), it demonstrated that there was no significant association between

confounding variables with high level of plasma survivin, but overweight was still had significant correlation with high plasma surviving level (Table 3)

## DISCUSSION

Osteoarthritis is an interaction of several systems consists of biomechanical, biochemical, enzymatic and molecular. In OA, degradation process of cartilage matrix is more dominant than synthesis, as a consequence of failure to maintain cartilage homeostasis.<sup>22,23</sup>

Chondrocyte is programmed to respon direct biomechanic disturbance received by the joint. Physiochemical changes in cell morphology, membrane cell deformity, and also the fluid flow changes in the connective tissue that caused by mechanical loading will be detected by chondrocyte mechanoreceptors (e.g. integrin, mechanosensitive ion channel and connexin). Activation of these mechanoreceptors stimulates intracelular signal cascades which regulate gene expression, protein changes and tissue remodelling.<sup>3,24,25</sup> Mechanical loading also activates stress-activated ion channels (SACs), one of chondrocyte's membrane receptor, results in stimulation of interaction of SACs with integrin. This interaction causes intracelular calcium flux, thus increases intracelular calcium concentration, and afterward stimulates mitochondria to release apoptosis inducing factor (AIF) and cytochrome C. Release of cytochrome C causes activation of caspase-9 and caspase-3, the mediators of apoptosis, which ends as chondrocyte apoptosis.<sup>23,25</sup> Integrin activation also stimulates intracelular signaling pathway, which stimululates chondrocyte to produce proinflammatory citokines, chemokines, proteolytic enzymes, eicosanoid agents and nitrite oxide, that subsequently initiates catabolic and anabolic imbalance in chondrocyte and causes cartilage matrix degradation eventually.<sup>23</sup>

Survivin, is a bifunctional protein that regulates cell division and suppresses apoptosist. It acts as a potent inhibitor of apoptotic cell death through inhibition of caspase activity, and protects cells as a stress response factor against unfavourable environments.<sup>26</sup> Survivin is highly expressed during embryonic development and may be important in tissue homeostasis and differentiation. Among IAP family member, surviving exhibits the most restricted expression in adult tissue but has been identified in several apoptosis-regulated fetal tissue.<sup>27</sup>

So far, there are limited data explain about correlation of survivin and KOA. To our knowledge, this is the first study evaluates about correlation about circulating survivin level in KOA, although we could not provide evidence of significant correlation between survivin level and KOA severity. Even though not significant statistically, there are some interesting finding from our result. First, about tendency of the inverse correlation between KOA severity ( $r = -0.03$ ,  $p > 0.05$ ) with high level of plasma survivin. Lechler *et al.*, (2011) reported that antiapoptotic protein survivin is re-expressed in osteoarthritic human cartilage and primary human chondrocytes, but it was not detectable in macroscopically and microscopically unaffected cartilage of osteoarthritic knee joints, and suppression of survivin resulted in inhibition of cell cycle progression and sensitization toward apoptotic stimuli *in vitro*.<sup>9</sup> Our result opens a new possibility that survivin may 'protect' cartilage from apoptosis process so that its level runs inversely with KOA severity as a manifestation of knee cartilage breakdown, but these hypothesize has to be investigated further.

The other concern about our result is the trend of inverse non significant correlation between knee pain severity and high plasma survivin level ( $r = -0.08$ ;  $p > 0.05$ ) in KOA. It offers a hypothesis that survivin may decrease knee pain through some signal transducer mechanism. One of pain-related mediator associated with OA is prostaglandine, especially prostaglandine E2 (PGE2). It has been implicated in the pain signaling<sup>28</sup>, cartilage erosion<sup>29</sup> and inflammation associated with OA.<sup>30</sup> Several studies reported that PGE2 regulates survivin expression.<sup>31,32</sup> If further study could prove the role of PGE2 in survivin expression in KOA, it may develop a new perspective about using of antiprotaglandines for decreasing knee pain and increasing survivin for preventing further degradation of joint cartilage.

A significant positive correlation was demonstrated by overweight with high plasma survivin level ( $r = 0.36$ ;  $p = 0.03$ ). High BMI is well known as a risk factor for KOA development. One of possibility that explains pathogenesis of OA and overweight is via leptin.<sup>33,34</sup> Leptin is a hormon that firstly synthesized by adipocyte and has strong relationship with the amount of adipose tissue and BMI. Leptin may increase production of proinflammatory factor in cartilage through induction of production of nitrite oxide, PGE2, interleukin-6 and interleukin-8.<sup>35</sup> Several studies found that leptin increases the expression of survivin in breast cancer.<sup>36,37</sup> Those may explain the relationship between overweight, leptin and survivin. In KOA, we assume that

there may be a role of leptin in regulation of survivin, thus it needs to be advancedly studied.

Limitation of this study is we did not investigate the cartilage tissue directly to know about the exact level of survivin in the OA tissue, as a consideration that survivin level in peripheral blood could be influenced by many factor, thus persuades its circulating level. Further studies are needed in order to explain about biomolecular pathways between survivin and KOA.

## CONCLUSION

In primary KOA patients, knee OA severity and knee pain severity showed no significant correlation with high plasma survivin level, but overweight had a significant positive correlation with high plasma survivin level.

## DISCLOSURE

This article has been presented as a free paper presentation in 17th Congress of ASEAN Association of Radiology (AAR), on 8-9 May 2015.

## ACKNOWLEDGMENT

We thank the staff of Radiology Department, Sanglah General Hospital for their support, and also the knee OA patients for their participation.

## REFERENCES

1. Hluchý S, Švík K, Toman R, Miklášová T, Stancíková M, Iklášová T, Stancíková M, Bély M, Ištók R, Fano R. The histological and biochemical changes on experimental osteoarthritis in rabbit knee. *Zootehnie si Biotechnologii* 2008, 41(1):767-72
2. Bullough PG. The role of joint architecture in the etiology of arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004, 12 Suppl A: S2-9
3. Goldring SR, Goldring MB. Clinical aspects, pathology and pathophysiology of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006, 6(4):376-8
4. Greenspan A. 4th ed. *Orthopedic imaging*.

- Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2004, pp: 445-55
5. Guermazi A, Daichi Hayashi D, Crema MD, Roemer FW. Current trends in osteoarthritis imaging – an update from a radiological view point. *European Musculoskeletal Review* 2010, 5(1):30–5
  6. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann. Rheum. Dis* 1957, 16 :494-502
  7. Pulai JI, Del CM Jr, Loeser RF: The alpha5beta1 integrin provides matric survival signals for normal and osteoarthritic human articular chondrocytes in vitro. *Arthritis Rheum* 2002, 46:1528-35
  8. van der Kraan PM, Buma P, van Kuppevelt T, et al: Interaction of chondrocytes, extracellular matrix, growth factors: relevance for articular cartilage tissue engineering. *Osteoarthritis Cartilage* 2002, 10:631-7
  9. Lechler P, Balakrishnan S, Schaumburger J, Grässel S, Baier C, Grifka J, Straub RH, Renkawitz T. The oncofetal gene survivin is re-expressed in osteoarthritis and is required for chondrocyte proliferation in vitro. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011, 12:150
  10. Nuttall ME, Nadeau DP, Fischer PW, et al: Inhibition of caspase-3 like activity prevents apoptosis while retaining functionality of human chondrocytes in vitro. *J Orthop Res* 2000, 18:356-63.
  11. Böhm B, Hess S, Krause K, et al: ADAM15 exerts an antiapoptotic effect on osteoarthritic chondrocytes via up-regulation of the X-linked inhibitor of apoptosis. *Arthritis Rheum* 2010, 62:1372-82.
  12. Altieri DC. Survivin, versatile modulation of cell division and apoptosis in cancer. *Oncogene*. 2003; 22: 8581–9
  13. Baran M, Möllers LN, Andersson S, et al: Survivin is an essential mediator of arthritis interacting with urokinase signalling. *J Cell Mol Med* 2009, 13:3797-3808.
  14. Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST, et al. Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics. *Clin Cancer Res*. 2008; 14:5000–5.
  15. Fukuda S, Pelus LM. Survivin, a cancer target with an emerging role in normal adult tissues. *Mol Cancer Ther*. 2006, 5:1087–98.
  16. Dharmapatni AA, Smith MD, Findlay DM, et al: Elevated expression of caspase-3 inhibitors, survivin and XIAP correlates with low levels of apoptosis in active rheumatoid synovium. *Arthritis Res Ther* 2009, 11: R13.
  17. Bokarewa M, Lindblad S, Bokarew D, Tarkowski A. Balance between survivin, a key member of the apoptosis inhibitor family, and its specific antibodies determines erosivity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005, 7(2): R349-R358.
  18. Ahn JK, Oh JM, Lee J, et al: Increased extracellular survivin in the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients: fibroblast-like synoviocytes as a potential source of extracellular survivin. *Inflammation* 2010, 33:381-8.
  19. Svensson B, Hafström I, Forslind K, et al. Increased expression of protooncogene survivin predicts joint destruction and persistent disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Med* 2010, 42:45-54
  20. Altman, R, et al. *Arthritis Rheum* 1986, 29:1039. [cited 2011 April. 16] from URL: [http://www.hopkins-arthritis.org/physician-corner/education/acr/acr.html#class\\_knee](http://www.hopkins-arthritis.org/physician-corner/education/acr/acr.html#class_knee)
  21. Hunter DJ, Le Graverand MH, Eckstein F. Radiologic markers of osteoarthritis progression. *Curr Opin Rheumatol* 2009, 21:110–17
  22. Martel-Pelletier J, Pelletier J. Is osteoarthritis a disease involving only cartilage or other articular tissues?. *Eklek Hastalik Cerrahisi* 2010, 21(1):2-14
  23. Punzi L, Oliviero F, Ramonda R. New horizon in osteoarthritis. *Swiss Med Wkly* 2010, 140:w13098
  24. Millward-Sadler SJ, Salter DM. Integrin-dependent signal cascades in chondrocyte mechanotransduction. *Ann Biomed Eng*. 2004, 32:435–46
  25. Salter DM, Lee H. 2010. Mechanical signalling in osteoarticular tissue. *J Med Sci*, 30(4):141-7
  26. Tamm I, Wang Y, Sausville E, Scudiero DA, Vigna N, Oltersdorf T, Reed JC. IAP-family protein surviving inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, Caspases, and anticancer drugs. *Cancer Res* 1998, 53: 5315
  27. Adida C, Crotty PL, McGrath J, Berrebi D, Diebold J, Altieri DC. Developmentally regulated expression of the novel cancer anti-apoptosis gene surviving in human and mouse differentiation. *Am J Pathol* 1998, 152: 43-9
  28. Brenn, D., Richter, F., and Schaible, H. G. Sensitization of unmyelinated sensory fibers of the joint nerve to mechanical stimuli by interleukin-6 in the rat: an inflammatory mechanism of joint pain. *Arthritis Rheum* 2007, 56: 351–9
  29. Wang P, Zhu F, Konstantopoulos K. Prostaglandin E2 induces interleukin-6 expression in human chondrocytes via cAMP/protein kinase A- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent NF-kappaB activation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2010, 298: C1445–56
  30. Amin AR, Attur M, Patel RN, Thakker GD, Marshall PJ, Rediske J, Stuchin SA, Patel IR, Abramson SB. Superinduction of cyclooxygenase-2 activity in

- human osteoarthritis-affected cartilage. Influence of nitric oxide. *J.Clin. Invest.* 1997, 99:1231–7
31. Chun KS, Langenbach R. The Prostaglandine E2 receptor, EP2, regulates surviving expression via an EGFR/STAT3 pathway in UVB-exposed mouse-skin. *Molecular Carcinogenesis* 2011, 50 (Issue 6) : 439-48
  32. Bai XM, Jiang H, Ding JX, Peng T, Ma J, Wang YH, Zhang L. Zhang H, Leng J. Prostaglandin E2 upregulates survivin expression via the EP1 receptor in hepatocellular carcinoma cells. *Life Sciences* 2010, 86 (Issues 5–6) : 214–23
  33. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, Pottier P. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003, 48:3118-29
  34. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11(3)
  35. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Paivarinta U, Moilanen T, Moilanen E. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage—mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production mediators of inflammation. *Mediators Inflamm.* 2009, v.2009: 345838. [cited 2011 March 21]. Available from: URL : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2726438/>
  36. Knight BB, M Oprea-Ilie GM, Nagalingam A, Yang L, Cohen C, Neeraj K Saxena NK, Sharma D. Survivin upregulation, dependent on leptin–EGFR–Notch1 axis, is essential for leptin-induced migration of breast carcinoma cells. *Endocr Relat Cancer* 2011, 18: 413-28
  37. Zhao TS, Jiang HP, Wang XC, Ren H, Hao JH. Apoptosis resistance induced by leptin and its mechanism in breast cancer cells. *Chinese Journal of Oncology* 2009, 31(9):651-4

# SCLEROSING HEMANGIOMA OF THE LUNG AND CONCURRENT SARCOIDOSIS OF THE HILAR LYMPH NODES: REPORT OF A CASE

Shoichi Takekawa<sup>1</sup>, Takehiko Abe<sup>1</sup>, Yoshikei Miura<sup>1</sup>, Hidenori Shinjo<sup>1</sup>, Kenji Kawakura<sup>1</sup>,  
Takashi Hashizume<sup>1</sup>, Toshiyuki Saginoya<sup>1</sup>, Shigeki Imai<sup>1</sup>, Hirotsugu Munechika<sup>1</sup>, Yutaka Shio<sup>2</sup>,  
Hirokazu Fujii<sup>2</sup>, Hideo Sakuma<sup>3</sup>, Jinnichi Koizumi<sup>4</sup>, Hiroharu Kubota<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departments of Radiology, Southern Tohoku General Hospital, Koriyama, Fukushima, Japan

<sup>2</sup>Departments of Thoracic Surgery, Southern Tohoku General Hospital, Koriyama, Fukushima, Japan

<sup>3</sup>Departments of Pathology, Southern Tohoku General Hospital, Koriyama, Fukushima, Japan

<sup>4</sup>Preventive Medicine Research Center, Research Institute for Neuroscience, Koriyama, Fukushima, Japan

## ABSTRACT

**Objective:** To present chest radiographs, CT and pathological findings of pulmonary sclerosing hemangioma with concurrent sarcoidosis. To review the literatures regarding lung cancer and associated sarcoidosis and/or sclerosing hemangioma.

**Materials and Methods:** A 50 year-old female patient was screened for health at human dock at Preventive Medicine Research Center of our institution, and a rounded nodule, measuring about 15 mm in diameter, was found in the left lower lung field medially. Non-enhanced CT showed a round nodule at the left cardiac border. The patient was sent to a clinic of our institution.

**Results:** The patient was further studied by contrast enhanced CT (CECT), which showed marked increase of CT value to 91.8 HU from 50.1 HU on non-enhanced CT. It was difficult to differentiate a benign lesion from malignant lesion. CECT also showed enlarged hilar and mediastinal lymph nodes. Cytology at the time of bronchoscopy revealed Class 3 at the left B5b bronchus. Partial resection of the lingual was carried out by video-assisted thoracoscopic surgery. Biopsy of the left hilar nodes (#10, #11) at the same time revealed sarcoidosis.

**Conclusion:** A rare case of pulmonary sclerosing hemangioma and concurrent sarcoidosis was reported with imaging results and pathological proof.

## *Sclerosing Hemangioma Paru dan Sarkoidosis Konkuren pada Limfonodi Hilus: Laporan Kasus*

## ABSTRAK

**Tujuan:** Melaporkan hasil pemeriksaan foto toraks, CT dan patologi pada kasus *pulmonary sclerosing hemangioma* yang disertai dengan sarkoidosis. Melaporkan juga penelusuran literatur berkaitan dengan kanker pulmo yang disertai dengan sarkoidosis dan/atau *sclerosing hemangioma*.

**Bahan dan Cara:** Seorang pasien perempuan usia 50 tahun dilakukan pemeriksaan skrining kesehatannya di Preventive Medicine Research Center di rumah sakit kami, dan didapatkan satu nodul bentuk bulat, ukuran diameter sekitar 15 mm, terletak di medial lapangan pulmo kiri bawah. Pada CT *scan* tanpa kontras menunjukkan satu nodul bentuk bulat pada batas kiri jantung. Kemudian pasien dikirim ke klinik di rumah sakit kami.

**Hasil:** Pasien diperiksa CT scan dengan kontras, memperlihatkan peningkatan CT value menjadi 91,8 HU dari 50,1 HU sebelumnya. Di sini terdapat kesulitan untuk membedakan lesi jinak dengan ganas. Pada CT kontras juga menunjukkan pembesaran limfonodi hilus dan mediastinum. Hasil sitologi saat bronkoskopi dinyatakan sebagai kelas 3, terletak pada B5b bronkus kiri. Dilakukan reseksi parsial pada lingula dengan cara *video-assisted thoracoscopic surgery*. Hasil biopsi limfonodi hilus kiri (#10,#11) pada saat yang sama memperlihatkan sarkoidosis.

**Kesimpulan:** Dilaporkan satu kasus yang jarang, yaitu *pulmonary sclerosing hemangioma* dan disertai dengan sarkoidosis berdasarkan hasil pemeriksaan imejing dan pembuktian dengan pemeriksaan patologi.

**Kata Kunci:** pulmonary sclerosing hemangioma, pneumocytoma, sarcoidosis, lung cancer

**INTRODUCTION**

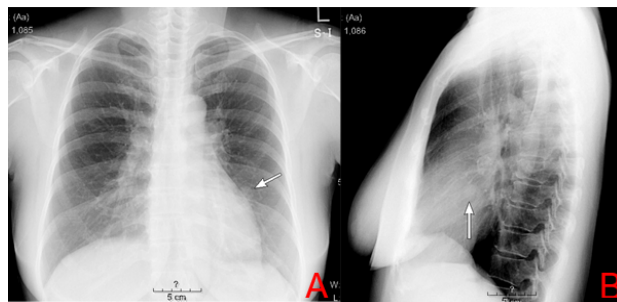
It seems to be rather rare to see sclerosing hemangioma of the lung and concurrent existence of sarcoidosis in the hilar lymph nodes. It is the purpose of this communication to report such a case with radiological and pathological findings. It seems to be rather rare to see sclerosing hemangioma of the lung and concurrent existence of sarcoidosis in the hilar lymph nodes. It is the purpose of this communication to report such a case with radiological and pathological findings.

**Case History**

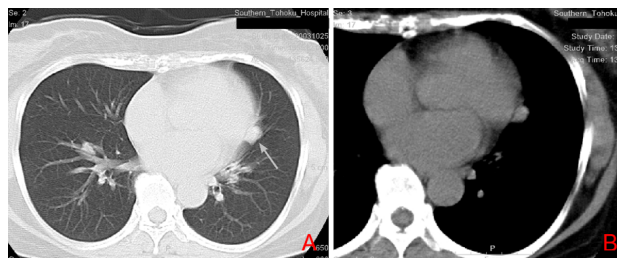
A 55-year-old woman received health screening in the human dock at Preventive Medicine Research Center in our institution. Abnormal chest x-ray findings with a round mass in the left lower lung field on the plain chest radiograph were reported (Figure 1).

Non-enhanced CT scan of the chest at the same time showed a round mass in the lingula of the left lung (Figure 2).

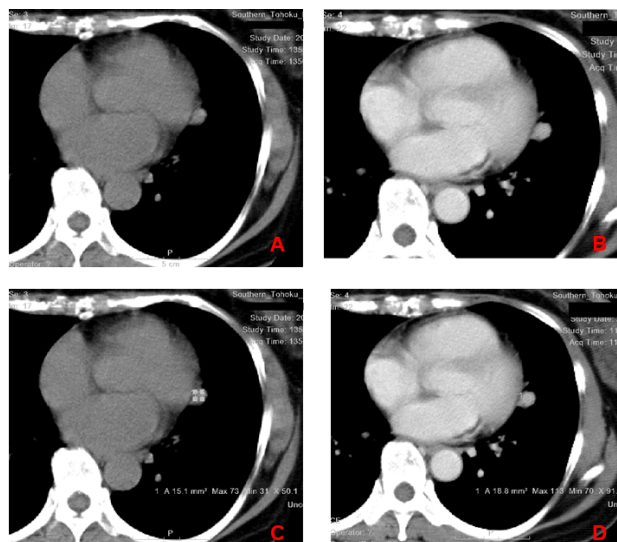
Enhanced CT of the chest on the later day at the clinic showed enhancement of the mass to 91.8 HU from 50.1 HU on the plain CT (Figure 3).



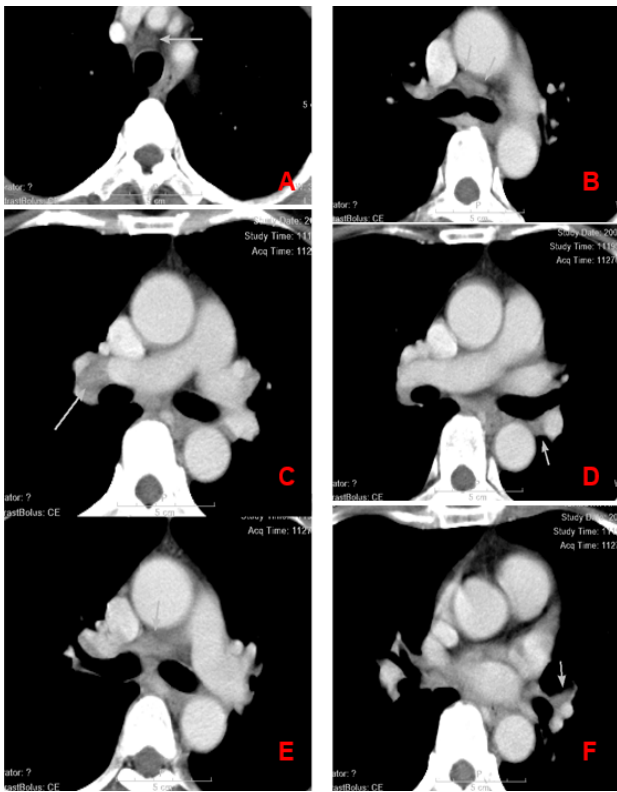
**Figure 1.** Pulmonary nodule detected at the time of health screening in Human Dock. A 15 mm nodule adjacent to the left cardiac border was found in the lingula of the left lung. **A:** PA view, **B:** Left lateral view



**Figure 2.** Non-enhanced CT of pulmonary nodule. **A:** Lung window: A nodule is situated at the left cardiac border. The margin of the nodule is coarsely lobulated. **B:** Mediastinal window.



**Figure 3.** Measurement of CT value of the pulmonary nodule. **A:** Non-CE CT; Mediastinal window. **B:** CE CT; Mediastinal window. **C:** Non-CE CT; Mediastinal window. CT value=50.1 HU. **D:** CE CT; Mediastinal window. CT value=91.8 HU. The CT value increased by 41.7 HU after contrast enhancement. Pathological study revealed pulmonary sclerosing hemangioma. Note: CE=contrast enhanced.



**Figure 4.** Mediastinal lymph nodes. CE-CT: Mediastinal window. (A - F). There are multiple swollen lymph nodes (arrows) in the mediastinum and both hili. Two lymph nodes (#10,#11) were resected. Pathology of the lymph nodes revealed sarcoidosis

### Past History

Nothing was contributory. At the same time diabetes mellitus was suspected.

### Laboratory Findings

*Laboratory findings:* The blood count was within normal limits. Elevated blood sugar level was noted.

### Clinical Course and Treatment

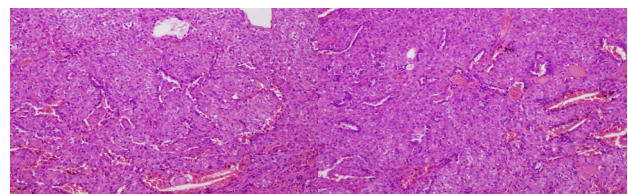
The patient was placed on dietetic treatment for her diabetes mellitus at first. The condition became better, revealing improvement of the serum glucose (95 mg/dl) and HbA1C (6.2).

She was studied by bronchoscopy, which revealed a lesion in the left bronchus, B5b, and cytology revealed

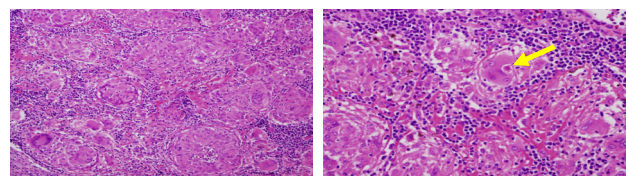
class 3. The patient developed sputa and fever after bronchoscopy. She was seen in the emergency room and elevated WBC (10,400), CRP (6.9), and a small infiltrate in the left lower lung field on the chest radiograph were found. She was placed on chemotherapy with CFPM, and the disease (pneumonia) was cured. WBC returned to the normal range, and CRP dropped to 2.19. Then thoracoscopic segmental resection of the lingula with a round mass was carried out. Hilar lymph node was also resected for pathological examination.

### Pathology

Rapid pathological examination of the frozen section of the lung tumor revealed sclerosing hemangioma (Figure 5). Histologic preparation of the hilar lymph nodes (#10, #11) revealed sarcoidosis (Figure 6).



**Figure 5.** Photomicrograph of the pulmonary nodule (Hematoxylin-eosin stain). Sheet-like growth of cells with rounded to elliptic shapes and light eosinophilic cytoplasm were noted. Vascular luminal structures are observed. The inner layer (intima) of the luminal structure showed Type II pneumocytes. Hemorrhage, hemosiderosis and fibrosis were seen in the tumor tissue. Numerous foreign body giant cells appeared around the tumor. The findings are consistent with pulmonary sclerosing hemangioma.



**Figure 6.** Photomicrograph of lymph nodes. Granulomas with Langerhans giant cells are noted in the lymph nodes. Asteroid body (arrow) is noted in the giant cells. The findings are consistent with sarcoidosis. H & E.

### DISCUSSION

Pathology of the pulmonary sclerosing hemangioma has been controversial. According to

Kennedy<sup>1</sup>, sclerosing hemangioma of the lung is a term initially used by Liebow and Hubbell<sup>2</sup> to a group of uncommon benign pulmonary lesions. The characteristic features of the lesions are papillary nature, a sclerosing stroma containing lipid, and in some cases, evidence of hemorrhage. Kennedy noted branching epithelial-lined clefts and papillary processes. He also noted that epithelial cells had the features of granular pneumocytes.

Nagata *et al.*<sup>3</sup> studied sclerosing hemangioma using immunohistochemistry with antibody against surfactant apoprotein, and concluded that the proliferating cells in the stroma might be epithelial in origin and would differentiate to type II pneumocytes. Satoh *et al.*<sup>4</sup> support Kennedy's findings in stating that pulmonary sclerosing hemangioma is an epithelial tumor with differentiation towards type II pneumocytes by immunohistochemical and immunoelectron microscopic studies. They stated that this tumor has to be considered a low-grade malignant tumor.

Noguchi *et al.*<sup>5</sup> reported a case of multiple sclerosing hemangioma of the lung. They stated that it was not certain whether the lesions were multicentric in origin or intralobar metastases from one primary lesion. Chan and Chan<sup>6</sup> reported one out of 16 cases of pulmonary sclerosing hemangioma, which metastasized to regional lymph nodes. They also studied the cases with Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1), and suggested the tumor was an epithelial neoplasm derived from primitive respiratory epithelium or incompletely differentiated type II pneumocyte or Clara cell. They also found metastases in the lymph nodes in their cases, and commented that identification of metastasis in rare cases of sclerosing hemangioma did not necessarily put this group of tumors in the potentially malignant category, because other benign tumors had also been reported to metastasize, for example, metastasizing pleomorphic adenoma, giant cell tumor of bone and chondroblastoma. Most cases of pulmonary sclerosing hemangioma were found incidentally by chest roentgenography.

Yi *et al.*<sup>7</sup> studied one hundred and thirty-one solitary pulmonary nodules with unenhanced CT and dynamic CT. Among the lesions they found 5 cases of sclerosing hemangioma. They states that sclerosing hemangiomas and active granulomas are highly enhancing benign nodules, although dynamic study of pulmonary nodules is highly sensitive (99%) in differential diagnosis between malignant and benign nodules, when they set the cut-off value at 30 HU. We

also found marked enhancement of the nodule by contrast-enhanced CT, and CT value increase by 41.7 HU.

Tanaka *et al.*<sup>8</sup> reported a case of pneumocytoma (so-called sclerosing hemangioma) with lymph node metastasis. The lesion was a well-defined round lesion in the right lung, which increased in size slightly during a 2-year follow-up period. The bronchial arteriography of the nodule showed irregular hypervascularity in the tumor.

The tumor and hilar lymph nodes were resected. The nodule and lymph nodes were examined by light microscopy, electron microscopy and immunohistochemistry. The tumor showed various histological features characteristic of sclerosing hemangioma. There were a few small metastatic foci in the hilar lymph nodes. They support the neoplastic theory, indicating that sclerosing hemangioma is a true neoplasm derived from alveolar epithelial cells showing differentiation toward type II pneumocytes and having the capability to metastasize, although metastasis is extremely rare.

Im *et al.*<sup>9</sup> reported CT findings of pulmonary sclerosing hemangioma in eight patients and also CT-pathology correlation. Seven out of eight patients were female, and one was male. The lesion was found as an incidental lung mass on chest radiographs. The tumor enhanced up to 96 to 157 HU in density. The markedly enhanced area corresponded with angiomatous area, and isodensity area to solid and sclerotic areas. Three patients had calcification. They concluded that a well defined juxtapleural mass with marked contrast enhancement coupled in select cases with foci of sharply marginated areas of low attenuation and calcification are characteristic CT findings of sclerosing hemangioma and should suggest this diagnosis especially in women with these findings. Nakanishi *et al.*<sup>10</sup> also reported strong enhancement on CECT and CE-MRI. In case of CT, the CT value increased to 139 HU from 57 HU. In case of dynamic MRI, the marked increase in intensity took place at 2 minutes after the injection of Gd-DTPA.

There are several reports on primary lung cancer associated with sarcoidosis or vice versa. Yamaguchi<sup>11</sup> reported the incidence of associated cancer of the lung in cases of sarcoidosis. She found 3 cancer of the lung (0.2%) among 1,487 cases of sarcoidosis, which were registered in Japan. She introduced the results of follow-up study of sarcoidosis and development of cancer from the registered cases of sarcoidosis in Denmark, reported by Brincker and Wilbek<sup>12</sup>. They found 48 cases

(1.9%) of malignant lesions out of followed 2544 cases of sarcoidosis.

Kawakami *et al.*<sup>13</sup> reported a case of primary lung cancer associated with sarcoidosis. Cancer was situated in the left upper lobe and sarcoidosis is located in the left lower lobe, which was difficult to differentiate from metastasis of cancer. They postulated that sarcoidosis had close relationship with development of cancer in this case, although they suggested further studies.

Hirasawa *et al.*<sup>14</sup> followed 688 patients with sarcoidosis in 14 years, and found 43 malignant tumors (6.25%). They found various cancers in the past history in 29 cases and new cancer was noted in 24 patients. The origins of new cancers are uterus, breast, lung, skin, stomach, kidney, colon, thyroid, lymphoma, caecum, ovary, esophagus, and brain. Ogata *et al.*<sup>15</sup> noted that six (0.8%) of 753 cases with lung cancer had concurrent sarcoidosis.

Co-existence of pulmonary sclerosing hemangioma and sarcoidosis seems to be very rare. We found only one literature on such lesions. Maruyama *et al.*<sup>16</sup> reported a case of pulmonary sarcoidosis with lung cancer and sclerosing hemangioma. The female patient had been followed up for abnormal shadow in the hilar region of the right lung. She was admitted for the treatment of glaucoma caused by ocular sarcoidosis. Chest CT revealed a mass in the right S5 and a nodule in the left S3, and multiple mediastinal lymph node swelling. Operation was performed. The lesion in the left upper lobe was adenocarcinoma, but the right mass was sclerosing hemangioma. Frozen sections of some of diffusely scattered 2 to 3 mm nodules on the pleura revealed sarcoidosis. This case showed triple lesions.

Our case is of double lesions of pulmonary sclerosing hemangioma and incidentally found sarcoidosis. In case of a hilar lesion associated with a pulmonary lesion one must consider and differentiate sarcoid reaction. There is practically no appearance of Langerhans giant cells in sarcoid reaction. We confirmed Langerhans giant cells in the lymph nodes in our case, and concluded that the lymph nodes were consistent with sarcoidosis.

## CONCLUSION

A case of pulmonary sclerosing hemangioma and concurrent sarcoidosis was reported. Plain chest

radiographs, non-enhanced and enhanced CT and microscopic findings in this case were presented. This combination of such lesions seems to be very rare. The literatures regarding imaging and pathology of pulmonary sclerosing hemangioma and concurrent occurrence of lung cancer and sarcoidosis were reviewed.

The term of pneumocytoma was referred from the pathological standpoint. The term pneumocytoma, will be used with sclerosing hemangioma interchangeably or mainly in future.

## REFERENCES

1. Kennedy A. 'Sclerosing haemangioma' of the lung: an alternative view of its development. *J Clin Pathol* 1973; 26: 792-9.
2. Liebow AA, Hubbell DS. Sclerosing hemangioma (histiocytoma, xanthoma) of the lung. *Cancer* 1956; 9: 53-75. Quoted by Kennedy.
3. Nagata N, Dairaku M, Ishida T, et al. Sclerosing hemangioma of the lung. Immunohistochemical characterization of its origin as related to surfactant apoprotein. *Cancer* 1985; 55: 116-23.
4. Satoh Y, Tsuchiya E, Weng SY, et al. Pulmonary sclerosing hemangioma of the lung. A Type II pneumocytoma by immunohistochemical and immunoelectron microscopic studies. *Cancer* 1988; 64: 1310-7.
5. Noguchi M, Kodama T, Morinaga S, et al. Multiple sclerosing hemangiomas of the lung. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 429-35.
6. Chan ACL, Chan JKC. Pulmonary sclerosing hemangioma consistently expresses thyroid transcription factor-1 (TTF-1), A new clue to its histogenesis. *Am J Surg Pathol*; 2000; 24:1531-6.
7. Yi CA, Lee KS, Kim EA, et al. Solitary Pulmonary nodules: Dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Radiology* 2004; 233: 191-9.
8. Tanaka I, Inoue M, Matsui Y, et al. A case of pneumocytoma (so-called sclerosing hemangioma) with lymph node metastasis. *Jpn J Clin Oncol* 1986; 16: 77-86.
9. Im JG, Kim WH, Han MC, et al. Sclerosing hemangiomas of the lung and interlobar fissures: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 34-8.
10. Nakanishi K, Kohzaki S, Fujimoto S, et al. Pulmonary sclerosing hemangioma: Report of a case with emphasis on dynamic MR imaging findings. *Radiation*

Medicine 1997;15: 117-9.

11. Yamaguchi M. Sarcoidosis and pulmonary cancer. Gannnorinshou (Clinic of Cancer) 1992; 38: 255-9.
12. Brincker H, & Wilbek E. The incidence of malignant tumors in patients with respiratory sarcoidosis. Br J Cancer 1974; 29: 247-51
13. Kawakami K, Minou K, Hara H, et al. A case of primary lung cancer associated with sarcoidosis. Haigan (Lung Cancer) 1999; 39: 1007-12.
14. Hirasawa Y, Yamaguchi T, Maemura K, et al. Sarcoidosis accompanied by malignant tumor. J Jpn Soc Sarcoidosis, 2012; 32: 107-11.
15. Ogata-Suetsugu S, Maeyama T, Hamada N, et al. Clinical features of six cases of primary lung cancer with sarcoidosis. J Jpn Resp Soc 2012; 1: 95-101.
16. Maruyama K, Minamiya Y, Kawai H, et al. A case of pulmonary sarcoidosis with lung cancer and sclerosing hemangioma. Jpn J Resp Surg 1999; 13: 705-8

(A part of the contents of this article was presented at the 120th Meeting of the Northern Chapter of the Japan Radiological Society on June 19, 2009.)

# PERAN *COMPUTED TOMOGRAPHY* (CT) TORAKS DALAM DIAGNOSIS ABSSES YANG MENYERUPAI MASSA MEDIASTINUM

Krishna P. Wicaksono,<sup>1</sup> Aziza G. Icksan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

<sup>2</sup>SMF Radiologi RSUP Persahabatan - Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

## The Role of Chest Computed Tomography (CT) in the Diagnosis of Abscess Mimicking Mediastinal Mass

### ABSTRACT

Mediastinal abscess is rare, yet it could be a life threatening infection. A precise diagnosis followed by adequate treatments need to be quickly established. Clinical information is usually not diagnostic. Therefore, radiological examinations have important role.

We report a fifty-one years old female with clinical history of sore throat, cough and neck-facial edema since five days before admission. Laboratory examinations revealed leukocytosis and ESR elevation. Chest x-ray depicted a homogenous consolidation in the right paratracheal region which deviated trachea to the left. On enhanced chest CT examination, we found a cystic mass in the right paratracheal region, extending to the right supero-anterior mediastinum, with peripheral enhancement, air-fluid level and minimal right pleural effusion, suggestive for mediastinal abscess. Bronchoscopy found no abnormality.

Several days later, mediastinal abscess was confirmed surgically and drained through thoracotomy. Although culture of pus failed to grow any bacteria, histopathological examination confirmed a non-specific chronic inflammation with no sign of malignancy. The main purpose of this report is to emphasize the importance of enhanced chest CT in evaluating patient with tumor mimicking mediastinal abscess.

**Keywords:** mediastinal abscess, mass, radiological examination, contrast-enhanced chest CT

### ABSTRAK

Abses mediastinum jarang terjadi namun dapat menjadi infeksi yang mengancam nyawa. Diagnosis akurat diikuti dengan terapi adekuat perlu segera ditegakkan. Informasi klinis seringkali non-diagnostik sehingga pemeriksaan radiologis memiliki peran penting.

Laporan kasus ini membahas seorang wanita berusia 51 tahun dengan gejala berupa nyeri tenggorokan, batuk dan edema wajah-leher sejak lima hari sebelum masuk rumah sakit. Dari hasil laboratorium didapatkan leukositosis dan peningkatan laju endap darah. Radiografi toraks memperlihatkan konsolidasi homogen di paratrakea kanan yang mendorong trakea ke kiri. Pada CT-scan toraks dengan kontras, tampak massa kistik di paratrakea kanan yang meluas ke mediastinum supero-anterior kanan dengan penyangatan perifer, gambaran *air-fluid level* dan efusi pleura kanan minimal, sugestif suatu abses mediastinum. Bronkoskopi tidak menemukan kelainan.

Kemudian dilakukan prosedur torakotomi dan drainase untuk mengkonfirmasi diagnosis abses mediastinum. Meskipun kultur pus memberikan hasil negatif, dari pemeriksaan histopatologi ditemukan inflamasi kronik tanpa tanda keganasan. Tujuan utama laporan kasus ini adalah untuk menekankan pentingnya CT-scan toraks dengan kontras dalam evaluasi pasien dengan abses yang

menyerupai sebuah massa mediastinum.

**Kata kunci:** abses mediastinum, massa, pemeriksaan radiologis, CT-scan toraks dengan kontras

## PENDAHULUAN

Infeksi mediastinum pada sebagian besar kasus bersifat akut. Sebagian besar mediastinitis akut disebabkan oleh perforasi esofagus atau infeksi pasca sternotomi. Tipe lain yang lebih jarang namun memiliki mortalitas tinggi adalah *descending mediastinitis* yang merupakan penyebaran ke bawah dari infeksi di kepala atau leher. Fokus awal infeksi yang sering ditemukan adalah infeksi faring dan odontogenik. Mediastinitis dapat berkembang dan membentuk abses.<sup>1,2</sup>

Abses merupakan akumulasi pus yang terlokalisasi, terbentuk dari nekrosis jaringan yang dikelilingi oleh jaringan granulasi sebagai dindingnya. Prevalensi abses mediastinum lebih tinggi pada pria dengan usia 30-50 tahun. Sebagian besar abses mediastinum disebabkan oleh perforasi esofagus, penyebaran infeksi dari kepala/leher relatif jarang. Abses mediastinum non traumatik memiliki insidensi kurang dari 0.0006% per tahun.<sup>3,4</sup>

Mortalitas abses mediastinum dapat mencapai 50% dan dianggap sebagai emergensi bedah. Selain pemeriksaan klinis yang seksama, pemeriksaan radiologis yang sesuai harus dilakukan sesegera mungkin. Saat ini belum terdapat adanya kriteria diagnosis untuk abses mediastinum. Meskipun demikian, terdapat kriteria diagnosis yang dikemukakan oleh Estetera *et al.* untuk *descending mediastinitis*, suatu proses yang dapat berlanjut menjadi sebuah abses mediastinum. Kriteria tersebut meliputi: 1) bukti infeksi orofaring. 2) gambaran radiologis khas mediastinitis. 3) pembuktian intraoperatif atau postmortem. 4) hubungan antara infeksi orofaring dan mediastinitis. Berdasarkan kriteria tersebut, tampak bahwa pemeriksaan radiologis menjadi satu komponen diagnostik yang penting.<sup>5,6</sup>

## LAPORAN KASUS

Seorang wanita berusia 51 tahun datang ke RSUP Persahabatan pada tanggal 16 September 2013 dengan keluhan utama nyeri tenggorokan disertai dengan bengkak pada muka sejak lima hari sebelum masuk

rumah sakit. Pasien juga mengeluh batuk, pilek, nyeri saat menelan dan sesak napas. Secara perlahan pasien merasa leher juga ikut membengkak dan terasa nyeri. Satu hari sebelum masuk rumah sakit pasien merasakan dada bagian kanan atas mulai terasa nyeri. Demam dan penurunan berat badan disangkal pasien.

Sejak dua minggu sebelum masuk rumah sakit pasien mengaku ada gigi kanan atas yang goyang dan terkadang nyeri namun belum diperiksa ke dokter. Pasien mengaku tidak memiliki riwayat asma dan diabetes melitus. Riwayat operasi sebelumnya, riwayat tertelan benda asing, riwayat trauma dan riwayat pengobatan TB juga disangkal.

Pada tahun 2012, pasien mengaku mengalami gejala yang serupa. Pasien berobat ke RSUP Persahabatan, dikatakan menderita tumor mediastinum dan dilakukan penyinaran sebanyak 15 kali. Saat itu tidak dilakukan operasi ataupun kemoterapi.

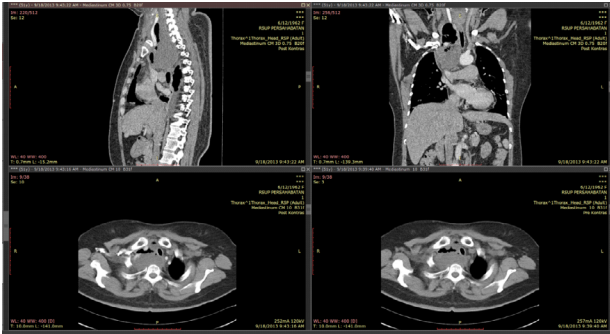
Pada pemeriksaan fisik didapatkan tanda vital dalam batas normal. Pada status generalis didapatkan faring yang hiperemis disertai edema muka dan leher. Pasien juga merasa nyeri pada saat dilakukan penekanan di daerah leher. Tidak ditemukan pembesaran kelenjar getah bening leher. Tampak peningkatan tekanan vena jugularis ringan tanpa adanya pulsasi. Tidak terdapat tanda radang atau abses pada kedua tonsil. Status generalis lainnya dalam batas normal. Pemeriksaan fisik yang dilakukan oleh Departemen Gigi dan Mulut menemukan gigi 7 goyang derajat 2 dan gangren pulpa pada gigi 8.

Kemudian dilakukan serangkaian pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan laboratorium inisial pada tanggal 16 September 2013 mendapatkan leukositosis (12.870) dan peningkatan laju endap darah (100). Pemeriksaan tumor marker yang meliputi AFP, CEA dan LDH memberikan hasil negatif. Leukositosis masih terlihat pada pemeriksaan laboratorium ulang pada tanggal 24 dan 25 September 2013.

Pada pemeriksaan radiografi toraks proyeksi AP pada tanggal 16 September 2013 didapatkan konsolidasi homogen di paratrakeal kanan yang sedikit mendorong trakea ke kiri. Konsolidasi tersebut membentuk sudut tumpul dengan mediastinum sisi kanan. Tidak terlihat adanya infiltrat di sekitar lesi tersebut.

Pada tanggal 18 September 2013 dilakukan CT-scan toraks menggunakan kontras dengan hasil tampak lesi kistik di paratrakeal kanan dengan gambaran *air fluid*

level berukuran 7.98 x 6 x 9.23 cm yang meluas sampai ke mediastinum superior dan anterior kanan, dengan penyngatan heterogen pada tepi lesi, dan menekan vena cava superior, sugestif suatu abses mediastinum. Selain itu juga ditemukan konsolidasi paru kanan bawah dengan gambaran *air bronchogram* dan efusi pleura kanan minimal, yang sesuai dengan pneumonia.



**Gambar 1.** CT-scan toraks tanggal 18 September 2013. Tampak massa kistik di paratrakea kanan yang meluas sampai mediastinum superior dengan gambaran *air-fluid level*. Massa tampak mendorong trakea dan menyempitkan vena kava superior

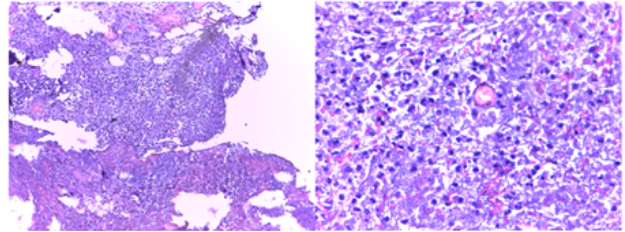
Kemudian dilakukan CT-scan servikal menggunakan kontras pada tanggal 20 September 2013 dengan hasil tampak massa heterogen di paratrakea kanan, pada level vertebra C3, yang meluas sampai mediastinum superior-anterior kanan dengan gambaran udara dan *air-fluid level*, berukuran 2.8 x 4.4 x 5.3 cm, yang menyngat heterogen pasca pemberian kontras dan menyempitkan trakea setinggi vertebra C5-C6, sugestif suatu abses.



**Gambar 2.** CT-scan servikal tanggal 20 September 2013 memperlihatkan ekstensi massa kistik sampai level vertebra C3. Massa tampak menyempitkan trakea level C5-6.

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan radiologis, ditegakkan diagnosis kerja abses mediastinum dan pasien direncanakan menjalani torakotomi eksplorasi posterolateral kanan, biopsi dan drainase. Intraoperasi ditemukan efusi pleura kanan

serosa dengan fibrin dan perlekatan lobus superior paru kanan ke pleura parietal di sisi apeks-posterior dan ke pleura mediastinal di sisi anterior. Pada saat dicoba dibebaskan keluar pus sebanyak ± 300cc.



**Gambar 3.** PA biopsi dinding abses memperlihatkan gambaran radang kronik tidak spesifik tanpa tanda keganasan.

Dilakukan biopsi dinding abses dan hasil pemeriksaan potong beku menunjukkan jaringan ikat padat berserbukan sel-sel radang kronik dan akut disertai debris nekrotik dengan kesan radang kronik tidak spesifik disertai abses. Dilakukan pencucian dan pemasangan drain. Paska operasi dilakukan bronkoskopi dengan hasil bronkus dan cabang-cabangnya normal.

Kombinasi antibiotik ceftriaxon dan metronidazol yang diberikan sejak tanggal 18 September 2013, paska operasi diganti dengan kombinasi meropenem dan metronidazol. Pemeriksaan kultur dan BTA atas sediaan pus yang diambil saat operasi memberikan hasil negatif. Pemeriksaan histopatologi dari sisa sediaan potong beku juga memberikan hasil yang sama dengan pemeriksaan potong beku sebelumnya, yakni radang kronik tidak spesifik tanpa adanya tanda khas/ganas.

*Follow-up* paska operasi menunjukkan pasien terus mengalami perbaikan. Keluhan nyeri dan produksi *drain* terus berkurang dan luka operasi tenang. Pada tanggal 30 September 2013 dilakukan perubahan antibiotik ke amoxiclav oral dan pada tanggal 1 Oktober 2013 pasien diperbolehkan pulang.

**DISKUSI**

Telah dilaporkan kasus seorang wanita berusia 51 tahun dengan keluhan nyeri tenggorokan dan bengkak yang terlokalisasi pada wajah dan leher. Nyeri tenggorokan yang dialami pasien juga disertai dengan tanda-tanda infeksi lainnya seperti batuk, pilek, dan nyeri menelan. Hal ini mengarahkan pada infeksi pada saluran napas atas.

Pasien juga memiliki keluhan pada gigi, berupa gigi yang goyang dan nyeri. Menurut kepustakaan, infeksi sistem pernapasan atas, terutama di regio tonsilofaring, dan infeksi odontogenik dapat merupakan fokus awal infeksi mediastinum. Edema yang terlokalisasi pada wajah dan leher mengarahkan kecurigaan pada adanya bendungan vena atau limfatik. Infeksi lokal pada regio leher juga dapat berkontribusi terhadap edema tersebut.<sup>5</sup>

Beberapa hari berikutnya pasien juga merasakan nyeri dada sisi kanan atas. Dari anamnesis, didapatkan bahwa masalah pasien meliputi infeksi saluran napas atas, infeksi odontogenik, edema servikofasial dan proses patologi di dada kanan atas.<sup>5-7</sup>

Pada pemeriksaan fisik didapatkan beberapa tambahan informasi klinis. Faring yang hiperemis menunjang pada adanya inflamasi di regio tersebut. Peningkatan tekanan vena jugularis ringan tanpa pulsasi dan tidak ditemukannya limfadenopati leher lebih mengarahkan pada bendungan vena sebagai penyebab edema. Namun inflamasi di daerah leher juga dipikirkan berkontribusi terhadap edema tersebut mengingat juga ditemukan nyeri tekan pada leher.<sup>6,8-11</sup>

Pemeriksaan gigi menemukan gangren pulpa pada gigi 8 dan goyang pada gigi 7. Hasil pemeriksaan fisik tersebut mengkonfirmasi adanya fokus infeksi faring dan odontogenik, serta mengarahkan pada bendungan vena dan inflamasi leher sebagai penyebab edema.<sup>6,12,13</sup>

Dari anamnesis dan pemeriksaan fisik dapat dipikirkan beberapa kemungkinan. Salah satunya adalah adanya infeksi *descending*, dari faring/odontogenik ke leher dan akhirnya ke mediastinum, membentuk suatu abses yang akhirnya menekan vena cava superior, mengakibatkan edema servikofasial. Masih dimungkinkan juga bahwa antara infeksi dan penyebab edema servikofasial adalah entitas klinis yang berbeda, seperti massa mediastinum.<sup>8,14-17</sup>

Dari pemeriksaan laboratorium didapatkan leukositosis dan peningkatan LED, pertanda laboratorium yang mendukung ke arah infeksi. Nilai leukosit yang meningkat tidak terlalu tinggi dapat mengarahkan pada suatu infeksi yang subakut atau kronik. Predominasi netrofil mengarahkan pada infeksi bakteri. Pemeriksaan tumor marker berupa AFP, CEA dan LDH menunjukkan hasil negatif. AFP merupakan pertanda untuk *germ cell tumour*, seperti teratoma sedangkan LDH dapat digunakan untuk mengevaluasi

limfoma. Kedua tumor tersebut termasuk dalam tumor mediastinum anterior yang tersering. CEA pertanda tumor gastrointestinal dan dapat digunakan untuk mendeteksi keganasan esofagus. Ditunjang dengan informasi klinis berupa tidak adanya riwayat penurunan berat badan, diagnosis banding ke arah massa/keganasan semakin lemah.<sup>11,13</sup>

Beberapa diagnosis banding untuk massa di mediastinum anterior adalah timoma, teratoma, limfoma dan tiroid intrathorakal. Di mediastinum media, massa tersering berasal dari kelenjar getah bening, kista bronkogenik, keganasan trakeo-bronkial dan lesi vaskular seperti aneurisma. Sedangkan di mediastinum posterior, diagnosis banding yang mungkin meliputi tumor neurogenik, kista enterik, lesi esofagus (divertikel, neoplasma [leiomioma, karsinoma sel skuamosa], achalasia, varises) dan lesi vertebra (hematoma, abses, neoplasma).<sup>17-19</sup>

Pada pasien kemudian dilakukan dua modalitas pemeriksaan radiologis, yakni radiografi toraks dan CT-scan servikotoraks dengan menggunakan kontras. Pada radiografi toraks proyeksi AP tampak adanya konsolidasi homogen di paratrakeal kanan yang sedikit mendorong trakea ke kiri. Sudut tumpul yang dibentuk oleh konsolidasi tersebut dengan mediastinum sisi kanan dan tidak adanya infiltrat di sekitar lesi merupakan karakteristik dari massa yang berasal dari mediastinum, bukan dari paru. Namun belum dapat dibedakan apakah massa tersebut merepresentasikan suatu massa padat, kistik ataukah abses. Adanya *air-fluid level* sebagai gambaran abses dapat lebih jelas terlihat pada proyeksi lateral. Sayangnya proyeksi lateral tersebut tidak dilakukan pada pasien ini.<sup>6,13-16</sup>

Sesuai dengan kepustakaan, bahwa modalitas terpilih untuk mengevaluasi suatu lesi mediastinum adalah CT-scan toraks dengan kontras. Dari pemeriksaan CT-scan toraks diketahui bahwa massa mediastinum tersebut adalah massa kistik yang memanjang dari paratrakeal sampai mediastinum superior-anterior kanan mencapai level karina, dengan gambaran *air-fluid level* dan penyngatan heterogen di tepi lesi paska pemberian kontras. Gambaran tersebut sangat khas untuk sebuah abses. Massa terlihat menekan dan menyempitkan vena kava superior. Hal tersebut dapat menjelaskan penyebab edema wajah yang dialami pasien.<sup>13,20,21-23</sup>

Infeksi mediastinum berawal dari adanya disrupsi terhadap mukosa normal dan sekat jaringan. Disrupsi ini dapat disebabkan oleh perforasi esofagus, intervensi

bedah atau ekstensi infeksi dari kepala/leher. Ekstensi infeksi kepala/leher dengan fokus awal tersering berupa infeksi odontogenik atau faringeal menggunakan fascia untuk mendapatkan akses ke mediastinum. Penyebaran infeksi ke bawah ini, atau juga disebut *descending mediastinitis*.<sup>4,6,15</sup>

Adanya kecurigaan infeksi *descending* dari servikal, dengan fokal infeksi di daerah faring dan odontogenik, mengindikasikan perlu dilakukannya CT-scan servikal. Dari pemeriksaan CT-scan servikal diketahui bahwa massa kistik dengan *air-fluid level* dan gambaran udara yang meluas dari paratrakeal kanan setinggi vertebra C3 sampai ke mediastinum superior-anterior. Hasil tersebut mendukung kecurigaan bahwa abses disebabkan oleh infeksi *descending*. Batas perluasan abses merupakan hal yang penting untuk dicantumkan dalam ekspertise mengingat hal tersebut mempengaruhi tata laksana, khususnya pemilihan metode operasi. Tidak terlihat adanya pembesaran KGB baik pada CT-scan toraks maupun servikal membuat kemungkinan diagnosis banding berupa keganasan semakin rendah.<sup>15,20,23</sup>

Berdasar hasil CT-scan tersebut, direncanakan tindakan *debridement* dan drainase. Pada pasien ini dilakukan torakotomi dengan indikasi adanya pelebaran mediastinum yang disertai dengan efusi pleura. Hal ini juga sesuai dengan kepustakaan bahwa pendekatan trans-servikal saja tidak adekuat untuk melakukan *debridement* dan drainase pada abses yang meluas sampai level karina, sehingga torakotomi perlu dilakukan.<sup>11,13,22</sup>

Pada pasien ini dipilih pendekatan posterolateral. Mengingat ekstensi ke kranial mencapai vertebra C3, metode torakotomi posterolateral yang dipilih tidak bisa memfasilitasi *debridement* yang menyeluruh. Beberapa kepustakaan menyarankan untuk melakukan torakotomi dan servikotomi pada kondisi tersebut. *Debridement* dan drainase yang menyeluruh menghasilkan angka mortalitas, morbiditas serta rekurensi yang lebih rendah dengan waktu pemulihan yang lebih singkat.<sup>6,13</sup>

Intraoperasi ditemukan koleksi pus dengan perlengkapan pleura dan fibrin. Hasil kultur pus yang diperoleh intraoperatif tidak menunjukkan pertumbuhan kuman (negatif). Menurut kepustakaan hasil yang negatif tersebut cukup sering ditemukan karena umumnya pasien dengan kecurigaan infeksi mediastinal sudah mendapat antibiotik yang cukup kuat dalam periode waktu tertentu.<sup>6,12</sup>

Mengingat nilai leukosit pasien yang naik tidak terlalu tinggi, hasil negatif pada kultur tersebut juga masih dimungkinkan bahwa abses pada pasien termasuk dalam *cold abscess*. Hal ini ditunjang oleh hasil pemeriksaan potong beku dari biopsi dinding abses yang menunjukkan suatu radang kronik tidak spesifik disertai abses, tanpa adanya tanda-tanda keganasan. Hasil pemeriksaan histopatologis dari temuan intraoperatif tersebut mengkonfirmasi diagnosis abses mediastinum dan menyingkirkan diagnosis banding berupa keganasan.<sup>6,11</sup>

Salah satu penyebab tersering *cold abscess* adalah *M. tuberculosis*. Akan tetapi hasil pemeriksaan BTA pada sediaan pus negatif dan gambaran hasil histopatologis kurang sesuai dengan infeksi tuberkulosis sehingga etiologi pasti abses mediastinum pasien ini belum dapat diketahui secara pasti. Pemeriksaan penunjang lainnya, seperti kultur ulang atau PCR TB, dapat dilakukan untuk memastikan hal tersebut.<sup>11-13</sup>

## KESIMPULAN

Abses mediastinum merupakan penyakit yang jarang terjadi di era antibiotik saat ini, namun dapat menjadi keadaan yang mengancam nyawa bila tidak ditangani dengan cepat dan tepat. Abses mediastinum dapat berasal dari infeksi yang memang bermula dari mediastinum atau merupakan perluasan infeksi *descending* dari fokus orofaring atau odontogenik yang menyebar melalui fascia servikal.

Selain informasi klinis yang adekuat, pemeriksaan radiologis merupakan komponen diagnostik yang utama dalam kasus abses mediastinum. Pemeriksaan radiografi toraks dapat memvisualisasikan adanya pelebaran mediastinum, emfisema mediastinal dan *air fluid level* namun seringkali tidak cukup diagnostik sehingga diperlukan modalitas tambahan, yakni CT-scan toraks dengan kontras.

Pada pasien yang dicurigai terjadi infeksi *descending*, CT-scan servikal juga perlu dilakukan. Pemeriksaan CT-scan dengan kontras memiliki akurasi tinggi dalam mengidentifikasi suatu abses. Massa kistik dengan gambaran udara dan *air-fluid level* yang menyangat di tepi paska pemberian kontras merupakan karakteristik abses yang cukup khas. Batas perluasan juga merupakan informasi radiologis yang penting karena berpengaruh terhadap perencanaan tatalaksana.

Selain terapi antibiotik spektrum luas, *debridement* dan drainase merupakan pilar utama dalam terapi abses mediastinum. Terdapat beberapa pendekatan operatif yang disesuaikan dengan lokasi dan ekstensi abses. Sebagian besar kasus abses mediastinum yang berasal dari infeksi *descending* memerlukan servikotomi dan torakotomi sekaligus untuk memperoleh hasil yang optimal. Drainase juga harus meliputi kavum pleura dan perikardial dan diikuti oleh perawatan intensif guna menunjang fungsi organ-organ vital paska tindakan.

Di era saat ini, dengan ketersediaan alat diagnostik modern, khususnya dalam bidang radiologi, diagnosis dini terhadap kasus abses mediastinum sangat mungkin untuk dilakukan. Diagnosis dini yang tepat dan diikuti oleh terapi yang agresif akan memberikan prognosis yang lebih baik kepada pasien.

## REFERENSI

1. Kouritas VK, Zissis C, Bellenis I. Staphylococcal isolated anterosuperior mediastinal abscess of unknown origin. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2012;0:1-2
2. Koc S, Aladag I, Gurbulez L, Ekinci A. Descending necrotizing mediastinitis and mediastinal abscesses following odontogenic infection: a case report. *JCEI*. 2012;3(2):287
3. R Gardner J. Mediastinitis in Emergency Medicine: Background, Pathophysiology, Epidemiology [Internet]. *Emedicine.medscape.com*. 2016 [cited 2 January 2016]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/784277-overview>
4. Martin MD, Barba MS. Mortality risk factors in descending necrotizing mediastinitis. *Arch Bronchopneumol*. 2010;46(4):182-7
5. Kilic D, Findikcioglu A, Ates U, Hekimoglu K, Hatipoglu A. Management of descending mediastinal infections with an unusual cause: a report of 3 cases. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;16(3):198-202
6. Foroulis CN, Sileli MN. Descending necrotizing mediastinitis: review of the literature and controversies in management. *The Open Surgery Journal*. 2011;5:12-8
7. Davis, Gwilym G. *Applied anatomy: the construction of the human body*. Lippincott, Philadelphia, 2007
8. Skandalakis JE. *Skandalakis' surgical anatomy*. Paschalidis Medical Publication, Athens 2004
1. 2. RF W. Fascial Spaces [Internet]. *Cosmos.phy.tufts.edu*. 2016 [cited 2 January 2016]. Available from: <http://cosmos.phy.tufts.edu/~rwillson/dentgross/headneck/spaces.htm>
2. Wenig BM. *Atlas of head and neck pathology: abscess and phlegmon*. Saunders, Ontario 2007.
3. Cirino LMI, Elias FM, de Almeida JLJ. Descending mediastinitis: a review. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(5):285-90
4. Sokouti M, Nezafati S. Descending necrotizing mediastinitis of oropharyngeal infections. *JODDD*. 2009;3(3):82-4
5. 3. Weaver E, Nguyen X, Brooks M. Descending necrotizing mediastinitis: two case reports and review of the literature. *European Respiratory Review*. 2010;19(116):141-149.
6. Vermeulen WJN, Scheepers PA, Khan N. Descending necrotizing mediastinitis. *SA Journal of Radiology*. 2004;12:36-38
7. Balk RA, Stevens D. Etiology and diagnosis of mediastinal masses. *Pulmonary Disease*. 1999;6(2):1-11
8. Odev, Aribas BK, Nayman A, Aribas OK, Altinok T, Kucukapan A. Imaging of cystic and cyst-like lesions of the mediastinum with pathologic correlation. *J Clin Imaging Sci*. 2010;2(2):1-13
9. Jeung MY, Gasser B, Gangi A, Bogorin A, Charneau D, Wihlm JM *et al.* Imaging of cystic masses of the mediastinum. *Radiographics*. 2002;22:579-93
10. Al-Noury K, Lotfy A. Deep neck spaces radiology and review of deep neck infections at King Abdulaziz University Hospital. *EJENTAS*. 2010;11:69-74
11. Kumar S, Kumar V, Bishnoi A, Chadha R. Non-traumatic anterior mediastinal abscess in childhood. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2011;16(2):75-7
12. Gamiao JA. A huge mediastinal abscess in a 5 year old male: a case report. *Phil Heart Center J*. 2008;14(1):76-9
13. Kapoor R, Verghese M. Mediastinal tuberculous abscess. *Ind. J. Tub*. 1998;3(2):113-4
14. Janilionis R, Jagelavicius Z, Petrik P, Kiskis G, Jovaisas V, Kybartas A *et al.* Diffuse descending necrotizing mediastinitis: surgical treatment and outcomes in single-centre series. *Acta Medica Lituanica*. 2013;20(3):117-28
15. Karnath B, Siddiqi A. Acute mediastinal widening. *Southern Med Journal*. 2002;95(10):1222-5

# GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR

Evi Christina Lingga<sup>1</sup>, Arif Faisal<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PPDS 1 Radiologi Fakultas Kedokteran UGM

<sup>2</sup> Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran UGM/RSUP. Dr. Sardjito, Yogyakarta

## ABSTRACT

The gastrointestinal stromal tumor (GIST) is a gastrointestinal tract tumor, previously known as the group of smooth muscle tumors. By using medical technology improvement, GIST is shown as nonepithelial tumor that can arise along gastrointestinal tract. A patient with gastric disorder had been hospitalized multiple times is reported. Definitive diagnosis was delayed due to inappropriate application of imaging diagnostic modalities, and the best treatment for the patient could not be done earlier.

**Keywords:** gastrointestinal tumor, low grade malignant tumor, leiomyoma, mesenchymal tumor, KIT protein.

## Tumor Stromal Gastrointestinal

### ABSTRAK

*Gastrointestinal stromal tumor* (GIST) merupakan tumor di traktus gastrointestinal, sebelumnya dikenal sebagai kelompok tumor otot polos. Kemudian dengan kemajuan teknologi kedokteran dapat diketahui GIST adalah tumor nonepithelial yang dapat timbul sepanjang traktus gastrointestinal. Kasus yang dilaporkan di sini seorang penderita dengan keluhan gangguan lambung dan berulang kali dirawat di rumah sakit. Diagnosis definitif sangat terlambat ditegakkan karena penggunaan modalitas diagnosis pencitraan yang tidak tepat sehingga penderita tidak mendapat terapi yang terbaik.

**Kata kunci:** tumor gastrointestinal, tumor malignan derajat rendah, leiomyoma, tumor mesenkimal, protein KIT

## PENDAHULUAN

Istilah *gastrointestinal stromal tumor* (GIST) atau tumor stroma gastrointestinal ini diperkenalkan oleh Clarck dan Mazur<sup>1</sup> pada tahun 1983. Sebelum tahun 1983, GIST diklasifikasikan sebagai tumor otot polos, bersama leiomioma, leiomioblastoma dan leiomiosarkoma.<sup>2,3,4</sup> GIST merupakan kasus yang jarang, kurang dari 3% dari seluruh neoplasma gastrointestinal dan kurang dari 6% dari seluruh sarkoma. Dengan adanya kemajuan dalam mikroskop elektron dan imunohistokimia, dapat diketahui bahwa GIST adalah tumor non-epithelial yang muncul dari sel-sel interstitial Cajal, yang mengekspresikan protein KIT CD117, *receptor factor stem cell*. Sifat ini membedakan GIST dari leiomioma, leiomiosarkoma, schwannoma yang tidak mengekspresikan protein KIT.<sup>5,6</sup>

GIST bisa timbul di mana saja di sepanjang saluran pencernaan, termasuk lambung, usus kecil, usus besar, mesenterium dan omentum. Gaster merupakan lokasi yang tersering. GIST secara khas tumbuh di dinding usus, biasanya berasal dari lapisan muskulus propria dinding saluran gastrointestinal, maka sebagian besar massa tumbuh eksofitik.<sup>1-7</sup>

GIST tidak berhubungan dengan distribusi geografis, etnis atau ras. Sebagian besar GIST bersifat jinak (70-

80%), namun tumor ini memiliki spektrum mulai dari jinak sampai ganas, tergantung pada lokasi, ukuran tumor dan frekuensi mitosis.<sup>2,6-10</sup>

Karena klasifikasi ulang dari tumor-tumor mesenkimal baru-baru ini, yang didasarkan pada pemahaman yang lebih baik mengenai genetika dan immunofenotip GIST, penelitian yang mendeskripsikan gambaran radiologis GIST hanya ada dalam jumlah terbatas. Horton *et al.*<sup>11</sup> meninjau ulang pencitraan GIST dengan *computed tomography* (CT) dan Hasegawa *et al.*<sup>12</sup> mendeskripsikan gambaran-gambaran pada MRI dari 9 kasus. Selain itu juga ada 4 kelompok pasien yang telah dilaporkan dalam 2 penelitian yang dilakukan oleh sebuah institusi di Eropa<sup>2,13</sup> dan sekumpulan kasus milik *Armed Forces Institute of Pathology* di Amerika Serikat.<sup>14</sup>

Alasan dilaporkan kasus ini selain karena merupakan satu kasus yang jarang dan masih sedikitnya penelitian yang mengupas gambaran GIST akibat inkonsistensi defenisinya, pada pasien ini proses penegakan diagnosis tertunda lama sehingga langkah terapi juga terlambat, padahal kesadaran pasien untuk datang berobat ke RS sudah tinggi.

## LAPORAN KASUS

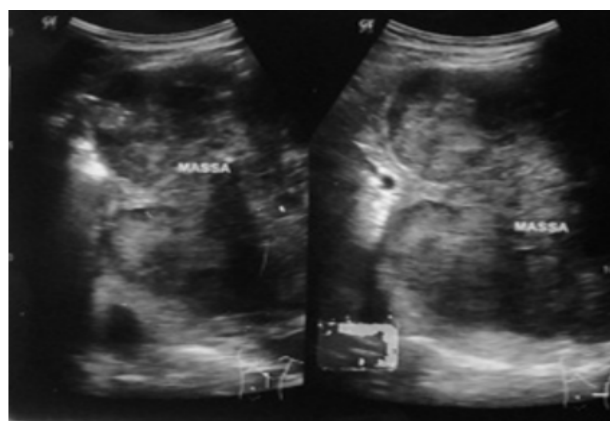
Dilaporkan seorang laki-laki, 61 tahun, 4 hari paska operasi kolesistitis di RS W dirujuk ke RS B (21 Januari 2011) dengan diagnosis hematemesis dan melena e.c. varises esofagus. Setelah dirawat selama 4 hari di RS B dengan diagnosis gastritis erosiva, pasien diizinkan pulang.

Pada 30 Januari 2011 pasien periksa USG di RS S, hasilnya adalah pelebaran vena porta dengan peningkatan ekostruktur hepar suspek awal sirosis hepatis. Disamping itu didapatkan pula hipertrofi prostat ringan (ukuran l.k. 4,4 cm x 3 cm x 3 cm). Lien, pankreas, ren bilateral, dan VU tak ditemukan kelainan. Tanggal 1 Mei 2012, pasien kembali rawat inap di RS B dengan keluhan yang sama yaitu mual, lemas dan melena. Kemudian setelah dirawat selama 5 hari, pasien pulang dengan diagnosis yang tetap yaitu gastritis erosiva. Pada 12 Juni 2012, pasien kembali ke RS B dengan keluhan mual, lemas, keringat dingin dan tidak ada selera makan. BAB dan BAK dalam batas normal. Pasien rawat inap selama 3 hari, kemudian pulang dengan diagnosis psikosomatik dan dispepsia.

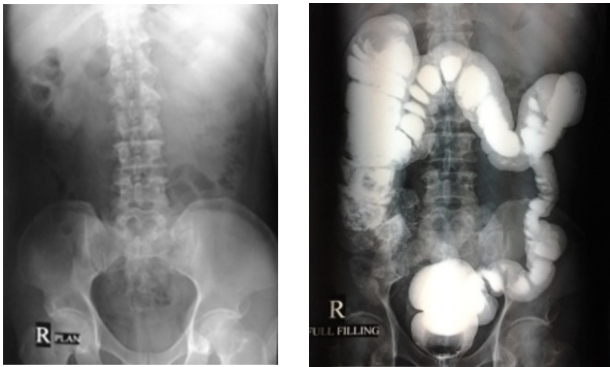
Pasien dirawat inap kembali di RS B pada tanggal

22 Juli 2012 dengan keluhan yang sama ditambah dengan adanya benjolan yang teraba di perut kiri atas. Pada tanggal 31 Juli 2012, dilakukan pemeriksaan USG dengan hasil temuan tampak massa berbatas tegas, berbenjol-benjol intra-abdomen di kuadran atas abdomen kiri (Gambar 1). Kemudian tanggal 1 Agustus 2012, dilakukan pemeriksaan colon in loop dan CT scan pada pasien tersebut. Hasil pemeriksaan colon in loop (Gambar 2) tak tampak kelainan pada rectocolon, SOL (-), obstruksi atau tanda-tanda colitis (-), divertikel maupun polip (-). Sayangnya, CT scan abdomen yang dikerjakan pada pasien ini tanpa menggunakan bahan kontras karena pasien menolak dengan alasan keterbatasan dana. Hasil CT scan (Gambar 3) adalah *soft tissue mass flank* abdomen kiri, ekspansif, inhomogen suspek malignansi mesenterium, DD malignansi gaster. Hepar, pancreas, lien dan ren bilateral dalam batas normal. Dilanjutkan dengan pemeriksaan barium meal pada tanggal 3 Agustus 2012 (Gambar 4) dengan hasil tampak *filling defect* yang menetap pada gaster menyokong gambaran massa intraluminal, curiga malignansi. Sistem esofagus dan duodenum dalam batas normal.

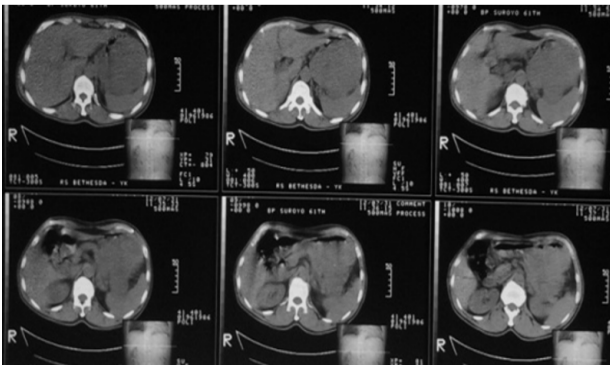
Tanggal 8 Agustus 2012, pasien menjalani operasi laparotomi dan biopsi dengan diagnosis pre-operasi adalah tumor abdomen. Diagnosis paska operasi adalah tumor lambung intra-luminal (sudah meluas keluar curiga metastasis ke colon). Hasil pemeriksaan Patologi Anatomi jaringan tumor yang dilaporkan pada tanggal 11 Agustus 2012 adalah *Gastrointestinal stromal tumor, low grade malignancy*.



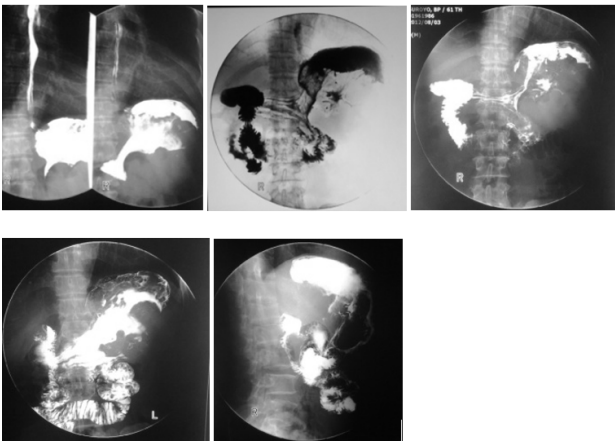
**Gambar 1.** Pemeriksaan USG tanggal 31 Juli 2012 menunjukkan massa solid dengan eko inhomogen, berbatas tegas irreguler, terletak di kuadran kiri atas abdomen dan dicurigai massa mesenterium atau gaster.



**Gambar 2.** Pemeriksaan colon in loop tanggal 1 Agustus 2012. Pada foto polos tidak tampak kalsifikasi di abdomen. Sedangkan colon in loop tidak terlihat massa tumor intraluminal colon. Tampak fleksura lienalis letak lebih rendah.



**Gambar 3.** Pemeriksaan CT scan abdomen tanpa kontras tanggal 1 Agustus 2012. Hasil CT Scan adalah massa *soft tissue flank* abdomen kiri, ekspansif, inhomogen suspek malignansi mesenterium, DD malignansi gaster.



**Gambar 4.** Pemeriksaan *barium meal* tanggal 3 Agustus 2012. Suatu *filling defect* intraluminal yang menetap, luas dengan permukaan irreguler, terdapat retensi kontras barium dibagian tengah menunjukkan ulkus. Gambaran ini memberikan ciri-ciri kearah malignansi dalam gaster. Esofagus dan duodenum dalam batas normal.

## PEMBAHASAN

GIST merupakan tumor mesenkimal gastrointestinal bersel kumparan dan atau epiteloid yang mengekspresikan reseptor *tyrosine kinase growth factor*, atau disebut juga reseptor KIT atau CD117 reseptor *factor stem cell*. Ekspresi ini memungkinkan tidak terkontrolnya pertumbuhan tumor dan resisten terhadap apoptosis.<sup>15</sup> Sifat ini membedakan GIST dari leiomioma, leiomyosarkoma, schwannoma yang tidak mengekspresikan protein KIT.<sup>5,15</sup> GIST yang merupakan tumor mesenkimal yang secara absolut jarang ditemukan. Insidensi GIST sulit diestimasi karena inkonsistensi diagnosis sebelumnya. Mungkin terdapat 1.000-2.000 kasus baru per tahun di Amerika Serikat. Insidensinya pada pria dan wanita saat ini dianggap sama; sebelumnya sebagian artikel menyebutkan bahwa insidensi pada pria lebih tinggi. Dapat terjadi pada semua umur, tetapi paling sering terjadi pada usia 60-80 tahun. Pada tumor ini tidak ada rasial maupun predileksi geografis.<sup>5-10</sup>

GIST dapat berasal dari traktus gastrointestinal, mesenterium atau omentum. GIST secara khas tumbuh di sepanjang dinding saluran pencernaan, biasanya dari lapisan muskularis propria. Penelitian-penelitian berskala besar menunjukkan bahwa gaster merupakan lokasi tersering (60-70%). Sekitar 1/3 kasus terjadi di usus halus, jarang terjadi di kolon dan rektum (5%), di esofagus (<2%) serta appendix.<sup>8,9,16-18</sup> Pada kasus ini terjadi pada pasien laki-laki usia 61 tahun dan lokasinya di gaster.

Secara klinis tidak tampak gejala yang khas dari tumor ini. Biasanya penderita mengeluh rasa tidak enak pada bagian perut. Kadang-kadang dapat disertai dengan perdarahan pada saluran cerna berupa hematemesis maupun melena. Gejala ini biasanya timbul sebagai manifestasi dari ulserasi dan perdarahan. Pada sebagian kasus dapat dijumpai massa yang *palpable* pada abdomen.<sup>8</sup> Teraba massa di abdomen kiri atas didapatkan pada kasus ini, menunjukkan lokasi gaster. GIST di gaster biasanya timbul dengan gejala yang samar-samar, termasuk nyeri abdomen, anoreksia, penurunan berat badan atau perdarahan gastrointestinal, dan mungkin ditemukan dan dibiopsi pada saat endoskopi digestif bagian atas. Pada pasien ini ditemukan juga gejala-gejala klinis yang tidak khas seperti mual, muntah, tidak selera makan, mengalami penurunan berat badan, lemas, hematemesis dan melena sehingga diagnosis yang muncul pun bervariasi mulai dari hematemesis dan melena e.c. varises esofagus, suspek awal sirosis hepatis, *gastritis erosive*

sampai psikosomatik dan dispepsia

Diagnosis GIST dapat ditegakkan melalui gejala klinis yang ditemukan, pemeriksaan radiologi, endoskopi, patologi dan imunohistokimia. Secara radiologi pemeriksaan yang mempunyai sensitifitas cukup tinggi untuk mendeteksi adanya GIST adalah pemeriksaan dengan menggunakan CT scan. Pada pemeriksaan ini bisa dibedakan tumor yang letaknya di dalam lumen, perluasan yang eksofitik ataupun yang intramural.<sup>2,5,6,8,10-14</sup>

Pada pemeriksaan patologi secara makroskopis, GIST yang kecil akan tampak sebagai nodul pada serosa, subserosa atau intramural yang biasanya dijumpai secara kebetulan pada pemeriksaan endoskopi ataupun operasi abdomen.<sup>5,6</sup> Sedangkan tumor yang besar dapat menonjol ke dalam lumen usus atau ke dalam lapisan serosa. Pada pembedahan, GIST dapat berupa massa yang kenyal sampai rapuh, sering disertai dengan fokus perdarahan. Sedangkan pada tumor yang besar tampak nekrosis dan perdarahan yang masif dan kadang-kadang disertai dengan pembentukan kista.

Secara mikroskopisnya, GIST terdiri dari 3 tipe, yaitu: 1). Tipe sel spindel. Tipe ini mempunyai gambaran yang mirip dengan leiomioma, adanya gambaran sel-sel bentuk spindel yang relatif monoton dengan vakuola perinuklear, inti berbentuk ovoid (seperti cerutu), disertai adanya *nuclear palisadin* dan sitoplasma eosinofilik pucat; 2). Tipe epiteloid. Pada tipe ini sel-sel berbentuk bulat, sitoplasma jernih, tampak sebagai gambaran yang solid ataupun mikroid. Pada waktu yang lalu tumor ini disebut leiomioblastoma ataupun leiomosarkoma epiteloid; 3). Tipe campuran. Pada tipe ini mempunyai gambaran yang merupakan campuran dari dua tipe sebelumnya.<sup>5,6,10-15</sup>

Meskipun GIST sudah dapat diduga melalui pemeriksaan radiologi dan histopatologi, tetapi diagnosis pasti harus berdasarkan pada pemeriksaan imunohistokimia. Pemeriksaan dengan antigen CD34, yang merupakan antigen terhadap sel progenitor hematopoetik yang banyak dijumpai pada tumor mesenkim, menghasilkan ekspresi positif (70-78%). Pemeriksaan dengan antigen CD 117, sebagai *c-kit protein* yang merupakan membran reseptor dengan komponen tirosine kinase, menghasilkan ekspresi positif (72-94%). Pemeriksaan dengan *a smooth muscle actin* memperlihatkan ekspresi yang tidak begitu kuat (30-40%). Pemeriksaan dengan desmin memperlihatkan ekspresi yang lemah (< 5%).<sup>5,10</sup>

Pemeriksaan GIST menggunakan radiografi polos hanya memberikan sedikit informasi. Pada foto abdomen polos, bisa tampak massa jaringan lunak yang dapat menyebabkan gangguan pola gambaran udara lambung, atau menyebabkan deviasi usus. Bisa juga tampak gambaran ileus obstruktif. Jika terdapat area nekrotik, dapat dijumpai gambaran udara di dalam massa tersebut.<sup>19</sup> Pada pasien ini tidak ditemukan adanya deviasi usus maupun gambaran ileus.

Tumor gastrointestinal jenis GIST dapat pula ditentukan *grading* penyakitnya. Banyak GIST yang ditemukan secara tidak sengaja pada saat operasi, pencitraan abdomen atau endoskopi. Tumor-tumor yang ditemukan secara tidak sengaja biasanya berukuran kecil, dengan rerata diameter sebesar 1,5 cm, dan memiliki prognosis yang lebih baik. Secara makroskopis, GIST tampak sebagai massa bulat berbatas tegas yang muncul dari lapisan muskularis propria dinding saluran gastrointestinal.<sup>20</sup> Meskipun berasal intramural, tetapi GIST sering menonjol eksofitik dan/atau intraluminal dan dapat juga menyebabkan ulserasi mukosa. GIST yang besar hampir selalu tumbuh lebih besar dari kemampuan suplai vaskularnya, sehingga menyebabkan terjadinya daerah-daerah nekrosis dan perdarahan yang luas. Diameter GIST, secara keseluruhan, dapat berkisar dari beberapa milimeter sampai lebih dari 30 cm. GIST yang besar memiliki tingkat keganasan yang lebih tinggi, namun GIST yang ukurannya kecil belum tentu jinak, karena telah didapatkan GIST berukuran kecil tapi bersifat ganas.<sup>8</sup> Keganasan ditandai dengan invasi lokal dan metastasis terutama ke hepar. Meskipun sebagian besar GIST gaster jinak, namun tampak adanya tingkah laku biologis dalam spektrum yang luas. Kombinasi dari faktor prognosis (usia pasien, ukuran tumor, tipe histologis, derajat nekrosis, jenis sel, pleomorfisme inti sel, aktivitas mitosis serta analisis DNA) telah digunakan untuk memprediksi tingkah lakunya. Ukuran tumor dan indeks mitosis tampaknya yang paling bernilai. Terdapat penolakan mengenai penggunaan istilah "jinak" untuk mendeskripsikan GIST karena tumor ini dapat bersifat ganas secara tak terduga. Para pasien dengan GIST dapat dikategorikan sebagai beresiko sangat rendah, rendah, sedang, dan tinggi berdasarkan perkiraan potensi rekurensi dan metastasisnya.<sup>5,8,21</sup>

Sistem *grading* dapat digunakan untuk mengidentifikasi para pasien yang mungkin dapat terbantu dengan pemberian terapi ajuvan setelah reseksi GIST.<sup>22</sup> Pada tumor primer juga diterapkan sistem TNM. *Grading* berdasarkan pemeriksaan histologis sebagai berikut: GX, grade tidak dapat ditentukan; G1, *low grade*, tingkat mitosis 5/50 *high-power field* atau

kurang; G2, *high grade*, tingkat mitosis lebih dari 5/50 *high-power field*.

Ultrasonografi cukup sensitif untuk mendeteksi dan mengevaluasi GIST. Sayangnya udara usus dan *acoustic shadow* kadang-kadang menghalangi bagian usus dan mesenterium. Pada sonogram, tumor stroma gastrointestinal yang besar (GIST) akan tampak sebagai massa kompleks dengan komponen kistik dan solid, yang sesuai dengan kecenderungannya untuk mengalami nekrosis.<sup>8,23</sup> Pemeriksaan USG yang pertama (awal 2011) pada pasien ini, tidak melaporkan adanya massa di intraabdominal. Sedangkan USG yang kedua (Juli 2012), dijumpai adanya massa berbatas tegas, berbenjol-benjol intraabdominal di kuadran kiri atas abdomen. Massa tersebut terdiri dari komponen solid dan kistik. Dalam kurun waktu 1,5 tahun ternyata massa intraabdomen tersebut bertumbuh pesat.

Selain untuk deteksi dan evaluasi, USG juga sangat baik untuk memandu pelaksanaan biopsi jarum halus. Namun, aspirasi dan biopsi harus dilakukan lebih selektif karena adanya resiko penyebaran tumor dan terjadinya *peritoneal spill* yang akan memperburuk prognosis.<sup>8</sup>

Sekelompok peneliti telah melaporkan 80% kasus GIST menunjukkan kelainan pada pemeriksaan *barium meal*. Terlepas dari lokasi GIST, *barium meal* menunjukkan massa yang cenderung intramural dengan komponen-komponen yang berpotensi tumbuh eksofitik. Batas tumor biasanya halus, namun menjadi ireguler bila terdapat ulserasi. Sama seperti massa intramural lainnya, batas tumor akan membentuk sudut yang tumpul. Pada *en face*, permukaan intraluminal sering memiliki batas yang tegas. Karena GIST ini adalah tumor intramural tapi ektramukosa, mukosa di permukaannya mungkin utuh. Pada GIST yang terletak di lambung, area gastrika akan tampak normal karena berada di atas massa. Ulserasi mukosa sering kali juga ditemukan, terutama pada GIST yang ganas. Ulserasi ini akan diisi oleh barium, sehingga memberikan gambaran *bull's eye* atau gambaran *target-lesion*. Jika ada nekrosis dan kavitas, maka barium akan mengisi bagian dalam dari massa tumor. Kadang-kadang, GIST tumbuh eksofitik secara keseluruhan, sehingga pemeriksaan barium meal tidak dapat memberi informasi lebih banyak. Barium akan menggambarkan bagian intraluminal tumor, namun, seringkali terdapat massa eksofitik yang besar yang tidak tervisualisasi. Pada pasien yang dilaporkan disini, tampak gambaran massa endofitik dengan batas yang tegas ireguler disertai dengan ulserasi. Berbeda dengan teori yang dibahas sebelumnya, bahwa

biasanya GIST tumbuh eksofitik intramural, namun pada kasus ini tumbuhnya endofitik intramural. Namun pada beberapa penelitian hal yang demikian dapat terjadi, bahkan tumbuh kedua arah, eksofitik dan endofitik.<sup>8</sup>

Pemeriksaan CT *scan* memiliki sensitivitas yang baik untuk mendeteksi GIST.<sup>8</sup> CT *scan* pada GIST harus menggunakan bahan kontras oral dan intravena. CT *scan* sangat ideal untuk memvisualisasikan perluasan intraluminal dan eksofitik GIST tersebut. GIST yang kecil akan tampak sebagai massa intramural homogen dengan batas yang tegas dan tepi licin. Dengan pemberian kontras, dapat ditemukan *rim enhancement*, atau mungkin homogen. Kadang-kadang ditemukan kalsifikasi. GIST berukuran besar dengan area nekrosis akan tampak sebagai massa heterogen dengan tepi yang menyangat dan tebal yang bervariasi serta area sentral yang ireguler berisi cairan, udara, maupun kontras oral yang mencerminkan adanya nekrosis. Ulserasi mukosa dapat ditemukan dan tumor mungkin sudah meluas ke organ sekitarnya.<sup>24</sup>

Selain itu sesungguhnya CT *scan* sensitif untuk mendeteksi adanya metastasis hepar, peritoneal, paru dan tulang. Diagnosis GIST dapat dicurigakan bila dijumpai adanya massa GIST yang besar dan kompleks dengan metastasis hepar tetapi tanpa limfadenopati. Lesi di hepar dapat hipervaskular, atau mungkin muncul dengan gambaran lesi kistik dengan multilokular *fluid-fluid levels*.<sup>5,19,25</sup> Sayangnya, pada kasus ini pemeriksaan CT *scan* yang dilakukan tanpa menggunakan bahan kontras intravena dan tidak diberikan *marker* peroral pada pasien, sehingga hasilnya tidak memberikan informasi yang cukup.

Di antara studi pencitraan, MRI memiliki pencitraan yang paling baik untuk membedakan jaringan, yang dapat membantu dalam identifikasi massa di dalam saluran gastrointestinal. Selain itu, kemampuan untuk mencitrakan dalam berbagai bidang dapat menentukan lokasi dan diagnosisnya. Pemberian bahan kontras secara intravena diperlukan untuk evaluasi vaskularisasi lesi tersebut. GIST akan tampak sebagai massa heterogen yang berbatas tegas, dengan area kistik dan nekrotik. Massa cenderung memiliki intensitas yang sama dengan otot pada T1-WI dan hiperintens pada T2-WI. Hilangnya intensitas sinyal akan tampak jika ada udara di dalam area nekrotiknya.<sup>19</sup>

Endoskopi ultrasonografi mungkin bisa memberikan informasi yang lebih dalam mengenai evaluasi GIST. Tumor akan tampak sebagai massa hipoekoik yang berhubungan dengan lapisan keempat

dari dinding gastrointestinal, lapisan muskularis propria. Gambaran yang khas untuk menunjukkan suatu malignansi meliputi ukuran tumor lebih besar dari 4 cm, ekstraluminal dengan batas yang ireguler, fokal-fokal ekogenik serta adanya area kistik.<sup>8</sup> Pada pemeriksaan angiografi, GIST akan tampak sebagai lesi dengan batas relatif tegas, hipervaskuler dengan avaskuler sentral.<sup>25</sup>

Sebagai diagnosis banding perlu dipertimbangkan beberapa penyakit yang memiliki karakteristik yang mirip yaitu: a) Leiomioma/Leiomyosarkoma. Pada endoskopi ultrasonografi terlihat sebagai massa hipoeoik homogen di lapisan mukosa muskularis. Pada CT scan, tumor ini tampak sebagai massa intraluminal yang hipodens homogen berbatas tegas. Dapat terjadi kalsifikasi dan ulserasi pada permukaan tumor. Pada fase awal tumor ini, CT scan dengan kontras dapat terlihat bahwa mukosa gaster lebih menyangat dibandingkan dengan tumor, sehingga memperjelas bahwa asal tumor dari submukosa. Leiomyosarkoma juga jarang mengalami metastasis ke limfonodi regional. Hal yang membedakan GIST dengan leiomioma/leiomyosarkoma hanya dari pemeriksaan imunohistokimia<sup>5</sup>; b). Adenokarsinoma. Adenokarsinoma tampak sebagai pertumbuhan mukosa atau polipoid yang ireguler dengan atau tanpa obstruksi. Dan umumnya disertai dengan limfadenopati, metastasis atau asites. Sebaliknya, GIST cenderung eksofitik tidak menyebabkan obstruksi serta lebih cenderung mendeviasi organ sekitarnya. c). Limfoma. Limfoma umumnya ditemukan di lambung dan usus halus. Biasanya ditemukan penebalan usus yang sirkumferensial atau pelebaran usus yang aneurisma dengan limfadenopati abdominal. Adanya limfadenopati merupakan gambaran yang penting untuk membedakan limfoma dengan GIST. d). Karsinomatosis peritoneal. Pada karsinomatosis peritoneal, terdapat lesi multipel dengan *caking omentum*, asites dan limfadenopati dengan lesi primer yang sudah diketahui. e). Karsinoid. Karsinoid adalah massa usus berbatas tegas yang menyangat homogen pada pemeriksaan CT kontras dengan reaksi desmoplastik dan dapat menyebabkan obstruksi usus. Metastasis dari tumor-tumor ini bersifat hipervaskuler.<sup>1</sup>

Tindakan terapi pada GIST bila tidak terdapat penyakit metastatik, dilakukan eksisi total yang menawarkan harapan sembuh paling besar.<sup>9,20</sup> Tidak seperti karsinoma lainnya, reseksi GIST tidak memerlukan eksisi luas pada usus.<sup>16</sup> Limfadenektomi biasanya tidak diperlukan karena tumor-tumor ini tidak menunjukkan metastasis limfonodi.<sup>16,26</sup> Namun, meskipun dilakukan reseksi total dengan tepi bersih, tingkat rekurensi tetap tinggi; rekurensi pada hepar atau mesenterium terjadi

pada 40-90% pasien yang menjalani pembedahan kuratif.<sup>27</sup> Hal ini sebagian mungkin disebabkan oleh terjadinya ruptur tumor yang berujung pada implantasi pada mesenterium, sehingga resiko terjadinya rekurensi menuntut teknik operasi yang teliti. Untuk alasan ini, biopsi perkutan sebaiknya dihindari.<sup>26</sup>

Terapi radiasi dan kemoterapi standar tidak berhasil mengatasi penyakit ini.<sup>28</sup> Tidak seperti jenis kanker yang lebih sering dijumpai, seperti di payudara, paru dan kolon, di mana perkembangan tumor memerlukan mutasi multipel dari beberapa gen, GIST terjadi karena terjadinya mutasi pada satu gen *kit* saja, pada kromosom 4. Sebagai hasilnya, terjadi peningkatan aktivitas tirosin kinase yang memungkinkan tumor untuk tumbuh tanpa terdeteksi. Pada 1999, ditemukan jenis obat baru yang efektif untuk mengobati GIST, yang bekerja dengan menghambat enzim tirosin kinase secara selektif. Obat ini baru-baru ini disetujui untuk penggunaan klinis di Amerika Serikat sebagai Imatinib Mesylate (Gleevec, Novartis). Ini adalah terapi molekuler baru yang memiliki toksisitas minimal.<sup>28,29</sup>

Prognosis GIST setelah terapi operatif dipengaruhi oleh lengkap tidaknya reseksi primer dan potensi keganasan tumor. GIST derajat rendah memiliki prognosis yang sangat baik setelah dilakukan operasi saja, sedangkan GIST derajat tinggi memiliki tingkat rekurensi yang tinggi setelah reseksi primer. Terapi ajuvan harus diberikan kepada para pasien dengan GIST derajat tinggi atau yang telah menjalani terapi operatif primer subtotal. Reseksi primer total menawarkan peluang yang baik untuk sembuh bagi GIST derajat rendah, sedangkan untuk GIST derajat tinggi, operasi saja tidak cukup. Penelitian-penelitian baru-baru ini melaporkan *median disease-free survival rate* dari GIST ganas non-metastatik adalah sekitar 5 tahun dan hanya 10-20 bulan bila terdapat metastasis.<sup>22,29</sup>

## KESIMPULAN

Dilaporkan kasus GIST pada seorang laki-laki umur 61 tahun, gejala klinis hematemesis dan melena. Pasien berulang kali masuk RS, tetapi diagnosis definitif ditegakkan dalam waktu relatif lama (sekitar 8 bulan).

Pemeriksaan diagnostik saat pertama masuk tidak tepat sasaran sesuai klinis. Pemeriksaan OMD dilakukan terakhir setelah ada kecurigaan pada pemeriksaan USG kedua dan CT scan abdomen. Hasil pemeriksaan barium meal menunjukkan *filling defect*

yang luas, permukaan ireguler sehingga lumen gaster menjadi sempit. Hasil pemeriksaan CT *scan* pada kasus ini tidak khas untuk GIST di gaster, karena tanpa injeksi bahan kontras maupun *marker* oral. Hasil pemeriksaan histopatologi paska-operatif adalah *gastrointestinal stromal tumor low grade malignancy*.

Diagnosis banding yang perlu dipertimbangkan adalah leiomioma/leiomyosarkoma, adenokarsinoma, limfoma, peritoneal karsinomatosis dan karsinoid.

## REFERENSI

- Sripathi S, Rajagopal KV, Srivastava RK, Ayachit A. CT features, mimics and atypical presentations of gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Indian Journal of Radiology and Imaging* 2011;21:176-81.
- Burkil GJ, Badran M, Al-Muderis O, Meirion Thomas J, Judson IR, Fisher C, et al. Malignant gastrointestinal tumor: Distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003;226:527-32.
- Licht JD, Weissmann LB, Antman K. Gastrointestinal sarcomas. *Semin Oncol.* 1988;15:181-8.
- Lewis JJ, Brennan MF. Soft tissue sarcomas. *Curr Probl Surg.* 1996;33:817-72.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001;438:1-12.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumour (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol.* 1998;152:1259-69.
- Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, et al. Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol.* 2002;33:478-83.
- Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000;7:705-12
- Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001;8:50-9
- Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992;69:947-55.
- Horton KM, Juluru K, Montgomery E, et al. Computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumors with pathology correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28:811-7.
- Hasegawa S, Semelka RC, Noone TC, et al. Gastric stromal sarcomas: correlation of MR imaging and histopathologic findings in nine patients. *Radiology.*1998;208:591-5.
- Ghanem N, Althoefer C, Furtwangler A, et al. Computed tomography in gastrointestinal stromal tumors. *Eur Radiol.* 2003;13:1669-78.
- Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics.* 2003;23:283-304.
- Sandrasegaran K, et al. Gastrointestinal stromal tumors: Clinical, Radiologic, and Pathologic Features. *AJR.* 2005;184:803-11.
- Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* 2001;32:578-82
- Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA. Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2001;8:252-61
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumours. *Ann Chir Gynaecol* 1998;87:278-81
- Shojaku H, Futatsuya R, Seto H, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: radiologic-pathologic correlation. *Radiat Med.* May-Jun 1997;15(3):189-92.
- Ludwig DJ, Traverso LW. Gut stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg* 1997;173:390-4
- Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H, Tsutsumi Y. An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int.* Sep 1999;49(9):786-98.
- Bucher P, Egger JF, Gervaz P et al. An audit of surgical management of gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 310-4.
- Xu GQ, Zhang BL, Li YM et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography for gastrointestinal leiomyoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2088-91
- Nguyen VH. Imaging in gastrointestinal stromal tumors-leiomyoma/leiomyosarkoma. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/369803-overview#showall>
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Esophageal stromal tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 17 cases and comparison with esophageal leiomyomas and leiomyosarkomas. *Am J Surg Pathol.* Feb 2000;24(2):211-22.
- Dematteo RP. The GIST of targeted cancer therapy:

- a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI571). *Ann Surg Oncol* 2002;9:831-9
27. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas: implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992;215:68-77.
  28. Dematteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
  29. Dagher R, Cohen M, Williams G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2002;8:3034-8.

# LIMFOMA NON-HOGKIN PRIMER VERTEBRA TORAKALIS DENGAN KOMPRESI PROGRESIF MEDULA SPINALIS

Nurhuda Hendra Setyawan<sup>1</sup>, Lina Choridah<sup>2</sup>, Yana Supriatna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residen Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup>Staf Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada

## Primary Non-Hodgkin Lymphoma of Thoracal Vertebra with Progressive Spinal Cord Compression

### ABSTRACT

Primary vertebral of non-hodgkin lymphoma presented without systemic involvement is extremely rare. Bone is only 1% found as the primary origin of lymphoma. Primary vertebral location is only 1.7% of all primary bone lymphomas. The tumor grows insidiously and may reach considerable size and clinical consequence prior to diagnosis. When the tumor compresses or infiltrates the spinal cord, the symptoms may be rapidly progressive, and proper surgical treatment may be needed to preserve function and to maintain the quality of life.

We reported a 70-year-old man presented with progressive lower extremities weakness and numbness, back pain, and incontinencia alvi for the last six months. Magnetic resonance imaging demonstrated T1 and T2 hypointense mass that destructed 10<sup>th</sup> thoracic vertebral body, right laminae, and right pedicle. The mass compressed spinal canal and spinal cord. Histopathological analysis from open biopsy revealed a non-hodgkin lymphoma of the 10<sup>th</sup> thoracic vertebra.

Isolated primary bony lymphoma of the spine is a very rare occasion. In our case, the initial complaints may be the result of progressive spinal cord compression. Thus, radiologists have to be familiar with imaging findings of various spinal tumors that can cause spinal cord compression.

**Keywords:** non-hodgkin lymphoma, spine, spinal cord compression

### ABSTRAK

Linfoma non-hodgkin primer pada vertebra yang muncul tanpa keterlibatan sistemik merupakan kasus yang sangat jarang. Tulang hanya menjadi 1% lokasi primer dari limfoma. Vertebra sendiri hanya merupakan 1.7% dari semua limfoma tulang primer. Tumor tersebut akan tumbuh secara tersembunyi dan dapat mencapai ukuran yang cukup besar serta memberikan konsekuensi klinis yang signifikan sebelum dapat terdiagnosis. Ketika tumor menekan atau menginfiltrasi korda spinalis, gejala akan memberat dengan cepat, dan diperlukan terapi bedah yang tepat untuk menjaga fungsi neurologis serta mempertahankan kualitas hidup yang baik.

Dilaporkan seorang pria 70 tahun yang datang dengan kelemahan dan rasa kebas pada tungkai bawah, nyeri punggung, dan *inkontinensia alvi* selama enam bulan terakhir. Pencitraan *Magnetic Resonance* menunjukkan suatu massa hipointens di T1 dan T2 yang mendestruksi korpus vertebra torakal ke-10, lamina kanan, dan pedikel kanan. Massa tersebut menekan kanal spinalis dan korda spinalis. Analisis histopatologikal dari biopsi bedah menunjukkan suatu limfoma non-hodgkin yang berasal dari vertebra torakal ke-10.

Limfoma tulang primer terisolir pada tulang belakang sangatlah jarang. Pada kasus kami, keluhan awal mungkin merupakan akibat dari kompresi progresif dari korda spinalis. Sehingga, dokter ahli radiologi harus familier dengan temuan pencitraan dari berbagai tumor tulang belakang yang dapat menyebabkan kompresi tulang belakang.

**Kata kunci:** limfoma non-hodgkin, tulang belakang, kompresi korda spinalis

## PENDAHULUAN

Keganasan pada korda spinalis intramedular cukup jarang, hanya berkisar 4%-10% dari semua tumor sistem saraf pusat. Limfoma Non-hodgkin primer pada vertebra yang muncul tanpa adanya keterlibatan sistemik sangatlah jarang. Tulang hanya tercatat sebesar 1% sebagai sumber primer dari limfoma. Berdasar keseluruhan limfoma pada tulang, hanya 1.7% yang berasal dari vertebra. Gambaran klinis dari pasien umumnya adalah kelemahan dan rasa kebas pada anggota gerak yang berlangsung secara progresif. Lokasi limfoma primer vertebra tersering adalah para-servikalis, diikuti oleh torakalis dan lumbalis. Terdapat sedikit predominansi perempuan, dan usia rata-rata pasien adalah 47 tahun.<sup>1</sup>

Tumor pada vertebra ini tumbuh secara perlahan dan diam-diam dan dapat mencapai ukuran yang cukup besar sebelum akhirnya menimbulkan keluhan yang dirasakan mengganggu secara klinis oleh pasien. Ketika tumor tersebut menekan atau menginfiltrasi korda spinalis, maka gejala yang muncul akan memburuk dengan cepat, sehingga diperlukan terapi bedah untuk menjaga fungsi neurologis dari pasien dan memperbaiki kualitas hidupnya.<sup>1</sup>

Limfoma pada vertebra dapat terjadi pada kompartemen tulang vertebra, ekstradural-epidural, intradural ekstramedular, atau intradural intramedular. Limfoma pada vertebra umumnya disebabkan oleh invasi lokal dari limfoma sistemik. Umumnya, adanya limfoma pada ruang vertebra ini mencerminkan adanya penyebaran keganasan secara hematogenik atau perluasan perineural. Keberadaan limfoma vertebra primer tanpa bukti adanya limfoma sistemik primer sangatlah jarang ditemukan dan memerlukan pemeriksaan yang mendetail.<sup>2</sup>

Penegakan diagnosis dalam kasus limfoma primer pada vertebra memerlukan perpaduan antara

pemeriksaan klinis, pemeriksaan radiologis, dan pemeriksaan histopatologi. Dalam hal pemeriksaan radiologi, berbagai modalitas dapat digunakan untuk mencitrakan limfoma primer pada vertebra, antara lain dengan foto polos vertebra, CT-Scan, MRI, dan pemeriksaan skintigrafi. Namun pemeriksaan radiologi tidak dapat menunjukkan gambaran histologi spesifik dari limfoma vertebra, sehingga pemeriksaan histopatologi tetap memainkan peran kunci dalam diagnosis final dan tipe histologis dari suatu limfoma primer pada vertebra.

## EPIDEMIOLOGI

Sekitar 12.294 orang didiagnosis dengan limfoma non-hodgkin di Inggris pada tahun 2009, dan sekitar 4.452 orang di Inggris meninggal karena penyakit ini di tahun 2010.<sup>3,4</sup> Di Amerika Serikat terdapat 65.540 kasus baru (pada tahun 2007) dan 20.210 kematian (tahun 2008). Lebih dari dua-pertiga pasien berusia 60 tahun atau lebih.<sup>3,4</sup> Limfoma non-hodgkin adalah kanker kelima yang paling sering didiagnosis di Inggris, dengan angka kasus kira-kira sama pada pria dan wanita; namun, karena populasi lebih banyak perempuan daripada laki-laki, angka kejadian laki-laki per 100.000 orang (17,7) lebih tinggi dari kejadian perempuan (12,8).<sup>3</sup>

Insiden limfoma non-hodgkin meningkat di banyak daerah. Di Inggris, Skotlandia, dan Wales, kejadiannya telah meningkat sebesar 35% dalam 30 tahun (1988-2007).<sup>3,4,5</sup> Tren serupa telah dicatat di Amerika Serikat, dengan persentase peningkatan kejadian limfoma non-hodgkin tahunan 3,7% antara tahun 1975 dan 1991, dan peningkatan tahunan 0,3% antara tahun 1992-2007. Insiden di Brazil, India, Jepang, Singapura, dan Eropa barat juga telah meningkat. Alasan peningkatan jangka panjang ini tidak jelas, meskipun munculnya HIV menyebabkan peningkatan tambahan dalam kejadian limfoma non-hodgkin. Kelangsungan hidup di Inggris dan Wales telah meningkat secara substansial selama empat dekade terakhir, dengan 50,8% dari pasien sekarang diharapkan untuk bertahan hidup selama lebih dari 10 tahun, dibandingkan dengan hanya 21,8% dari mereka yang didiagnosis pada awal 1970-an.<sup>6</sup>

## PATOFISIOLOGI

Limfoma adalah tumor padat dari sistem

kekebalan tubuh. Limfoma non-hodgkin mencakup kelompok kanker yang heterogen, 85-90% dari kanker ini berasal dari limfosit B; sisanya berasal dari limfosit T atau limfosit NK. Kelompok keganasan yang beragam ini biasanya berkembang di limfonodi, namun dapat terjadi pada hampir semua jaringan, berkisar dari limfoma folikuler indolen hingga limfoma sel-B besar dan limfoma Burkitt yang lebih agresif. Beberapa sistem klasifikasi yang berbeda telah diusulkan untuk mengelompokkan keganasan ini sesuai dengan karakteristik histologis mereka.<sup>7</sup>

Sistem terbaru adalah edisi keempat klasifikasi WHO untuk tumor dari jaringan hematopoietik dan limfoid, yang diterbitkan pada tahun 2008 (Tabel 1).<sup>8</sup> Klasifikasi ini dibuat berdasarkan edisi ketiga di tahun 2001 dan menggunakan temuan baru dari penelitian klinis dan laboratorium untuk memberikan panduan tentang bagaimana mengenali lesi awal atau *in-situ* dengan penilaian ekspansi klonal sel-B dan yang lebih jarang, ekspansi sel-T, yang tampaknya memiliki penurunan potensi untuk kejadian transformasi maligna; memperhitungkan usia pasien sebagai ciri dari beberapa subtype (misalnya, limfoma folikel dan nodal zona-marginal memiliki varian yang hampir secara eksklusif terdapat pada anak-anak dan secara klinis dan biologis berbeda dari yang mempengaruhi orang dewasa); dan mengakui kategori perbatasan yang memiliki fitur morfologi dan imunofenotip yang sama dengan subtype lain dari limfoma - misalnya, limfoma sel B besar mediastinal primer memiliki fitur yang sama dengan limfoma Hodgkin klasik nodular sklerosis pada mediastinum.<sup>8</sup>

Untuk memahami mekanisme bagaimana terjadinya limfoma, peristiwa yang terjadi selama pematangan sel-B yang normal harus diperhatikan. Selama pengembangan sel-B normal, sel-sel muncul dari jaringan limfoid sentral (sumsum tulang dan timus), di mana gen rekombinasi hasil segmen gen dalam perakitan imunoglobulin rantai-berat dan rantai-ringan, diaktifkan oleh enzim yang menyebabkan putusannya DNA rantai ganda. Pada sel normal, proses perbaikan DNA diaktifkan, tapi pecahan rantai ini dapat berkontribusi untuk translokasi kromosom pada limfoma. Translokasi tersebut biasanya mengakibatkan aktivasi proto-onkogen. Setelah limfosit B telah matur, mereka bermigrasi ke dalam jaringan limfoid perifer (darah, limpa, limfonodi, dan mukosa). Aktivasi sel-B yang normal terjadi di pusat germinal limfonodi ketika antigen yang berkaitan dengan sinyal dari limfosit T mengaktifkan sel B matur. Pusat germinal diduga menjadi sumber berbagai jenis limfoma, termasuk

limfoma sel-B besar difus, limfoma folikular, dan limfoma Burkitt.<sup>9,10</sup> Selama reaksi pusat germinal, sentroblas (sel-B yang membelah dengan cepat dengan inti *non-cleaved*) di zona gelap pusat germinal berkembang cepat dalam menanggapi antigen spesifik sel-T di sekitarnya dan sel dendritik folikular yang membawa antigen. Sentroblas secara berkala memasuki zona cahaya pusat germinal mana mereka menjadi sentrosit (sel-B yang tidak membelah dengan inti *cleaved*), yang mengambil antigen dari sel dendritik folikular dan menyampaikannya kepada sel-T. Sentrosit dapat kembali ke sentroblas, atau berdiferensiasi menjadi sel-B memori atau sel plasma.

**Tabel 1.** Subtipe dari limfoma non-hodgkin berdasarkan klasifikasi WHO 2008.

| <b>Limfoma Sel-B</b>   |  |
|--|--|
| Sel-B prekursor  | Leukemia atau limfoma limfoblastik sel-B prekursor   |
| Sel-B matur  | Leukemia limfositik kronik/limfoma limfositik kecil; limfoma limfoplasmasitik; limfoma splenik marginal-zone. Limfoma sel-B; limfoma folikuler; limfoma sel-mantel; limfoma sel-B besar difus; limfoma Burkitt   |
| Proliferasi sel-B dari potensial malignansi yang belum jelas | Granulomatosis limfomatoid; gangguan limfoproliferatif paska-transplantasi (polimorfik)  |
| <b>Limfoma Sel-T dan Sel-NK</b>                              |  |
| Sel-T prekursor  | Leukemia atau limfoma limfoblastik sel-T prekursor   |
| Sel-T dan sel-NK matur ektranodal                            | Fungoides mikosis; limfoma sel-besar anaplastik kutaneus; limfoma sel-T atau sel-NK ektranodal; limfoma tipe-enteropati; limfoma hepato-splenik; limfoma seperti-panikulitis subkutan; limfoma kutaneus primer CD8-positif; limfoma primer kutaneus sel-T; limfoma primer kutaneus CD4-positif |
| Sel-T dan sel-NK matur nodal                                 | Limfoma sel-T perifer, tidak dijelaskan di tempat lain; limfoma angioimunoblastik; limfoma anaplastik sel besar ALK-positif; limfoma anaplastik sel besar limfoma negatif; leukemia/limfoma sel-T dewasa   |

Selama reaksi pusat germinal ini, sel mengalami dua modifikasi yang berbeda terhadap DNA mereka: rekombinasi *class-switch*, dimana kelas imunoglobulin rantai berat mungkin berubah dari IgM ke IgG, IgA, atau IgE; dan hipermutasi somatik, dimana imunoglobulin variabel (IgV) rantai ringan bermutasi, sehingga memodifikasi afinitas dari populasi sel-B untuk antigen tertentu. Modifikasi genetik yang normal ini adalah

mekanisme kerusakan DNA yang dapat menyebabkan limfoma, dan juga memungkinkan subtype limfoma dibagi menjadi limfoma non-hodgkin dengan dan tanpa mutasi IgV.<sup>7</sup>

## GAMBARAN KLINIS

Gambaran klinis tergantung pada lokasi yang terlibat, perjalanan penyakit dari subtype limfoma, dan ada tidaknya gejala B (kehilangan berat badan > 10%, keringat malam, suhu tubuh > 38 °C). Dua pertiga dari pasien datang dengan limfadenopati tanpa rasa sakit, yang lebih sering multipel daripada limfoma Hodgkin.<sup>11</sup> Limfoma tingkat rendah biasanya muncul dengan limfadenopati perifer yang dapat bervariasi dalam ukuran. Limfoma yang lebih agresif dapat menyebabkan gejala dan tanda-tanda yang berat dan membutuhkan penilaian dan pengobatan yang cepat.

Dalam kebanyakan tumor padat, stadium lanjut dari penyakit sering berkorelasi dengan prognosis yang buruk, tetapi hubungan ini tidak selalu benar pada limfoma. Limfoma non-hodgkin ini dinilai dengan sistem klasifikasi Ann Arbor, yang awalnya dirancang untuk limfoma hodgkin pada tahun 1971 (Tabel 2).<sup>11</sup>

**Tabel 2.** Sistem Staging Ann Arbor

| Definisi             |  |
|----------------------|--|
| <b>Stadium Utama</b> |  |
| I                    | Keterlibatan satu limfonodi atau satu organ atau lokasi ektranodal (IE)  |
| II                   | Keterlibatan dua atau lebih limfonodi regional pada sisi diafragma yang sama, atau keterlibatan lokal dari organ/lokasi ektranodal (IIE) dan satu atau lebih limfonodi regional pada sisi diafragma yang sama                  |
| III                  | Keterlibatan limfonodi regional pada kedua sisi diafragma, yang mungkin disertai dengan keterlibatan lokal dari organ/lokasi ektranodal (IIIE) atau limpa (IIIS) atau keduanya (IIISE); limpa dianggap sebagai suatu limfonodi |
| IV                   | Keterlibatan difus atau tersebar dari satu atau lebih organ ektranodal jauh dengan atau tanpa keterlibatan limfonodi yang berkaitan  |
| <b>Pemodifikasi</b>  |  |
| A                    | Ketiadaan gejala tipe B (lihat di bawah)   |
| B                    | Suhu > 38oC, keringat malam, dan kehilangan berat badan lebih dari 10% selama 6 bulan sebelum masuk rumah sakit didefinisikan sebagai gejala sistemik  |

*The International Prognosis Index (IPI)* (Tabel 3) adalah model prognosis yang paling banyak digunakan untuk pasien dengan limfoma non-hodgkin.<sup>12</sup> Pertama kali diperkenalkan untuk limfoma non-hodgkin agresif, gambaran klinis independen yang terkait dengan kelangsungan hidup adalah usia ( $\leq 60$  tahun vs  $> 60$  tahun), konsentrasi laktat dehidrogenase (normal vs abnormal), status performa *Eastern Cooperative Oncology Group* ( $< 2$  vs  $\geq 2$ ), tahap Ann Arbor (I/II vs III/IV), dan jumlah situs ektranodal yang terlibat ( $\leq$  satu vs  $>$  satu). Dari sistem ini, terdapat empat kelompok risiko yang digambarkan: berisiko rendah (nol sampai satu fitur klinis), risiko rendah-menengah (dua fitur), berisiko tinggi-menengah (tiga fitur), dan berisiko tinggi (4-5 fitur).

**Tabel 3.** *The International Prognostic Index* untuk limfoma

| NCCN-IPI                 | Skor |
|--------------------------|------|
| Usia                     |      |
| > 40 hingga 60 tahun     | 1    |
| > 60 hingga 75 tahun     | 2    |
| > 75 tahun               | 3    |
| LDH, normalisasi         |      |
| 1 hingga 3 kali normal   | 1    |
| > 3 kali normal          | 2    |
| Stadium III/IV           | 1    |
| Penyakit ektranodal      | 1    |
| Status performa $\geq 2$ | 1    |
| 0-1 : rendah             |      |
| 2-3 : rendah-sedang      |      |
| 4-5 : tinggi-sedang      |      |
| $\geq 6$ : tinggi        |      |

## LIMFOMA NON-HODGKIN PRIMER DI VERTEBRA

Keterlibatan tulang sebagai primer pada saat pasien datang jarang terjadi pada limfoma non-hodgkin. Ketika gejala yang muncul sudah cukup lanjut, mungkin sulit untuk menentukan apakah sumber utamanya berasal dari tulang atau sekunder karena penyebaran dari lokasi lain. Definisi yang diterima untuk limfoma tulang primer adalah keterlibatan tulang, tanpa bukti penyakit sistemik.<sup>13</sup> Definisi yang lebih menyeluruh adalah bahwa adanya lesi tunggal yang berlangsung selama lebih dari enam bulan tanpa bukti keterlibatan sistemik.<sup>14,15</sup> Ini digunakan untuk menyingkirkan kemungkinan sumber utama penyakit yang tidak terdeteksi. Bentuk limfoma non-hodgkin ini sangat langka, menyumbang hanya 1% dari semua

kasus limfoma non-hodgkin, dan dari jumlah ini lokasi primer di vertebra hanya 1.7% dari limfoma tulang primer.<sup>1</sup> Lokasi lain yang sering untuk limfoma tulang adalah di tulang pendek dengan predileksi di skapula, ileum, femur, dan tibia.

Umumnya, pasien akan datang dengan keluhan kompresi tulang belakang dengan gangguan sensoris maupun motoris. Temuan ini akan didukung oleh pencitraan pra-operasi, temuan saat-operasi, dan analisis patologis. Tidak ada sumber penyakit primer di luar vertebra yang dapat ditemukan hingga enam bulan setelah diagnosis awal. Kasus limfoma non-hodgkin pada vertebra tidak banyak dilaporkan pada literatur.

Limfoma tulang primer sering ditandai oleh lesi osteolitik. Namun, gambaran tersebut dapat dengan mudah terlewatkan pada foto polos.<sup>16</sup> Rasa nyeri lokal dan gejala tipe B, meliputi kelelahan umum, keringat malam, dan penurunan berat badan sering ditemukan. Temuan tersebut merupakan temuan yang non-spesifik, tapi dapat mengarahkan pemeriksaan diagnostik lebih lanjut lainnya. Diagnosis jaringan dengan biopsi dari limfonodi yang berdekatan atau langsung dari tulang yang terlibat akan mengkonfirmasi diagnosis. Ketika didiagnosis melalui biopsi, tumor derajat tinggi jarang ditemukan, dan derajat yang paling sering yang diidentifikasi adalah derajat menengah, diikuti oleh lesi derajat rendah.<sup>17,18</sup>

Ketika limfoma melibatkan tulang belakang, seringnya ditemukan terisolasi di ruang epidural dan sebagai akibat dari penyebaran sekunder.<sup>19,20</sup> Lokasi tumor dalam ruang epidural dapat bervariasi, tapi ada kecenderungan untuk terjadi pada vertebra torakal.<sup>17,21</sup> Beberapa laporan kasus dengan limfoma berasal dari epidural spinal telah dilaporkan, terutama di lokasi torakolumbalis dan diduga berasal dari epidural, bukan dari tulang.<sup>17,22</sup> Meskipun masih kontroversial, diperkirakan bahwa limfoma epidural primer dapat berasal dari jaringan limfoid normal dalam ruang epidural. Namun, kemungkinan penyebaran dari limfonodi yang berdekatan tidak dapat diabaikan begitu saja.

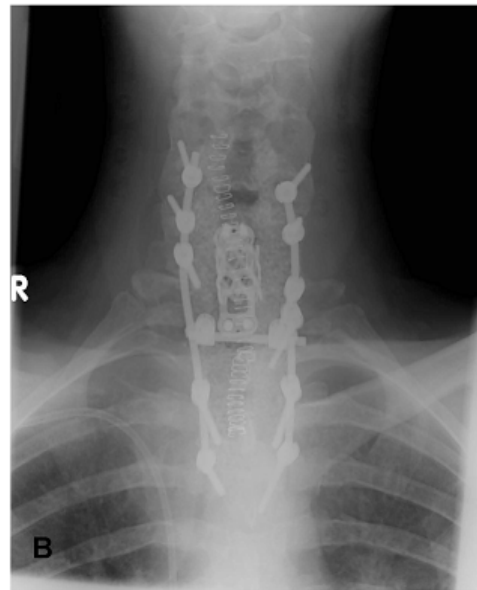
Terlepas dari lokasi lesi di vertebra atau asal limfoma, pasien dengan limfoma di vertebra beresiko mengalami kerusakan neurologis. Temuan klinis yang dihasilkan massa epidural vertebra yang menekan medula spinalis meliputi rasa nyeri, kelemahan motorik, defisit sensorik, dan potensi gangguan usus atau disfungsi kandung kemih. Jika tidak diobati, maka dapat berlanjut menjadi paralisis. Pengobatan lesi ini

merupakan kombinasi, dan meliputi operasi, radioterapi, dan kemoterapi.<sup>23</sup> Dalam kasus gangguan neurologis akut, direkomendasikan melakukan dekompresi bedah.

## GAMBARAN RADIOLOGIS

Radiologi memainkan peran penting dalam mendiagnosis kelainan pada tulang vertebra. Seiring perkembangan teknik pemeriksaan radiologi, pencitraan limfoma pada tulang vertebra berkembang dari pencitraan foto polos, CT-Scan, MRI, hingga menggunakan pencitraan fungsional skintigrafi.

Foto polos dari vertebra tidak banyak membantu pada kasus limfoma primer pada tulang vertebra, dan tidak dapat membedakan apakah lesinya berasal dari proses primer ataukah sekunder metastasis. Gambaran yang dapat dilihat pada foto polos hanyalah destruksi tulang, yang terlihat pada 30-42% pasien.<sup>24,25</sup> Foto polos vertebra dapat digunakan sebagai pencitraan *follow-up* dari tindakan terapi perbaikan vertebra (Gambar 1).



**Gambar 1.** Foto polos vertebra paska-operasi menunjukkan penempatan rangka korpektomi ventral anterior pada C7

CT-Scan umumnya menunjukkan suatu massa epidural yang melibatkan tulang vertebra dengan karakteristik homogen, sedikit hiperdens, dan pada pemberian kontras menunjukkan penyngatan.<sup>26</sup> Pencitraan CT-Scan juga akan menunjukkan destruksi dari korpus vertebra yang terlibat, di mana akan

muncul suatu massa dengan densitas jaringan lunak yang menggantikan korpus vertebra tersebut. Seiring perjalanan penyakit, massa tersebut akan menginfiltrasi ke area posterior dan pada akhirnya memasuki kanalis spinalis serta memberikan penekanan pada korda spinalis.<sup>27</sup>

MRI merupakan pencitraan pilihan dalam kelainan-kelainan yang melibatkan sistem saraf pusat, baik di otak maupun kanal spinalis. Keunggulan MRI adalah resolusi jaringan lunak yang lebih baik daripada CT-Scan. Selain itu, MRI memiliki kemampuan pencitraan fungsional di samping pencitraan anatomis.

MRI pada pasien limfoma primer vertebra umumnya memberikan gambaran destruksi inkomplit hingga komplit, kolaps korpus vertebra, dan pengisian area korpus vertebra oleh jaringan lunak yang memiliki komponen epidural dan menyebabkan kompresi atau penyempitan pada kanal spinalis. Pemberian agen kontras Gadolinium akan menghasilkan penyangatan yang relatif homogen pada massa limfoma tersebut.<sup>27</sup>

Sekuens pencitraan MRI T1-weighted akan memberikan gambaran isointens hingga hipointens, dan sekuens T2-weighted akan memberikan gambaran yang hiperintens, serta akan menyangat pada sekuens T1W paska pemberian gadolinium (Gambar 2).



**Gambar 2.** Sekuens T2W MRI potongan sagital menunjukkan suatu massa hiperintens yang mendestruksi dan menggantikan korpus vertebra C7 disertai kompresi pada korda spinalis pada ruang epidural.

Pemeriksaan tulang menggunakan SPECT atau PET-Scan merupakan teknik pencitraan menggunakan radiofarmaka untuk mengetahui pola metabolisme suatu lesi. Penggunaan radiofarmaka memiliki keunggulan dan kelemahan. Keunggulan dari pemeriksaan tersebut adalah mampu mendeteksi lesi yang sangat dini dan mungkin belum memberikan gambaran kelainan pada pencitraan anatomis. Selain itu, skintigrafi dapat digunakan untuk melihat adanya metastasis awal di lokasi lain. Kelemahan dari skintigrafi adalah penggunaan radiofarmaka internal yang memberikan radiasi terhadap tubuh. Selain itu, pemeriksaannya cukup mahal dan tidak tersedia luas di berbagai tempat. Pencitraan fungsional saja tidak dapat memberikan informasi anatomis yang mencukupi, sehingga dikembangkan modalitas pencitraan hibrid yang menggabungkan antara pencitraan anatomis dan fungsional, seperti SPECT-CT, PET-CT, dan PET-MRI.<sup>28</sup>

Pada limfoma tulang vertebra, agen radiofarmaka yang umum digunakan adalah 2-deoxy-2-(18F)fluoro-D-glucose (FDG). Pemeriksaan PET-Scan menggunakan FDG akan menunjukkan hiperintensitas atau hipermetabolisme yang tinggi pada korpus vertebra torakalis yang terlibat.<sup>28</sup>

Hematoma epidural spinal harus dipertimbangkan sebagai salah satu diagnosis banding karena memberikan gambaran MRI radiologis yang dapat menyerupai limfoma primer pada vertebra, yaitu hiperintens pada T1WI dan T2WI.<sup>26</sup> Penyakit lain yang dapat menyerupai limfoma primer vertebra adalah abses epidural. Abses epidural memiliki bentuk fusiform dan berpusat serta merupakan kelanjutan dari diskus yang abnormal serta korpus vertebra yang berdekatan, dan memberikan gambaran MRI dengan intensitas yang lebih rendah daripada diskus yang normal.<sup>26</sup> Technetium-99 (99Tc) merupakan agen radiofarmaka lain yang dapat digunakan untuk skintigrafi tulang, walaupun sensitivitas dan spesifisitasnya untuk limfoma vertebra masih kontroversial karena belum banyak penelitian yang dilakukan untuk menilai akurasi diagnostiknya.<sup>26</sup>

## LAPORAN KASUS

Seorang laki-laki berusia 75 tahun dikirim ke RSUP Dr. Sardjito dengan keluhan kelemahan anggota gerak bawah bilateral. Rasa lemah ini telah dirasakan pasien memburuk selama 6 bulan terakhir. Pasien juga mengeluhkan nyeri punggung bagian bawah dengan

intensitas ringan hingga sedang. Nyeri punggung tersebut seringkali dirasakan meluas hingga ke daerah depan di sekitar pusar. Selain keluhan tersebut, pasien juga merasakan gangguan kesulitan dalam buang air kecil dan buang air besar serta adanya rasa kebas dari daerah pusar ke bawah. Pasien masih dapat beraktivitas rutin.

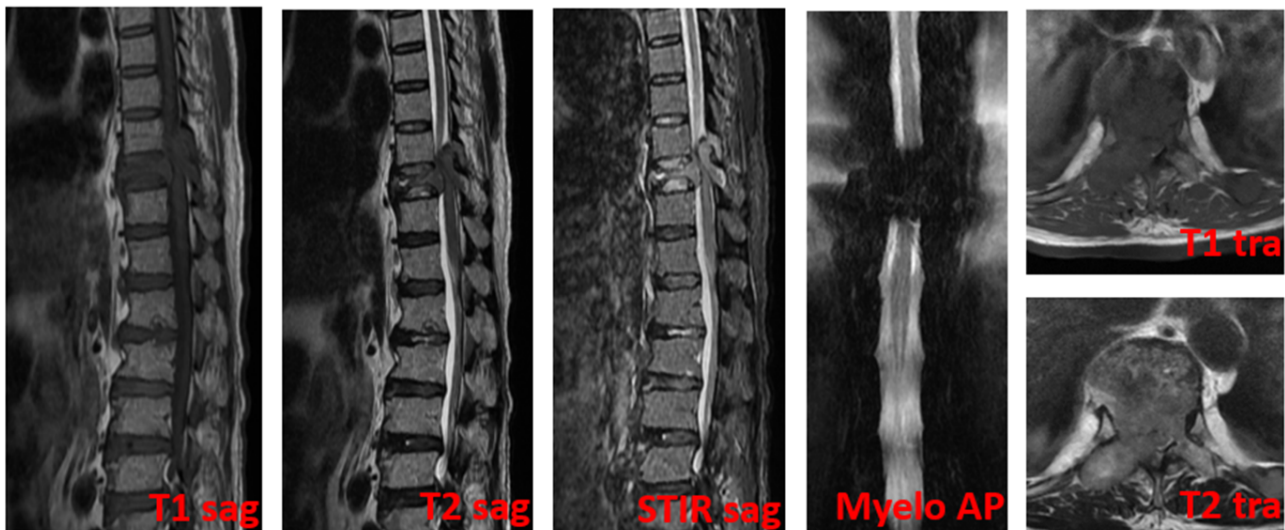
Sekitar 3 bulan sebelum masuk rumah sakit, nyeri punggung bawah pasien dirasakan makin memberat dan pasien merasakan ada sensasi tertusuk-tusuk dan rasa panas terbakar yang menyebar di sekitar pusar. Nyeri dirasakan memberat terutama pada malam hari. Pada saat ini pasien juga mengeluhkan kesulitan buang air kecil dan buang air besar.

Lebih kurang 1 bulan sebelum masuk RSUP Dr. Sardjito, pasien berobat di suatu klinik di daerah Gunung Kidul di mana pasien menjalani rawat inap dan didiagnosis sebagai batu ginjal. Kemudian, pasien dirujuk ke rumah sakit pemerintah tingkat sekunder. Di rumah sakit tersebut, pasien didiagnosis sebagai hernia nukleus pulposus (HNP) dan dirujuk ke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Dua minggu sebelum masuk rumah sakit, nyeri dirasakan sangat berat dan disertai gangguan buang air kecil dan buang air besar serta peningkatan rasa kebas dan tebal-tebal di pusar ke bawah. Kurang lebih 1 minggu terakhir, pasien merasakan kelemahan kedua anggota gerak bawah makin memberat.

Pada pasien, ditemukan adanya penurunan berat badan yang cukup signifikan dalam 3 bulan terakhir. Tidak ada riwayat batuk lama, diabetes mellitus, ataupun hipertensi.

Pada pemeriksaan fisik yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, keadaan umum pasien tampak lemah dengan *Glasgow Comma Scale* E4V5M6 dengan tingkat kesadaran kompos mentis penuh. Pemeriksaan tanda-tanda vital menunjukkan hasil yang normal. Pemeriksaan fisik seluruh korpus secara umum tidak menemukan adanya kelainan yang tampak jelas. Selain itu, tidak ditemukan adanya limfonodi teraba pada pemeriksaan di daerah leher, ketiak, lipat paha, dan daerah korpus lainnya.

Pemeriksaan khusus neurologis terhadap sistem saraf pusat memberikan hasil yang normal. Namun pemeriksaan neurologis terhadap anggota gerak menggambarkan adanya kelemahan yang cukup jelas serta peningkatan refleks fisiologis pada kedua anggota gerak bawah. Pada pemeriksaan kekuatan anggota gerak bawah, didapatkan hasil nilai 1 dari maksimal 5 pada kedua anggota gerak bawah. Ditemukan juga adanya hipoestesia, atau penurunan kemampuan sensoris, pada level vertebra torakalis ke-10 dan teritori di bawahnya. Pasien dirawat dengan diagnosis LBP cum paraparese spastik kronis progresif cum hipoestesi setinggi medula spinalis torakalis 10 ke bawah cum



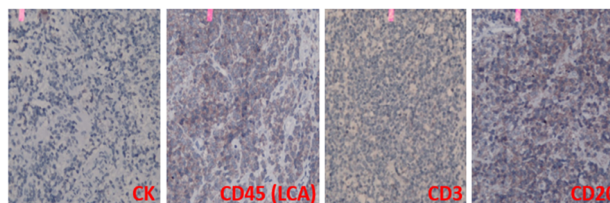
**Gambar 3.** Lesi ektradural ireguler yang isointens-hipointens pada T1, hiperintens pada T2, dan hiperintens pada T2-fat supressed tampak mendestruksi lamina, pedikel kanan, dan menggantikan korpus vertebra T10 yang mengkompresi dan mendeviasi kanalis spinalis dan korda spinalis ke arah kiri depan.

retensi urin et alvi et causa hernia nukleus pulposus dengan diagnosis banding *space-occupying process*.

Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan memberikan hasil angka leukosit 7.82, angka eritrosit 3.10, hemoglobin 10.7, angka trombosit 121 ribu, kreatinin 0.81, dan pemeriksaan kimia darah lainnya yang memberikan hasil normal. Pasien dinilai mengalami anemia ringan.

Pasien kemudian menjalani pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* vertebra torakolumbal. Dilakukan pemeriksaan MRI dengan sekuens T1 dan T2 *spin echo*, STIR, dan Myelografi 2D dengan ketebalan irisan 5 mm. Pemeriksaan MRI ini menunjukkan adanya suatu lesi ekstradural soliter dan ireguler di vertebra torakalis ke-10 yang isointens pada T1, hiperintens pada T2, dan hiperintens pada *fat-supressed* yang tampak mendestruksi lamina, pedikel kanan, dan korpus vertebra torakalis 10 serta menekan dan mendeviasi kanal spinalis dan korda spinalis ke arah anterior kiri. Lesi tersebut diinterpretasikan sebagai suatu tumor tulang primer dari vertebra torakalis ke-10 dengan diagnosis banding berupa lesi metastasis tulang (Gambar 3).

Alur penegakan diagnosis dilanjutkan dengan pemeriksaan histopatologi. Dengan biopsi inti, diambil sampel jaringan tumor dari vertebra torakalis ke-10. Pemeriksaan histopatologis awal non-immunohistokimia menunjukkan suatu pola histologi yang mirip antara karsinoma sel skuamosa *undifferentiated* dengan gambaran histologi limfoma. Pemeriksaan imunohistokimia yang dilakukan berikutnya menggunakan *staining* CK dan LCA. Pada preparat CK didapatkan hasil negatif, dan didapatkan hasil positif pada preparat LCA. Hal ini menunjukkan bahwa sediaan tersebut bukan berasal dari keganasan sel skuamosa, namun mengarah pada keganasan yang berasal dari sistem limfoid. Dari pemeriksaan CK dan LCA ini, diagnosis sudah dapat diarahkan pada suatu limfoma. Pemeriksaan imunohistokimia berikutnya dilakukan dengan *staining* CD3 dan CD20 untuk menentukan sub-tipe dari limfoma ini. Pada pemeriksaan tersebut didapatkan hasil negatif untuk CD3 dan positif untuk CD20. Kesimpulan dari pemeriksaan histopatologi imunohistokimia ini adalah suatu sediaan yang positif terhadap pewarnaan LCA, dan kemudian positif terhadap pewarnaan CD20, sehingga dikesankan sebagai suatu limfoma non-hodgkin sel-B ekstranodal primer yang berasal dari vertebra torakalis ke-10 (Gambar 4).



**Gambar 4.** Pemeriksaan patologikal non-immunohistokimia awal menunjukkan pola yang serupa dari karsinoma sel skuamosa *undifferentiated* dengan limfoma. Kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia yang menunjukkan CK negatif dan LCA positif yang mengarah pada diagnosis limfoma. Pemeriksaan imunohistokimia lanjutan menunjukkan CD3 negatif dan CD20 positif yang menyimpulkan diagnosis akhir sebagai limfoma non-hodgkin sel-B primer ekstranodal dari vertebra torakalis T10

Pada pasien ini kemudian dilakukan tindakan pembedahan segera berupa laminektomi, dekompresi, stabilisasi untuk menjaga fungsi neurologis pasien serta mempertahankan kualitas hidup yang baik.

## PEMBAHASAN

Keluhan utama nyeri pinggang pada pasien usia dewasa tua merupakan permasalahan klinis yang harus dicari penyebabnya, dan peranan pemeriksaan penunjang, khususnya radiologi sangat diperlukan. Secara umum, keluhan nyeri pinggang dapat disebabkan dari berbagai sistem organ. Gangguan pada sistem muskuloskeletal dapat menjadi salah satu penyebab tersering gangguan pada daerah pinggang bawah, terutama pada pasien-pasien berusia lanjut. Gangguan pada muskuloskeletal dapat berasal dari sistem otot, di mana paling sering terjadi strain pada otot pinggang bawah akibat penggunaan berlebihan, atau kontusio pada otot akibat suatu jenis trauma. Sistem tulang juga dapat menjadi sumber penyebab nyeri, dan memiliki etiologi yang sangat bervariasi, bergantung pada usia pasien. Pada usia muda, nyeri pinggang karena penyakit tulang dapat diakibatkan oleh trauma (dislokasi atau fraktur), penyakit kongenital, kelainan metabolisme, atau infeksi. Pada usia lebih lanjut, dua penyebab utama pada sistem tulang belakang adalah degeneratif (arthrosis) dan keganasan pada tulang, baik primer maupun sekunder. Gangguan pada sistem muskuloskeletal ini memiliki manifestasi klinis berupa nyeri tumpul dan konsisten, yang sebagian besar diketahui faktor penyebabnya, memiliki titik lokasi paling nyeri, sifatnya nyerinya lokal dan tidak menjalar,

serta umumnya mereda dengan pemberian analgesik, *muscle relaxant*, dan pemijatan atau fisioterapi. Gangguan sistem lain yang memiliki manifestasi nyeri pinggang adalah gangguan pada sistem neurologik. Gangguan pada sistem tersebut dapat bersifat primer, yang artinya gangguan timbul pada sistem neurologik itu sendiri, atau bersifat sekunder akibat kelainan pada struktur lain. Gangguan neurologik primer di daerah pinggang bawah, antara lain infeksi, tumor, dan kelainan kongenital. Sementara gangguan neurologik sekunder pada daerah pinggang bawah umumnya disebabkan kelainan pada tulang belakang yang memberikan kompresi pada medula spinalis. Hipertrofi otot ligamentum flavum juga dapat memberikan penekanan pada medula spinalis. Karakteristik nyeri karena gangguan neurologik umumnya adalah sensasi nyeri tajam seperti tertetrum, tertusuk, atau rasa panas terbakar yang menjalar sesuai alur persarafan struktur saraf yang terkena, dan tidak mereda hanya dengan pemberian analgesik biasa. Kelainan lain di luar sistem muskuloskeletal dan neurologik juga dapat memberikan pasien keluhan nyeri pinggang. Gangguan paling sering adalah kelainan pada traktus urogenital, yang memiliki dermatom saraf sensorik pada daerah pinggang dan pinggang bawah. Kelainan seperti nefrolitiasis, ureterolitiasis atau hidronefrosis sering bermanifestasi sebagai nyeri pinggang. Karakteristik nyeri pada lokasi ini umumnya bersifat kolik dan tidak jelas titik lokasi yang paling nyeri.

Keluhan utama pada pasien ini adalah nyeri pinggang yang disertai oleh kelemahan anggota gerak bawah serta rasa kesemutan serta kebas pada punggung ke bawah. Nyeri dirasakan terus menerus dan berlangsung selama beberapa bulan, dengan intensitas yang makin meningkat. Selain itu ditemukan pula adanya gangguan retensi buang air kecil dan buang air besar. Dari karakteristik nyeri serta gejala yang menyertainya, dapat disingkirkan kemungkinan penyebab nyeri dari kelainan pada traktus urinarius. Kemungkinan penyebab keluhan seperti ini adalah bersumber dari sistem muskuloskeletal atau neurologik.

Pemeriksaan pencitraan dilakukan untuk mencari penyebab serta perluasan dari gangguan ini. Pencitraan MRI merupakan pencitraan yang dipilih, karena selain dapat menggambarkan adanya gangguan pada sistem neurologik, juga dapat menggambarkan kelainan pada sistem muskuloskeletal dengan cukup baik. Pemeriksaan MRI vertebra yang dilakukan memberikan hasil adanya suatu lesi pada korpus vertebra torakal ke-10, di mana lesi tersebut memiliki karakteristik isointens hingga hipointens pada T1W, hiperintens pada T2W,

dan hiperintens pada T2W *fat-suppressed*. Lesi tersebut juga tampak mendestruksi serta menggantikan korpus vertebra torakal ke-10, serta meluas ke arah posterior sehingga menyempitkan kanal spinalis dan menekan korda spinalis. Gambaran MRI dari lesi tersebut menunjukkan suatu massa primer dari vertebra yang mendesak medula spinalis. Pemeriksaan histopatologis dilakukan untuk menentukan diagnosis final dari massa tersebut. Gambaran awal pemeriksaan patologis tanpa imunohistokimiawi menunjukkan gambaran yang mirip antara suatu limfoma dengan karsinoma sel skuamosa. Pemeriksaan imunohistokimiawi dengan CK, LCA, CD3, dan CD20 mengkonfirmasi massa tersebut sebagai suatu limfoma non-hodgkin sel-B primer di vertebra.

Penyakit limfoma non-hodgkin primer di tulang merupakan suatu limfoma yang jarang, hanya 1% dari keseluruhan limfoma. Lokasi primer limfoma tulang di vertebra juga sangat jarang, hanya 1.7% dari keseluruhan limfoma tulang. Sehingga, penegakan diagnosis kasus ini juga sangat sulit karena terbatasnya literatur yang tersedia. Limfoma sendiri merupakan tumor solid yang berasal dari sistem kekebalan tubuh. Limfoma dapat terjadi pada limfonodi di sepanjang jaringan limfatik tubuh, atau terjadi di luar limfonodi, yang dikenal sebagai limfoma ektranodal. Limfoma ektranodal dapat terjadi di mana saja pada hampir semua organ tubuh. Sesuai dengan definisi limfoma ektranodal primer, maka kelainan limfoma pada tulang ini harus berlangsung selama lebih dari enam bulan tanpa bukti keterlibatan sistemik.<sup>14,15</sup> Pasien dengan limfoma primer vertebra umumnya akan mengeluhkan gangguan-gangguan motoris maupun sensoris yang terkait kompresi medula spinalis, antara lain rasa nyeri yang menjalar ke tungkai bawah, kelemahan anggota gerak bawah, rasa kebas atau hipoestesi punggung ke bawah, dan gangguan fungsi buang air kecil dan buang air besar. Diagnosis pastinya sendiri hanya dapat dilakukan menggunakan pemeriksaan histopatologis dengan pengecatan imunohistokimiawi.<sup>17,18</sup> Pemeriksaan radiologis dapat membantu untuk menyingkirkan penyakit lain dan menilai tingkat penyakit limfoma vertebra. Pemeriksaan foto polos tidak banyak membantu, dan saat ini MRI lebih banyak digunakan untuk membantu diagnosis.<sup>16</sup> Limfoma tulang vertebra dapat ditangani dengan terapi kombinasi bedah, radioterapi, dan kemoterapi.<sup>23</sup> Dalam kasus pasien mengalami gangguan neurologis akut, maka tindakan dekompresi medula spinalis secara bedah direkomendasikan untuk segera dilakukan.

Beberapa penyakit dapat menyerupai gambaran radiologis dari limfoma primer vertebra, antara lain hematoma epidural spinal, dan abses epidural. Pada

hematoma epidural, akan memberikan gambaran MRI pada vertebra berupa lesi hiperintens pada T1W dan T2W.<sup>26</sup> Sementara pada abses epidural, akan memiliki bentuk yang fusiform dan berpusat serta merupakan kelanjutan dari diskus yang abnormal serta korpus vertebra yang berdekatan, yang mana akan memberikan gambaran MRI dengan intensitas yang lebih rendah dibandingkan diskus yang normal.<sup>26</sup> Untuk membedakan limfoma primer vertebra dengan hematoma epidural dan abses epidural, maka kombinasi antara pemeriksaan klinis, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan radiologis sangatlah penting. Dari aspek klinis, pasien dengan hematoma epidural umumnya memiliki riwayat trauma, tindakan iatrogenik, malformasi arteri-vena spinal, walaupun dapat juga terjadi secara spontan. Hematoma epidural spinal memiliki gejala yang hampir sama dengan limfoma primer vertebra, yaitu adanya rasa nyeri dan gangguan akibat kompresi medula spinalis.<sup>29</sup> Abses epidural cukup jarang ditemukan, namun biasanya memerlukan tindakan yang segera. Manifestasi klinisnya kadang tidak spesifik, namun dapat meliputi nyeri pada tulang belakang, demam, dan gangguan neurologis. Tanda awal yang ditemukan adalah adanya nyeri tekan terlokalisir yang berat. Pemeriksaan foto polos dapat menunjukkan adanya penyempitan diskus dan lisis tulang yang menunjukkan adanya diskitis dan osteomyelitis. Pemeriksaan MRI akan memberikan penyngatan yang homogen dari area abses pada tahap plegmonosa, namun pada tahap telah mencair, maka pemeriksaan MRI kontras akan menunjukkan penyngatan perifer yang heterogen.<sup>30</sup>

Pada pasien kasus ini, adanya gangguan neurologis yang mengganggu kualitas hidup harian pasien dan menjadi komorbiditas harus segera ditangani agar kondisi pasien tidak memburuk. Setelah alur penegakan diagnosis selesai dengan pencitraan MRI dan pemeriksaan imunohistokimia, maka dilakukan tindakan pembedahan berupa laminektomi, dekomresi, stabilisasi. Hasil dari operasi dekomresi ini mengurangi rasa nyeri pasien dan dapat mengurangi sebagian gangguan neurologis yang dialami pasien, sehingga kualitas hidup dan aktivitas pasien sehari-hari dapat membaik.

## KESIMPULAN

Limfoma non-hodgkin primer di vertebra merupakan suatu keganasan yang sangat jarang ditemukan dengan referensi literatur yang sangat

terbatas. Pasien umumnya datang dengan keluhan nyeri punggung dan gangguan sensoris serta motoris sesuai dengan segmen korda spinalis yang terkena. Umumnya keluhan muncul karena penekanan atau infiltrasi korda spinalis oleh massa.

Radiologi memegang peranan kunci dalam penegakan diagnosis berbagai kelainan neurologis di sistem saraf pusat. Pemeriksaan foto polos mungkin akan menunjukkan suatu lesi destruktif di tulang belakang, namun memiliki keterbatasan dalam menentukan penyebabnya. Pemeriksaan CT dapat menunjukkan secara lebih jelas kerusakan struktur di sekitar, serta menunjukkan luas dari tumor tulang belakang, namun tidak dapat menggambarkan dengan baik gangguan pada sistem neurologis. Pemeriksaan MRI memungkinkan dokter ahli radiologi untuk membedakan apakah suatu lesi pada vertebra merupakan lesi degeneratif, lesi metastasis, atau lesi primer di tulang. MRI juga merupakan pencitraan pilihan untuk menilai sejauh mana perluasan dan infiltrasi tumor tulang belakang terhadap sistem neurologis. Selain itu, pemeriksaan histopatologi dengan imunohistokimia dapat membantu mengkonfirmasi diagnosis dan menentukan subtype dari tumor yang ditemukan.

Diperlukan kerja sama multidisipliner yang baik dalam penanganan kasus limfoma non-hodgkin primer di tulang belakang dikarenakan kasusnya yang sangat jarang dan prognosisnya yang buruk apabila tidak ditangani tepat waktu. Dokter ahli radiologi harus familier dengan berbagai gambaran tumor tulang belakang sehingga dapat mendiagnosis dengan akurat berbagai kelainan pada tulang belakang.

## REFERENSI

1. Smith Z, Sedrak M, Khoo L. Primary bony non-hodgkin lymphoma of the cervical spine: a case report. *J Med Case Rep*. 2010;4(1):35.
2. Haque S, Law M, Abrey L, Young R. Imaging of Lymphoma of the Central Nervous System, Spine, and Orbit. *Radiologic Clinics of North America*. 2008;46(2):339-61.
3. Office for National Statistics. Cancer statistics registrations: registrations of cancer diagnosed in 2007, England. Series MB1 no. 38. Surrey, UK: Office of Public Sector Information, 2010.
4. Cancer Research UK. Non-hodgkin lymphoma (NHL) statistics— key facts. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/keyfacts/non->

- hodgkin-lymphoma/ (accessed April 08, 2016).
5. Cancer Research UK. Non-hodgkin lymphoma—UK incidence statistics. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/nhl/incidence/> (accessed April 08, 2016).
  6. Cancer Research UK press release. Long term survival from once-deadly cancers doubles. Monday 12 July 2010. <http://info.cancerresearchuk.org/news/archive/pressrelease/2010-07-12-deadlycancer-survival-doubles> (accessed April 08, 2016).
  7. Shankland K, Armitage J, Hancock B. Non-hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 2012;380(9844):848-57.
  8. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th edn. Lyon, France: IARC Press, 2008.
  9. Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med* 2010; 362: 1417-29.
  10. Allen CD, Okada T, Cyster JG. Germinal-center organization and cellular dynamics. *Immunity* 2007; 27: 190–202.
  11. Narayanan S, Savage KJ. Staging and prognostic factors. In: Armitage JO, Mauch PM, Harris NL, Coiffier B, Dalla-Favera R, eds. *Non-hodgkin lymphomas*, 2nd edn. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer and Lippincott Williams and Wilkins, 2010: 149–71.
  12. The International NHL Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329: 987–94.
  13. Franczyk J, Samuels T, Rubenstein J, Srigley J, Morava-Protzner I: Skeletal lymphoma. *Can Assoc Radiol J* 1989, 40(2):75-9.
  14. Becker S, Babisch J, Venbrocks R, Katencamp D, Wurdinger S: Primary non-hodgkin lymphoma of the spine. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998, 117(6-7):339-401.
  15. Farres M, Dock W, Augustin I, Windhager R, Riegler M, Eibenberger K, Grabenwoger F: The radiological clinical picture of primary bone lymphomas. *Rofo* 1993, 158(6):589-93
  16. Rathmell AJ, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Clark RM: Localized extradural lymphoma: survival, relapse pattern and functional outcome. The Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Radiother Oncol* 1992, 24(1):14-20.
  17. Lyons M, O'Neill BP, Marsh WR, Kurtin PJ: Primary spinal epidural non-hodgkin's lymphoma: report of eight patients and review of the literature. *Neurosurgery* 1992, 30(5):675-80.
  18. Eeles R, O'Brien P, Horwich A, Brada M: Non-hodgkin's lymphoma presenting with extradural spinal cord compression: functional outcome and survival. *Br J Cancer* 1991, 63(1):126-9.
  19. Becker S, Babisch J, Venbrocks R, Katencamp D, Wurdinger S: Primary non-hodgkin lymphoma of the spine. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998, 117(6-7):339-401.
  20. MacVicar D, Williams MP: CT Scanning in epidural lymphoma. *Clin Radiol* 1991, 43:95-102.
  21. Epelbaum R, Haim N, Ben-Shahar M, Ben-Arie Y, Feinsod M, Cohen Y: Non-hodgkin's lymphoma presenting with spinal epidural involvement. *Cancer* 1986, 58(9):2120-4.
  22. Boukobza M, Mazel C, Touboul E: Primary vertebral and spinal non-hodgkin's lymphoma with spinal cord compression. *Neuroradiology* 1996, 33:333-7
  23. Young RF, Post EM, King GA: Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980, 53:741-8.
  24. Bucy PC, Jerva MJ (1962) Primary epidural spinal lymphosarcoma. *J Neurosurg* 19:142-152
  25. Haddad R, Thaetl JF, Kiely JM, Harrison EE Jr, Miller RH (1976) Lymphoma of the spinal extradural space. *Cancer* 38:1862-6
  26. Boukobza M, Mazel C, Touboul E. Primary vertebral and spinal epidural non-hodgkin's lymphoma with spinal cord compression. *Neuroradiology*. 1996;(38):333-7.
  27. Smith Z, Sedrak M, Khoo L. Primary bony non-hodgkin lymphoma of the cervical spine: a case report. *J Med Case Rep*. 2010;4(1):35.
  28. Atas E, Kesik V, Kismet E, Koseoglu V. Primary Vertebral Lymphoma Presenting with Fracture. *Indian Pediatrics*. 2013;(50):512-3.
  29. Knipe H. Spinal epidural haematoma | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia.org. 2016 [cited 9 April 2016]. Available from: <http://radiopaedia.org/articles/spinal-epidural-haematoma>
  30. Ren J. Spinal epidural abscess | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia.org. 2016 [cited 9 April 2016]. Available from: <http://radiopaedia.org/articles/spinal-epidural-abscess>

## Penelitian :

131 - 137

**PERBANDINGAN PENYANGATAN SENYAWA PENGONTRAS NANO PARTIKEL EMAS DENDRIMER POLY(AMIDOAMINE) KONSENTRASI DAN DELAY TIME BERBEDA PADA HEPAR TIKUS DENGAN PEMERIKSAAN COMPUTED TOMOGRAPHY**

Indrarini Listyowati, Rista D. Soetikno, Leni Santiana

138 - 144

**HUBUNGAN ANTARA LUAS LESI PADA FOTO TORAKS PENDERITA TB PARU DEWASA YANG MEMILIKI RIWAYAT DIABETES MELITUS DENGAN INDEKS MASSA TUBUH DI RUMAH SAKIT HASAN SADIKIN BANDUNG**

Ina Edwina, Rista D. Soetikno, Irma H.Hikmat

145 - 153

**UJI DIAGNOSTIK MAMOGRAFI DIBANDINGKAN DENGAN HISTOPATOLOGI INVASIVE CARCINOMA PADA PENDERITA KARSINOMA PAYUDARA DI RUMAH SAKIT DR HASAN SADIKIN BANDUNG**

Hari Soekersi, Yuki Mulyani

154 - 158

**HUBUNGAN ANTARA UKURAN CORPUS CALLOSUM PADA ANAK USIA 1-5 TAHUN YANG MRI OTAKNYA TAK TAMPAK KELAINAN DENGAN TINGKAT KEPARAHAN KETERLAMBATAN PERKEMBANGAN GLOBAL**

Ni Luh Jaya Kirana, Sugiarto Suwitodihardjo, Bambang Soeprijanto

159 - 165

**PENGUKURAN VALIDITAS KONSTRUK RELIABILITAS KONSISTENSI INTERNAL DAN PENERAPAN SCRIPT CONCORDANCE TEST DALAM MENILAI KEMAMPUAN INTERPRETASI CITRA RADIOLOGI**

Bambang Purwanto Utomo, Gandes Retno Rahayu, Rachmadya Nur Hidayah

166 - 172

**PROFILE AND ASSOCIATION OF CIRCULATING SURVIVIN LEVEL WITH SEVERAL INDICATORS OF KNEE OSTEOARTHRITIS**

Elysanti Dwi Martadiani, Sianny Herawati

## Laporan Kasus :

173 - 177

**SCLEROSING HEMANGIOMA OF THE LUNG AND CONCURRENT SARCOIDOSIS OF THE HILAR LYMPH NODES: REPORT OF A CASE**

Shoichi Takekawa, Takehiko Abe, Yoshikei Miura, Hidenori Shinjo, Kenji Kawakura, Takashi Hashizume, Toshiyuki Saginoya, Shigeki Imai, Hirotsugu Munechika, Yutaka Shio, Hirokazu Fujii, Hideo Sakuma, Jinnichi Koizumi, Hiroharu Kubota

178 - 183

**PERAN COMPUTED TOMOGRAPHY (CT) TORAKS DALAM DIAGNOSIS ABSSES YANG MENYERUPAI MASSA MEDIASTINUM**

Krishna P. Wicaksono, Aziza G. Icksan

184- 191

**GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR**

Evi Christina Lingga, Arif Faisal

192 - 202

**LIMFOMA NON-HOGKIN PRIMER VERTEBRA TORAKALIS DENGAN KOMPRESI PROGRESIF MEDULA SPINALIS**

Nurhuda Hendra Setyawan, Lina Choridah, Yana Supriatna