



Proceedings Book

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan X

*“Optimalisasai Kompetensi
Ilmu Penyakit Dalam
dalam Menyongsong Era
Masyarakat Ekonomi ASEAN (MEA)”*



FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019

2019



PROCEEDING BOOK



Optimalisasi Kompetensi Ilmu Penyakit Dalam
dalam Menyongsong Era Masyarakat Ekonomi ASEAN (MEA)

Fourpoints by Sheraton Makassar, 27 – 29 September 2019



Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
2019

PROCEEDING BOOK

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan

PKB – X Makassar 2019

Optimalisasi Kompetensi Ilmu Penyakit Dalam dalam Menyongsong Era Masyarakat Ekonomi ASEAN (MEA)

Hak Ciptaã Panitia PKB – X Makassar 2019.

Reviewer:

Syakib Bakri

Muh. Ilyas

A.M. Luthfi Parewangi

Editor :

M. Tasrif Mansur

Akhyar Albaar

Akbar

Achmad Fikry

Resha Dermawansyah

Penerbit:

Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-Universitas Hasanuddin

Rumah Sakit Pendidikan Unhas, Lantai 5

Jln. Perintis Kemerdekaan Km. 11 Makassar, Sulawesi Selatan

website : med.unhas.ac.id/interna

e-mail : interna.fk.unhas@gmail.com

Cetakan Pertama, September 2019

Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

All Right Reserved

ISBN : 978-602-61363-7-4

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan PKB – X Makassar 2019
Optimalisasi Kompetensi Ilmu Penyakit Dalam dalam Menyongsong Era Masyarakat
Ekonomi ASEAN (MEA)

Steering Committee

Ketua PAPDI Cabang Makassar
 Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS
 Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH, FINASIM
 Ketua Yayasan Pengembangan Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS

Ketua :

DR. Dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP, FINASIM,
 FIHA

Wakil Ketua :

Dr. Pendrik Tandean, SpPD, K-KV, FINASIM

Sekretaris :

Dr. M. Tasrif Mansur, SpPD

Bendahara :

DR. Dr. Tutik Harjianti, SpPD, KHOM, FINASIM

Seksi Dana :

DR. Dr. A Makbul Aman, SpPD, K-EMD, FINASIM

DR. Dr. A Fachruddin Benyamin, SpPD, K-HOM,
 FINASIM

Dr. Wasis Udaya, SpPD, K-Ger, FINASIM

DR. Dr. Faridin HP, SpPD, K-R, FINASIM

Prof. DR. Dr. Haerani Rasyid, MKes, SpPD, K-GH,
 FINASIM, SpGK

DR. Dr. Nur Ahmad Tabri, SpPD, K-P, SpP, FINASIM

DR. Dr. Fardah Akil, SpPD, K-GEH, FINASIM

Dr. Indah Lestari Daeng Kanang, SpPD, FINASIM

Seksi Ilmiah :

Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH, FINASIM

Dr. Muh Ilyas, SpPD, K-P, SpP, FINASIM

DR. Dr. A Muh Luthfi, SpPD, K-GEH, FINASIM

Dr. Akhyar Albaar, SpPD, FINASIM

Seksi Kesekretariatan & Pendaftaran:

DR. Dr. Husaini Umar, SpPD, K-EMD, FINASIM

DR. Dr. Khalid Saleh, SpPD, K-KV, FINASIM Dr.

Nasrum Machmud, SpPD, FINASIM

Dr. Suryani Alimuddin, SpPD, K-AI, FINASIM

Irmaya Pratiwi

Ayu Putri

Seksi Pameran & Perlengkapan :

DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD, K-GH, FINASIM

DR. Dr. Nu'man AS Daud, SpPD, K-GEH, FINASIM

Dr. Susanto Hendra Kusuma, SpPD, K-GEH, FINASIM

Syahrudin

Seksi Acara :

DR. Dr. Fabiola MS Adam, SpPD, K-EMD, FINASIM

Dr. St Rabiul Zatalia, SpPD, K-GH, FINASIM

Dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, SpPD, K-HOM,
 FINASIM

Dr. Mega Citra Diatri, SpPD

Dr. Kaharullah, SpPD, FINASIM

Seksi Publikasi :

DR. Dr. Rachmat Latief, SpPD, K-PTI, MKes,
 FINASIM

Dr. Sudirman Katu, SpPD, K-PTI, FINASIM

DR. Dr. Sahyuddin, SpPD, K-HOM, FINASIM

Seksi Konsumsi :

Dr. Zaenab Djafar, SpPD, SpJP, FIHA

DR. Dr. Femi Syahriani, SpPD, K-R, FINASIM

DR. Dr. Risna Halim Mubin, SpPD, FINASIM

Elvira

Kata Pengantar

“Only the fittest will survive.” – Charles Darwin

Hari ini kita tengah menatap era ASEAN Economic Community (AEC) atau Masyarakat Ekonomi ASEAN (MEA) dimana salah satu konsepnya adalah keterbukaan pasar tenaga kerja di lingkup regional ASEAN, termasuk di sektor pelayanan kesehatan. Proses menuju era pasar bebas ASEAN ini akan dimulai secara bertahap di masing- masing bidang dan akan berjalan secara penuh pada tahun 2025 nanti.

Bagi profesi dokter hal ini dapat bernilai peluang, dimana kedokteran kita memiliki kesempatan untuk bisa setara dengan yang dimiliki bangsa lain, namun dapat menjadi bencana bila dokter-dokter asing masuk ke Indonesia dan kita tidak memiliki kesiapan dalam bersaing di negeri sendiri.

Pertanyaannya, siapkah dokter Indonesia, khususnya di Kawasan Timur, bersaing dengan para dokter asing nanti? Pertanyaan selanjutnya adalah telah optimalkah pengetahuan dan skill para internis Indonesia untuk menyediakan pelayanan kesehatan berkelas internasional? Harus kita ingat, bahwa bukan hanya masyarakat Indonesia yang akan menjadi pasien kita, melainkan juga bangsa asing.

Apapun yang menjadi jawabannya hari ini, kita tetap harus menyiapkan diri dengan maksimal. Kali ini Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam (PAPDI) Cabang Makassar, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNHAS bekerja sama dengan Yayasan Pengembangan Ilmu Penyakit Dalam Makassar, akan kembali menyelenggarakan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan (PKB)-X 2019 PAPDI Makassar dengan tema : “Optimalisasi Kompetensi Ilmu Penyakit Dalam dalam Menyongsong Era Masyarakat Ekonomi ASEAN (MEA)”.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan kali ini diharapkan mampu memberikan bekal profesionalisme menghadapi era MEA, utamanya dalam hal panduan tatalaksana terkini dalam praktik klinis di bidang Ilmu Penyakit Dalam. Setidaknya dengan mengangkat tema ini, kita akan membangunkan kesadaran para sejawat untuk segera berbenah.

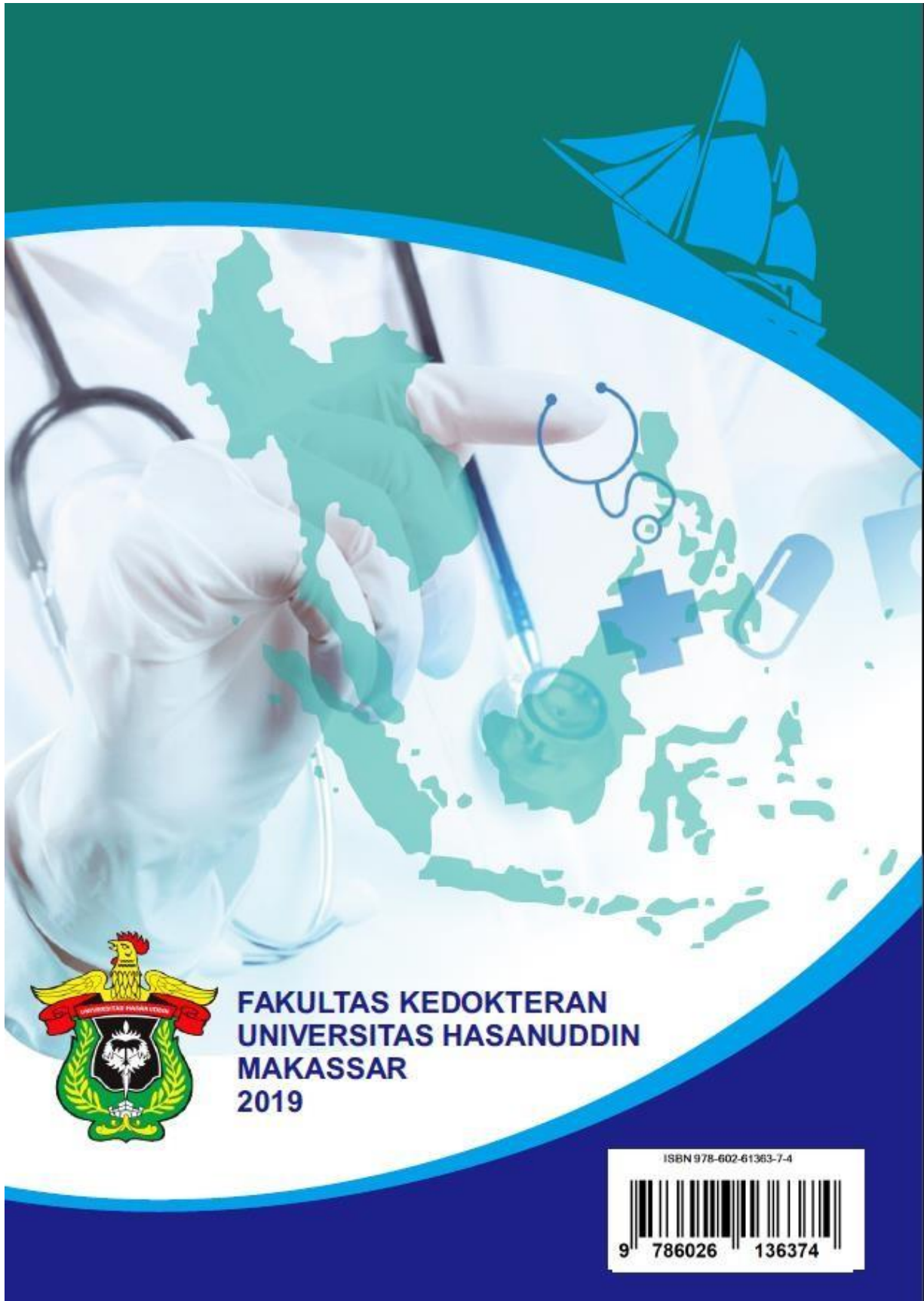
Makassar, 1 September 2019

Ketua Panitia

Daftar Isi

Kata Pengantar	i
Daftar Isi	ii
<i>Ethics in Internal Medicine</i>	1
Hasyim Kasim	
<i>Cardiorenal Syndrome in Heart Failure: a Cardiologist Perspective</i>	11
Pendrik Tendean	
<i>Update Management and Novel Drugs for Chronic Hepatitis B</i>	30
Muhammad Luthfi Parewangi	
<i>Time to Shift Paradigm in Asthma Treatment</i>	50
Muhammad Ilyas	
<i>GOLD 2019: COPD Management & How to Important is ICS/LABA?</i>	60
Nur Ahmad Tabri	
<i>The Nutritional Management of Patient with Diabetic Kidney Disease</i>	70
Haerani Rasyid	
<i>Management of Lymphocytic Malignancy</i>	74
Tutik Harjianti	
<i>Peranan Fenofibrat pada Hipertrigliseridemia</i>	80
Husaini Umar	
<i>Evidence Based of Hypertriglyceridemia as Cardiovascular Risk Factor</i>	87
Idar Mappangara	
<i>The Implications of Using HbA1c as a Diagnosis and Prognosis Marker for Diabetes</i>	90
Husaini Umar	
<i>Mekanisme Dasar Nyeri</i>	102
Faridin HP, Achmad Fikry F	
<i>Metformin: an Old but Still the Best Treatment for Type 2 Diabetes</i>	109
Harsinen Sanusi	
<i>A New Approach in Prevention of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes</i>	116
Harsinen Sanusi	

<i>Beyond Statin Monotherapy</i>	122
Pendrik Tendean	
<i>Advantage of Fixed Dose Combination in Moderate to High Risk Dyslipidemia Patients</i>	135
Idar Mappangara	
<i>Optimizing COPD Management with Dual Bronchodilators and Inhaler Choice</i>	146
Nur Ahmad Tabri	
<i>Pneumonia in Elderly: A New Paradigm</i>	153
Wasis Udaya	
<i>Konsep Pelayanan Kegawatdaruratan Ilmu Penyakit Dalam di Unit Emergency</i>	161
Khalid Saleh	
<i>Deteksi Dini Sepsis di Unit Gawat Darurat</i>	169
Satriawan Abadi	
<i>Corticosteroids in Sepsis: Pro and Contra</i>	174
Sudirman Katu	
<i>Penyakit Limfoproliferatif: Patofisiologi dan Diagnosis</i>	178
Rahmawati Minhajat	
<i>Translating EMPAREG Outcome Trial into Real World Setting: EMPRISE TRIAL</i>	190
Harsinen Sanusi	
<i>Why LAMA is Fundamental Treatment for COPD</i>	197
Muhammad Ilyas	
<i>Terapi Nyeri Neuropatik dengan Pregabalin</i>	204
Himawan Sanusi	
<i>Acute Dialysis in Reno Cardiac Syndrome</i>	206
Hasyim Kasim	



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**

ISBN 978-602-61363-7-4



9 786026 136374

Penyakit Limfoproliferatif: Patofisiologi dan Diagnosis

Rahmawati Minhajat

Divisi Hematologi dan Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar

I. PENDAHULUAN

Penyakit limfoproliferatif mencakup beberapa penyakit yang ditandai oleh adanya proliferasi sel limfosit yang abnormal, dimana diketahui ada dua jenis sel limfosit yaitu limfosit T dan B yang berasal dari pluripoten sel punca hematopoetik di sumsum tulang. Beberapa mutasi gen telah diidentifikasi menyebabkan gangguan limfoproliferasi. Penyakit limfoproliferatif mencakup beberapa penyakit dengan gambaran histopatologi, profil faktor risiko dan prognosis yang berbeda, namun pada materi ini pembahasan difokuskan pada penyakit keganasan terkait gangguan limfoproliferatif.

Keganasan limfoproliferatif terjadi ketika mekanisme normal yang mengontrol proliferasi sel limfosit menjadi terganggu, sehingga menghasilkan proliferasi sel yang tidak terkontrol dan menyebabkan terjadinya limfositosis dengan atau tanpa limfadenopati, dan kadang-kadang melibatkan extranodal, misalnya sumsum tulang. Penyakit keganasan terkait limfoproliferatif yang sering ditemukan pada orang dewasa adalah; leukemia limfositik kronik, limfoma maligna non-Hodgkin dan multiple myeloma. Perubahan malignansi sel limfosit pada ketiga penyakit keganasan limfoproliferatif tersebut terjadi pada tahap diferensiasi sel limfosit yang berbeda. Pada leukemia limfositik, proses malignansi terjadi pada tahap perkembangan sel pre-B di sumsum tulang. Pada limfoma maligna, terjadi perubahan keganasan sel limfosit yang terutama terdapat pada jaringan limfoid. Sedangkan multiple myeloma merupakan keganasan yang terjadi pada sel plasma, yaitu sel yang merupakan bentuk akhir dari diferensiasi sel limfosit B. Beberapa gen dilaporkan berperan pada patomekanisme ketiga jenis keganasan limfoproliferatif tersebut.

Diagnosis penyakit keganasan limfoproliferatif ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dimana dapat ditemukan adanya limfadenopati, splenomegali, atau gejala lain yang disebabkan oleh adanya infiltrasi sel limfosit malignan ke organ tertentu. Kombinasi pemeriksaan morfologi darah tepi dan sumsum tulang, imunofenotipe serta molecular selain penting untuk menegakkan diagnosis, juga penting dalam menentukan prognosis dan pemilihan terapi.

Pada materi ini dijelaskan secara singkat mengenai patofisiologi dan diagnosis yang difokuskan pada leukemia limfositik kronik, limfoma non-Hodgkin dan multiple myeloma, dimana ketiga penyakit keganasan ini terutama berasal dari garis turunan limfosit B (*B-Cells lineage*).

NORMAL MATURASI DAN DIFERENSIASI *B-CELLS LINEAGE*

Sel limfosit berasal dari progenitor sel limfoid sebelum berdiferensiasi menjadi tipe sel tertentu (limfosit T atau B), dimana proses proliferasi, maturasi dan diferensiasi sel limfosit melalui berbagai tahap yang terjadi pada organ limfoid primer (bone marrow dan thymus) serta organ limfoid sekunder (limfonodus). Keganasan limfoproliferatif terjadi ketika mekanisme normal yang mengontrol proliferasi sel limfosit menjadi terganggu, sehingga menghasilkan proliferasi sel yang tidak terkontrol. Leukemia limfositik kronik, limfoma non-Hodgkin dan multiple myeloma adalah keganasan yang berasal dari *B cells lineage*.

Perkembangan sel B di dalam sumsum tulang diinisiasi oleh rekombinasi gen yang mengkode regio yang berbeda pada pasangan antibodi (heavy and light chains antibody) untuk membentuk reseptor sel B (BCR). Proses ini dikenal sebagai rekombinasi V (D) J termasuk pemutusan ikatan DNAs (double stranded DNA) oleh *recombination activating gene 1* (RAG1) dan *recombination activating gene 2* (RAG2) yang dilanjutkan oleh proses *nonhomologous end-joining repair*. Gen Immunoglobulin Heavy chain (IgH) dibentuk dari variabel V, elemen D (Diversity) dan elemen J (Joining) sedangkan pasangan Light chain disusun dari elemen J dan V. Selama proses ini sel yang hanya memperoleh variabel heavy and light chain pada gen variabel yang berbeda yang akan diterjemahkan berupa protein yang akan bertahan nantinya, sedangkan yang lain akan mengalami proses apoptosis. Selama BCR diekspresikan, limfosit yang meninggalkan sumsum tulang menjadi matur, yaitu sel B naive.³ Pada proses aktivasi sel B, reaksi di *germinal center* dalam jaringan limfoid sekunder dimulai. Selama proses ini, modifikasi DNA

terjadi dengan adanya hipermutasi somatik (SHM) dan *class switch recombinant* (CSR). Kedua reaksi ini dimediasi oleh enzim spesifik yaitu *activation-induced cytidine deaminase* (AID) yang spesifik untuk sel B. Hipermutasi somatik memodifikasi regio variabel Ig dengan mengawali suatu proses mutasi, delesi, atau insersi untuk memproduksi antibodi yang dapat meningkatkan afinitas imunitas antigen. Di sisi lain proses CSR oleh heavy chain mengubah IgM menjadi IgG, IgA, IgE. CSR terbentuk oleh rekombinasi DNA dengan dalam jumlah yang banyak secara berulang yang lokasinya di locus 5' di tiap region. Setelah reaksi di germinal center, sel B berkembang menjadi sel B memori atau sel plasma.³

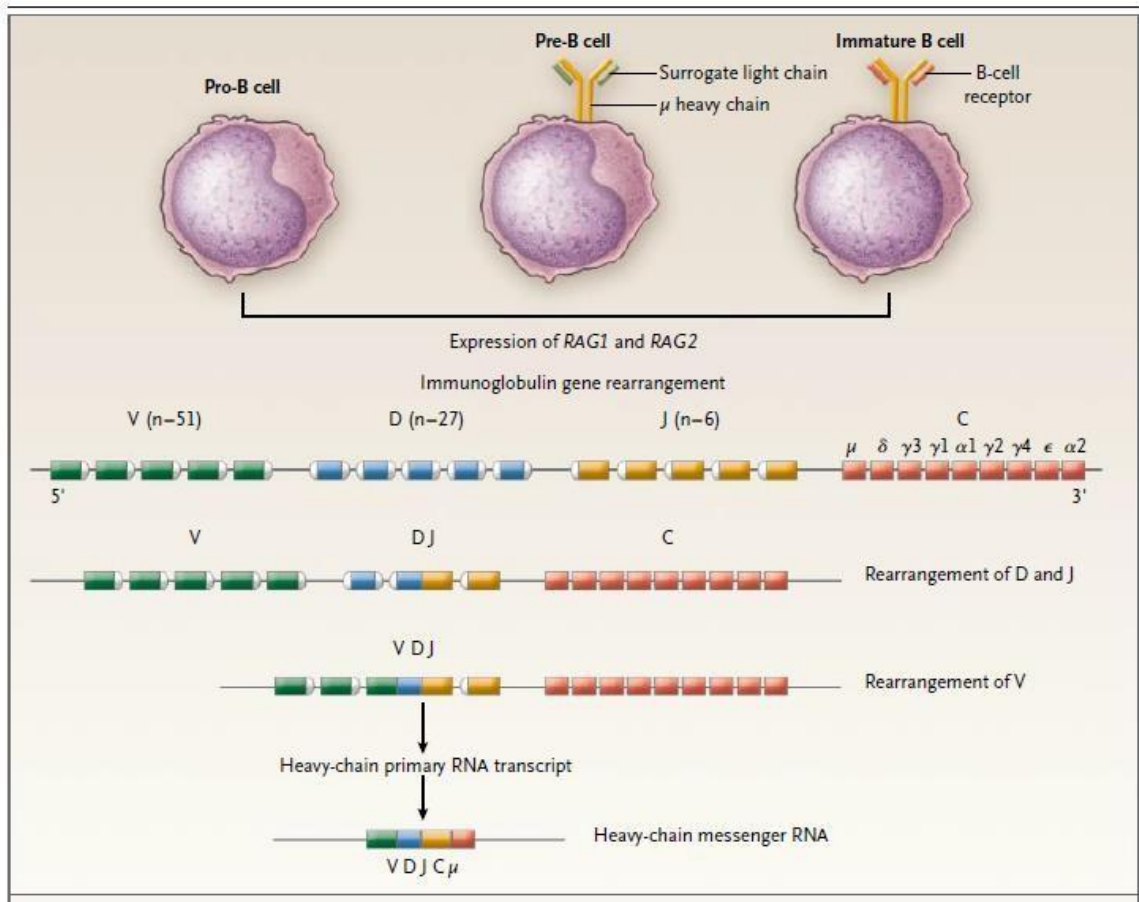


Figure 1. Normal Development of a B Lymphocyte. Genetic units that will encode the variable (V) regions of the H and L (heavy and light) chains are rearranged in a stepwise fashion. Initially, 1 of the 27 D gene segments in the germ line links up with one of six JH genes in pro-B cells. Next, 1 of the 51 VH segments forms the DJH unit in pre-B cells. At this stage, the monomorphic pseudo-L chain (VpreB +I5) is also synthesized, permitting the surface expression of the VH DJH- μ + VpreB-5 complex (pre-B cell receptor). Similar recombination events occur at the L chain locus in pre-B cells, although they involve only two gene segments (VL and JL, not shown). The recombinase-activating genes *RAG1* and *RAG2* are essential for these molecular events. In addition, the enzyme terminal deoxynucleotidyl transferase may introduce additional nucleotides at the D-J H and VH-DJH junctions, thereby increasing diversity of the V regions of developing B cells. Each B cell uses a single set of VHDJH and VLJL rearrangements to create its antigen-binding site, thus maintaining the unique B-cell-receptor structure that identifies an individual B-lymphocyte clone. Each of these rearrangements must lead to the formation of recombinant genes encoding an intact immunoglobulin molecule to allow the cell to progress to the next stage of development. [N Engl J Med. 2005](#)

LEUKEMIA LIMFOSITIK KRONIK

Leukemia limfositik kronik (CLL) adalah penyakit akibat gangguan pada proses limfoproliferatif yang ditandai oleh akumulasi klonal limfosit B matur ($CD5^+$) di dalam darah, bone marrow dan jaringan limfoid. Diferensiasi limfosit B tersebut memperlihatkan imunofenotipe yang spesifik.

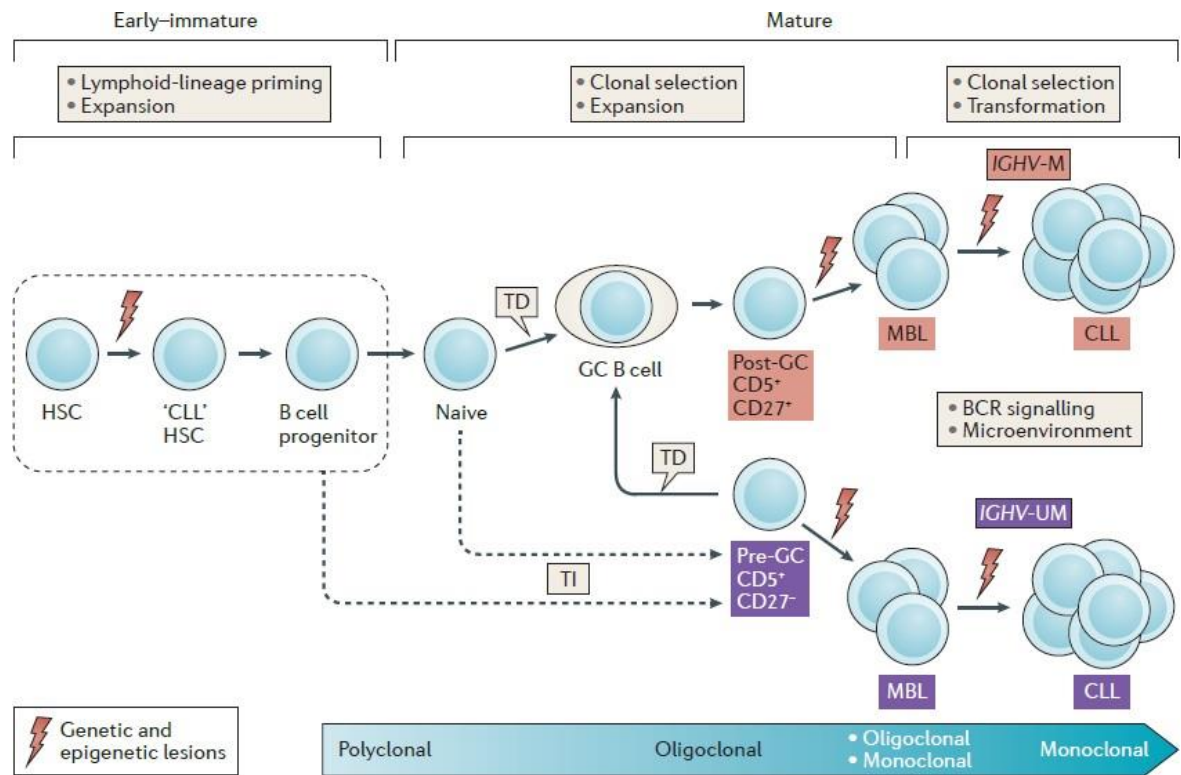


Figure 2 | **The cellular origin of chronic lymphocytic leukaemia.** Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) may originate at the stem cell stage, as suggested by the capacity of CLL-derived haematopoietic stem cells (HSCs, giving rise to an increased proportion of polyclonal pro-B cells, and, eventually, to monoclonal or oligoclonal $CD5^+$ B cell populations with features resembling monoclonal B cell lymphocytosis (MBL)³¹. CLL HSCs may display a cell fate skewed towards the B cell lineage by acquisition of genetic and epigenetic lesions, the nature of which are still unknown, and subsequent antigenic stimulation may lead to selection and expansion of mature B cells, with the generation of oligoclonal populations. Immunoglobulin heavy chain variable region-mutated (*IGHV*-M) CLLs seem to originate from post-germinal centre (GC) $CD5^+CD27^+$ B cells, which are transcriptionally similar to memory B cells and are most likely to be derived from $CD5^+CD27^-$ B cells that have undergone the GC reaction⁴³. *IGHV*-UM CLL seem to arise from pre-GC $CD5^+CD27^-$ B cells, which may derive from naive B cells or from a separate lineage of precursor B cells⁴³. Additional genetic and epigenetic abnormalities, B cell receptor (BCR) stimulation and microenvironmental factors will contribute to give rise to the precursor of CLL, MBL, and, ultimately, to frank monoclonal CLL. TD, T cell-dependent antigen; TI, T cell-independent antigen. [Nat Rev Cancer](#). 2016 Mar;16(3):145-62

CLL diklasifikasikan dalam dua grup berdasarkan ada/tidaknya mutasi pada Imunoglobulin heavy chain variable region (*IGHV*) genes (*IGHV*-mutated (*IGHV*-M) dan tanpa mutasi *IGHV* (*IGHV*-unmutated (*IGHV*-UM).

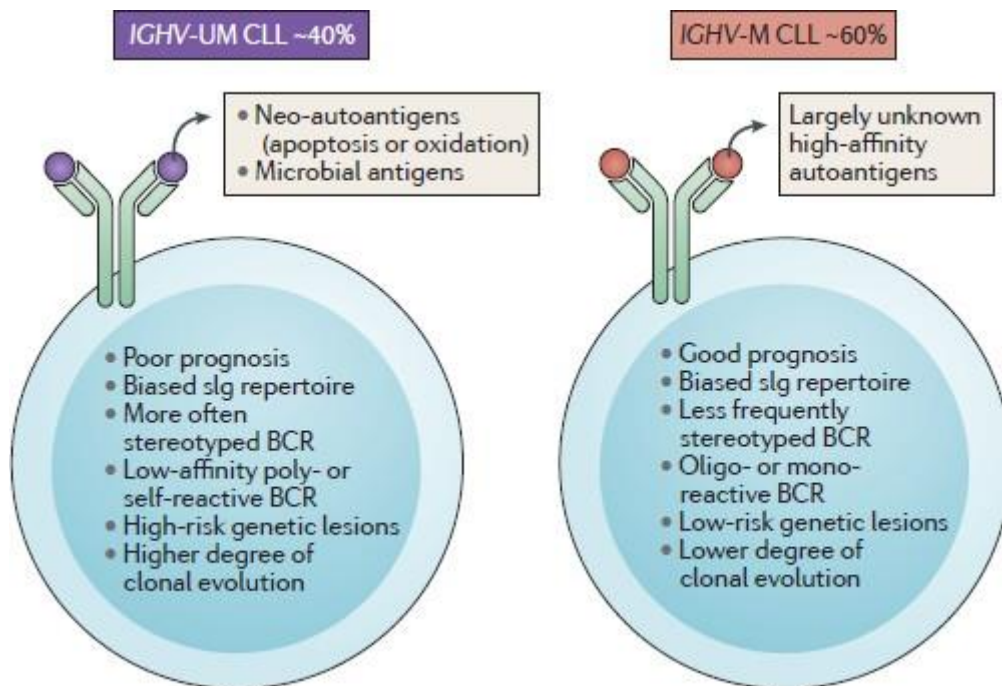


Figure 3. **Chronic lymphocytic leukaemia** can be classified into two subgroups on the basis of the presence or absence of mutations in the Ig heavy chain variable region (*IGHV*) genes (*IGHV*-mutated (*IGHV*-M) and *IGHV*-unmutated (*IGHV*-UM)). *Nat Rev Cancer*. 2016 Mar;16(3):145-62

Penyakit ini bersifat heterogen, dimana ada yang progresifitasnya lambat (indolen) dan ada yang agresif. Beberapa faktor genetik berperan dalam menentukan CLL menjadi lebih agresif, termasuk adanya delesi pada kromosom 17 (del17p), delesi kromosom 11 (del11q) dan mutasi tumor supresor gen 53 (TP53).

Diagnosis CLL ditegakkan berdasarkan gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang, dimana mayoritas pasien tidak menunjukkan gejala saat diagnosis kecuali temuan peningkatan leukosit (*lymphocytes count*), namun sekitar 10% pasien mengeluhkan demam, penurunan berat

badan >10% dalam 6 bulan terakhir dan keringat banyak pada malam hari (*B symptoms*). Pada pemeriksaan fisik, umumnya pasien didapatkan limfadenopati dan 20-50% pasien didapatkan hepatosplenomegali saat didiagnosis.

Pada pemeriksaan laboratorium, didapatkan absolut limfositosis (lebih dari 5000 sel/ μ L), anemia hemolitik autoimun ditemukan pada 1%-11% dan autoimun trombositopenia pada kurang dari 2% kasus. Hypogammaglobulinemia didapatkan pada 8% to 10% pasien saat diagnosis ditegakkan.

Diagnosis pasti ditegakkan berdasarkan pemeriksaan Flow cytometry dan immunophenotyping darah tepi untuk memastikan clonalitas limfosit yang bersirkulasi. Limfosit umumnya mengekspresikan CD19, CD20 (lemah), CD23, and CD5. Biopsis dan aspirasi bone marrow tidak secara rutin dibutuhkan untuk memastikan diagnosis tetapi dapat diindikasikan untuk menginvestigasi penyebab. Biopsy limfonodus tidak rutin dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis CLL; biopsi dapat diindikasikan secara klinis jika dicurigai adanya transformasi atau keganasan limfoid yang muncul bersamaan,

Pemeriksaan sitogenetik pasien CLL ~80% mempunyai karyotype yang abnormal. Gambaran sitogenetik yang berisiko tinggi; unmutated IGHV: ~45%, Del (11p): ~10%, Del (17p): ~7%, karyotype kompleks: ≥ 3 kromosom abnormal.

Rai and Binet Staging systems digunakan untuk mengklasifikasi pasien CLL

Table 1. Rai and Binet Staging Systems for Chronic Lymphocytic Leukemia

Stage	Risk	Clinical Features	Overall Survival, y ^a
Rai			
0	Low	Lymphocytosis in peripheral blood and bone marrow only	>10
I/II	Intermediate	Lymphadenopathy \pm hepatosplenomegaly	7
III/IV	High	Anemia \pm thrombocytopenia	<4
Binet			
A	Low	<3 areas of lymphadenopathy ^b	12
B	Intermediate	>3 areas of lymphadenopathy	7
C	High	Anemia, thrombocytopenia, or both	2-4

LIMFOMA NON-HODKIN

Limfoma Non-Hodgkin (NHL) adalah kelompok keganasan limfosit yang bersifat heterogen dengan beragam fenotipe biologis, gambaran klinis, dan prognosis. Sebagian besar NHL berasal dari sel B dan sekitar 10% timbul dari sel T. Etiologi limfoma non-Hodgkin masih menjadi subjek penelitian untuk diinvestigasi, namun berbagai etiologi genetik dan infeksi telah dikaitkan dengan beberapa subtipe limfoma. Virus Epstein-Barr umumnya dikaitkan dengan sejumlah limfoma sel-B termasuk limfoma Burkitt, limfoma pada individu yang mengalami immunosupresi, atau infeksi virus immunodefisiensi (HIV), serta limfoma lain yang terjadi pada pasien dengan imunitas yang normal. Klasifikasi limfoma non-Hodgkin adalah kompleks dan lebih dari 50 subtipe berdasarkan klasifikasi dari WHO.

Kebanyakan limfoma non-Hodgkin berasal dari limfosit B mature. Secara normal, setiap tahap perkembangan limfosit B terkontrol dengan ketat, akan tetapi kesalahan bisa saja terjadi sehingga limfoma dapat muncul. Rekombinasi V(D)J, SHM, dan CSR secara khusus merupakan proses kritis yang dapat mempengaruhi kecenderungan terjadinya keganasan ini. Contoh translokasi yang terjadi selama rekombinasi V(D)J yaitu t(14; 18) dan t(11; 14). Translokasi kromosom (14; 18), dideteksi pada hampir semua kasus limfoma folikular dan sebagian kecil dari kasus limfoma sel-B besar (DLBCL) difus, melibatkan gen BCL2 dan lokus IgH, menyebabkan disregulasi BCL2. Translokasi kromosom (14; 18) dimediasi oleh protein rekombinase RAG, yang membelah pada segmen J di lokus IgH dan pada struktur DNA *non-B-form* yang tidak biasa dalam BCL2. Mirip dengan t(14; 18), t(11; 14) menyandingkan gen CCND1 ke lokus IgH, menyebabkan ekspresi berlebih dari cyclin D1. SHM juga telah dilaporkan memainkan peran penting dalam limfomagenesis. BCL6 sering bermutasi dengan adanya penyimpangan SHM pada kasus DLBCL. Beberapa mutasi BCL6 terjadi pada lokasi autoregulasi negatif pada ekson nonkoding pertama, sehingga meningkatkan ekspresi BCL6. DLBCL mengakumulasi AID-dependent somatic mutations pada banyak gen lain, termasuk onkogen seperti MYC dan PIM1. Mutasi ini umumnya dalam 1-2 kb dari awal transkripsi dan dapat mengubah fungsi protein. Namun, signifikansi mutasi tersebut saat ini belum jelas, karena juga telah terdeteksi pada sel B di germinal center normal.

Limfoma sel-B muncul pada tahap diferensiasi yang berbeda, oleh karena itu, limfoma pre-germinal dan post-germinal center dapat dibedakan.

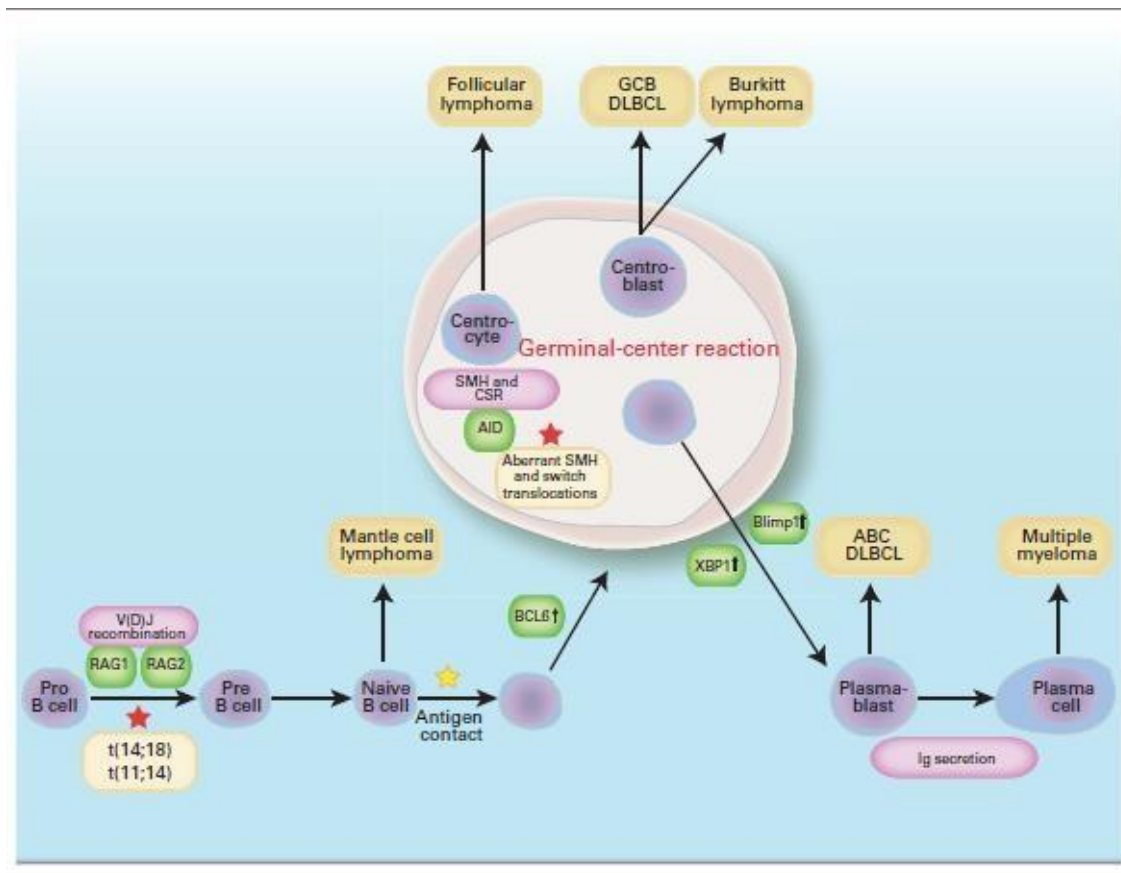


Figure 4. Lymphomas arise at different stages of B-cell differentiation. Specific recombination events are prone to the development of chromosomal aberrations. Recombination activating gene 1 (*RAG1*)-dependent and *RAG2*-dependent V(D)J recombination takes place in the bone marrow. The potentially resulting t(14;18) and t(11;14) represent critical first steps in lymphomagenesis of different lymphoma subtypes. After antigen contact, the stimulated B cells migrate to the lymph node and form the germinal center after upregulation of BCL6. The events during the germinal center reaction include activation-induced cytidine deaminase (AID)-mediated somatic hypermutation and class-switch recombination, which are critical events for lymphoma evolution. The germinal center reaction is terminated by the differentiation of B cells into plasma cells. XBP1 and Blimp-1 are key regulators for plasmacytic differentiation. GCB DLBCL, germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma; SMH, somatic hypermutation; CSR, class-switch recombination; ABC DLBCL, activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma; Ig, immunoglobulin.

Gambaran klinis NHL sangat bervariasi tergantung pada jenis limfoma dan area yang terlibat. Beberapa NHL bersifat indolen (tenang) dengan limfadenopati selama bertahun-tahun. Sedangkan jenis lain sangat agresif dan mengakibatkan kematian dalam beberapa minggu jika tidak diterapi. Limfoma yang agresif umumnya muncul secara akut atau subakut dengan massa yang tumbuh cepat, disertai gejala B sistemik (yaitu, demam, keringat malam, penurunan berat badan), dan/atau peningkatan kadar serum laktat dehidrogenase (LDH) dan asam urat. Contoh limfoma dengan presentasi agresif atau sangat agresif ini adalah limfoma DLBC. Limfoma indolen seringkali hanya muncul dengan limfadenopati yang tumbuh lambat, hepatomegali, splenomegali, atau sitopenia. Contoh limfoma yang biasanya memiliki presentasi indolen termasuk limfoma folikular.

Biopsi eksisi merupakan gold standard untuk diagnosis lymphoma (Lugano 2014 and ESMO 2015). Biopsy eksisi limfonodus (atau jaringan lainnya) memungkinkan penilaian mikroarsitektur, mendapatkan materi jaringan yang adekuat untuk pemeriksaan imunohistokimia. Pemeriksaan flow cytometry, FISH and extraction DNA dan RNA untuk diagnosis molecular. Pemeriksaan immunophenotype diperlukan untuk mendefinisasi jenis NHL (subklasifikasi NHL), dimana pada jenis follicular limfoma didapatkan hasil immunofenotype: CD10+, BCL2+, CD23+/-, CD43-, CD20+, BCL6+, sedangkan immunophenotype untuk jenis DLBCL didapatkan CD20+, CD45+ dan CD3-. Pemeriksaan PET/CT-Scan dibutuhkan untuk menentukan stadium.

Stadium NHL ditetapkan berdasarkan Ann Arbor Staging System dan prognosinya dapat dinilai berdasarkan International Prognostic Index (IPI).

Stage	Description
I	Involvement of a single lymph node region (I) or single extranodal site (IE)
II	Involvement of 2 or more lymph node regions or lymphatic structures on the same side of the diaphragm alone (II) or with involvement of limited, contiguous, extralymphatic organ or tissue (IIE)
III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III), which may include the spleen (IIIS), limited, contiguous, extralymphatic organ or tissue (IIIE), or both (IIIES)
IV	Diffuse or disseminated foci of involvement of one or more extralymphatic organs or tissues, with or without associated lymphatic involvement

All stages are further subdivided according to the absence (A) or presence (B) of systemic B symptoms including fevers (>38.5°C), drenching night sweats, and/or weight loss (>10% of body weight over 6 months before diagnosis).
Data from *Cancer Treat Rep.*¹⁴

Factors		
Age >60 y		
LDH level greater than the upper limit of normal		
ECOG performance status ≥2		
Ann Arbor stage III or IV		
No. of extranodal disease sites >1		
No. of factors	Risk group	3-y OS (%)
0-1	Low	91
2	Low intermediate	81
3	High intermediate	65
4-5	High	59

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactate dehydrogenase; OS = overall survival.
Data from *Blood.*¹⁶

MULTIPLE MIELOMA

Multiple myeloma (MM) adalah keganasan hematologi yang ditandai oleh adanya infiltrasi dan pertumbuhan sel plasma malignan di sumsum tulang. Telah diterima secara luas bahwa semua kasus MM melewati fase ekspansi klonal sel plasma asimtomatik yang dikenal sebagai *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS). Ketika proporsi sel plasma ganas, yang dapat dibedakan melalui kombinasi ekspresi marker CD19-/CD56+/CD45-/CD38+ dari sel plasma normal (CD19+/CD56-/CD45+/CD38+), adalah <10% dari semua sel mononuklear sumsum tulang, penyakit ini didiagnosis sebagai MGUS, sedangkan apabila

proporsi sel plasma ganas melebihi 10%, maka didiagnosis sebagai MMM, yang diklasifikasikan menjadi dua kelompok, yaitu *smoldering* (asimptomatik) MM dan MM simptomatik, berdasarkan ada/tidaknya gejala CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia and lesi litik pada tulang).

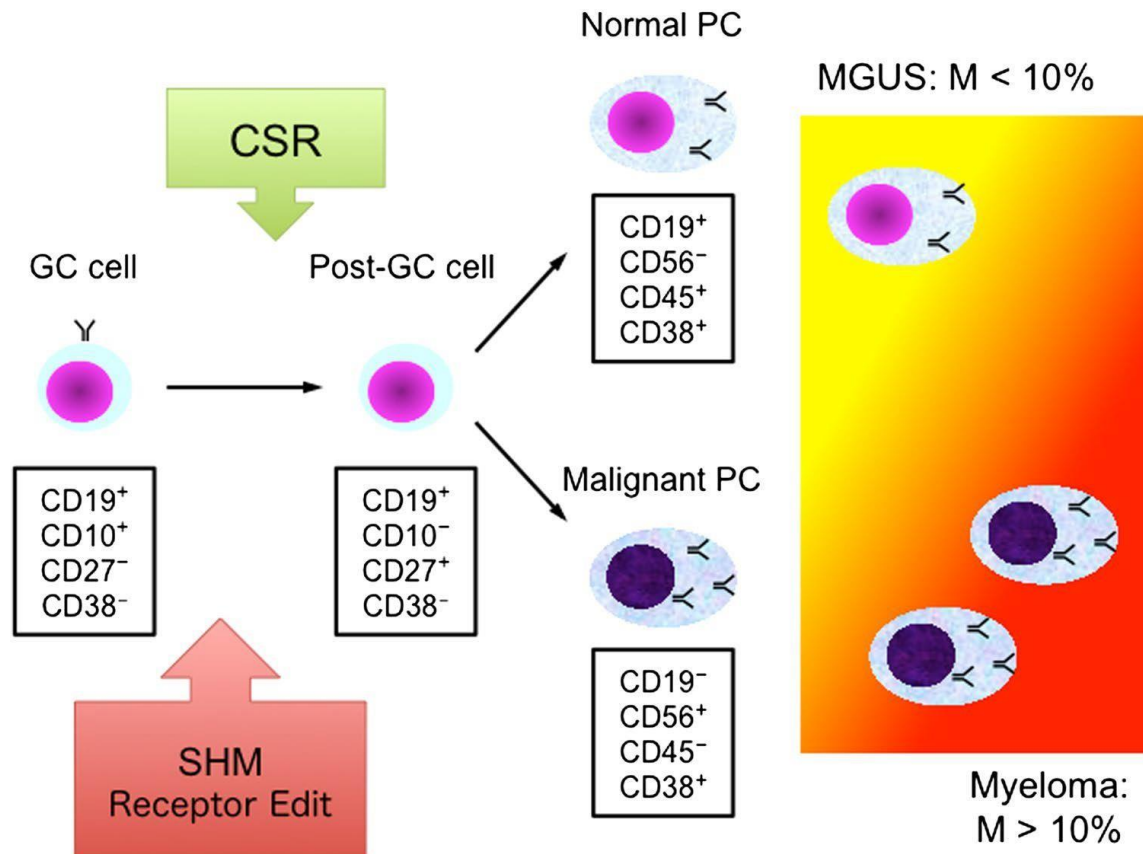


Figure 5. The expression pattern of surface markers during B-cell differentiation and transformation to myeloma. Germinal center B cells (*GC cells*) lose and acquire the surface expression of CD10 and CD27, respectively, when they differentiate into post-GC cells concomitant with the acquisition of the capability to produce high-affinity immunoglobulins through somatic hypermutations (*SHM*), receptor editing (*Receptor Edit*) and class switch recombination (*CSR*). Normal plasma cells (*PC*) change to express the hallmark protein CD38 upon differentiation from CD38-negative post-GC cells, but they retain the ability to express CD19. In striking contrast, myeloma cells (malignant *PC*) lack the ability to express CD19. In addition, the expression levels of CD56 and CD45 increase and decrease, respectively, during malignant transformation. When the proportion of malignant *PC* (*M*) is <10 % of bone marrow mononuclear cells, the disease condition is considered to be monoclonal gammopathy of undetermined significance (*MGUS*) by definition. The diagnosis of multiple myeloma (*MM*) is made when the proportion of malignant *PC* exceeds 10 % in the bone marrow. Furukawa Y. [Int J Clin Oncol](#). 2015

Mekanisme molekuler yang mendasari perkembangan multiple myeloma sel plasma adalah bahwa sel plasma merupakan bentuk terminal dari diferensiasi limfosit B lineage, yang telah mengalami hipermutasi somatik dan *class switch recombination* dan akhirnya memperoleh kemampuan untuk menghasilkan imunoglobulin spesifik saat terpapar antigen. Terjadi penghambatan fase G0 / G1 siklus sel sebagaimana sel plasma berumur panjang dalam sumsum tulang atau sel-B memori di dalam limfonodus sampai paparan antigen berikutnya. Karena itu,

langkah awal dalam perkembangan myeloma harus dibedakan pertumbuhan MM oleh sel plasma yang tidak aktif atau sel-B memori. Proses ini diselesaikan melalui deregulasi regulator penting pada transisi G1 / S, D cyclin family, melalui dua mekanisme pada sebagian besar tetapi tidak semu kasus. Kedua mekanisme tersebut dapat dilihat pada gambar berikutnya.

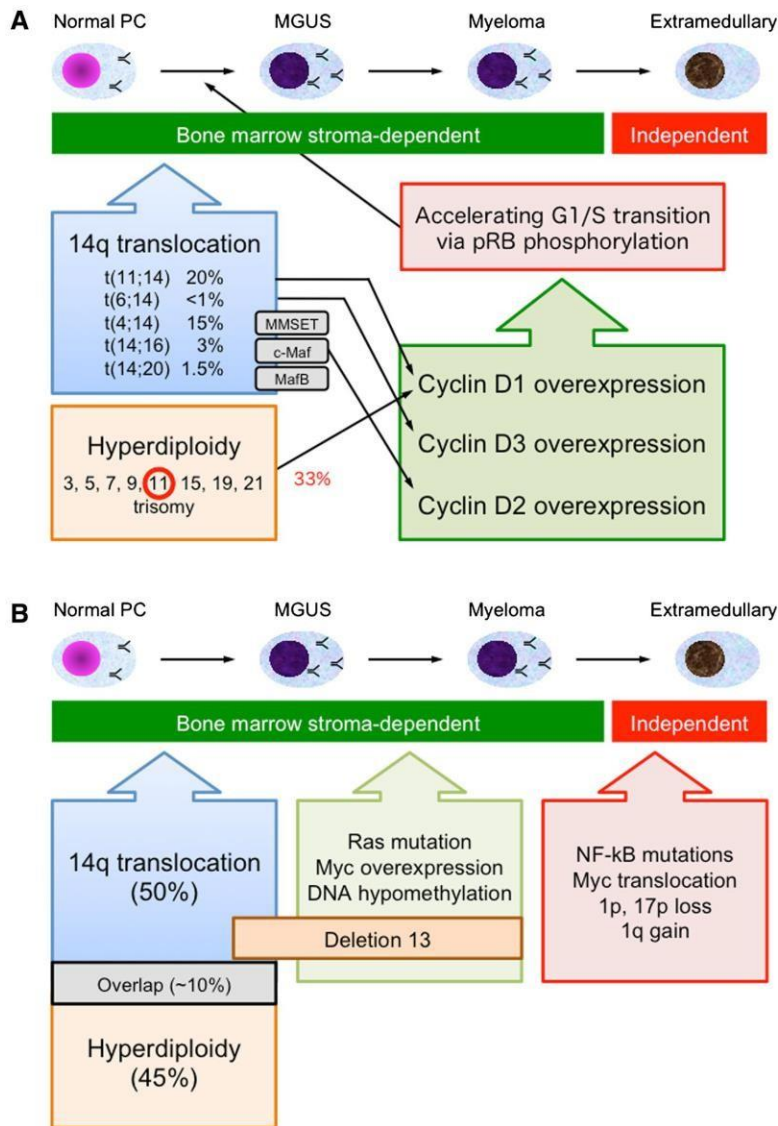


Figure 5. a The overexpression of cyclin D is commonly observed during the initial step of the development of MM. Cyclin D1 and D3 are directly transactivated by the immunoglobulin heavy chain (IgH) enhancer in myeloma cells carrying t(11;14) and t(6;14), respectively. The histone methyltransferase MMSET, which is driven by the IgH enhancer, induces cyclin D2 overexpression in myeloma cells carrying t(4;14). Similarly, Maf family transcription factors activate the cyclin D2 gene in myeloma cells carrying t(14;16) and t(14;20). In addition, trisomy of chromosome 11 results in the enhanced expression of cyclin D1 due to an increase in gene dosage. Overexpressed cyclin Ds confer a growth advantage to plasma cells and also induce genomic instability to trigger secondary genetic abnormalities. **b** Overview of genetic abnormalities related to the initiation and progression of multiple myeloma. Chromosomal translocations involving 14q and hyperdiploidy are observed during the initial step of the malignant transformation of normal plasma cells (*Normal PC*). The progression from monoclonal gammopathy of undetermined significance (*MGUS*) to myeloma is associated with Ras point mutations, c-Myc overexpression, DNA hypomethylation, and the deletion of chromosome 13. The final step, i.e., the development of extramedullary diseases, is accompanied by the activation of mutations of components of the NF- κ B pathway, chromosomal translocation involving the *c-myc* gene, 1q gain, and the loss of 1p and 17p. Y. [Int J Clin Oncol](#). 2015

Progresi simptom MM dikaitkan dengan ekspansi massa tumor di bone marrow dan kerusakan organ. Meskipun ada ketergantungan pada BM, kadang-kadang tumor meluas ke lokasi ekstraseluler, seperti limpa, hati, dan ruang ekstraseluler.

Untuk menegakkan diagnosis, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) merekomendasikan pemeriksaan; darah rutin dan hitung jenis, kreatinin, elektrolite, albumin, calcium levels, serum LDH and beta-2 microglobulin. Serum quantitative immunoglobulins, serum protein electrophoresis (SPEP), serum immunofixation electrophoresis (SIFE). Urine 24 jam total protein, urine protein electrophoresis (UPEP), urine immunofixation electrophoresis (UIFE), Serum FLC assay, Skeletal survey, unilateral bone marrow aspirate and biopsy, termasuk bone marrow immunohistochemistry dan/or bone marrow flow cytometry, Metaphase cytogenetics on bone marrow; Plasma cell FISH [del 13, del 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), 1q21 amplification], 1p abnormality

RINGKASAN

Keganasan limfoproliferatif terjadi ketika mekanisme normal yang mengontrol proliferasi sel limfosit menjadi terganggu, sehingga menghasilkan proliferasi sel yang tidak terkontrol dan menyebabkan terjadinya limfositosis dengan atau tanpa limfadenopati, dan kadang-kadang melibatkan extranodal, misalnya sumsum tulang. Keganasan terkait limfoproliferatif yang sering ditemukan pada orang dewasa adalah; leukemia limfositik kronik, limfoma maligna non-Hodgkin dan multiple myeloma.

Perubahan malignansi sel limfosit pada ketiga penyakit keganasan limfoproliferatif tersebut terjadi pada tahap diferensiasi sel limfosit yang berbeda. Pada leukemia limfositik, proses malignansi terjadi pada tahap perkembangan sel pre-B di sumsum tulang. Pada limfoma maligna, terjadi perubahan keganasan sel limfosit yang terutama terdapat pada jaringan limfoid. Sedangkan multiple myeloma merupakan keganasan yang terjadi pada sel plasma, yaitu sel yang merupakan bentuk akhir dari diferensiasi sel limfosit B. Beberapa gen dilaporkan berperan pada patomekanisme ketiga jenis keganasan limfoproliferatif tersebut

Referensi

1. [Fabbri G, Dalla-Favera R](#). The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia.. [Nat Rev Cancer](#). 2016 Mar;16(3):145-62.
2. Chronic lymphocytic leukemia [Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M](#), [N Engl J Med](#). 2005 Feb 24;352(8):804-15..
3. [Nabhan C, Rosen ST](#). Chronic [JAMA](#). lymphocytic leukemia: a clinical review. 2014 Dec 3;312(21):2265-76.
4. [Furukawa Y¹, Kikuchi J](#), Molecular pathogenesis of multiple myeloma. 2015 Jun;20(3):413-22.
5. W. Michael Kuehl and P. Leif Bergsagel: Molecular pathogenesis of multiple myeloma and its premalignant precursor . 2012 Oct 1; 122(10): 3456–63.
6. [Leuk Res](#). 2016 Mar;42:93-104. doi: 10.1016/j.leukres.2015.11.001. Epub 2016 Jan 11.
7. [Vacca A, EinseleSolimando AG, Ribatti D H⁴](#). Targeting B-cell non Hodgkin lymphoma: New and old tricks.

,



Sertifikat

diberikan kepada

Dr. Rahmawati Minhajat, PhD, SpPD, K-HOM, FINASIMI

atas partisipasinya sebagai **PEMBICARA**

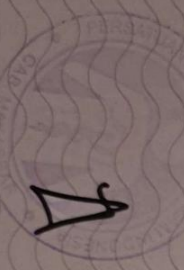
SIMPOSIUM

**PENDIDIKAN KEDOKTERAN BERKELANJUTAN
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM
PKB - PAPPDI X**

Hotel Four Points By Sheraton, 28-29 September 2019

Nomor : 111/IDI-MIL/SS/IX/2019/CPD
Peserta : 8 SKP, Pembicara : 8 SKP, Moderator : 2 SKP, Panitia 1 SKP

Ketua PAPPDI Cabang Makassar



DR. Dr. Hasyim Kasim, SpPD KGH

Ketua Panitia
Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan X



DR. Dr. Idar Mappanggara, SpPD, SpJP (K)