



# 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 Cipta© 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

<u>Ketua :</u> DR. Dr. Idar Mappangara, SpPD, SpJP, FINASIM, FIHA	DR. Dr. Khalid Saleh, SpPD, K-KV, FINASIM Dr. Nasrum Machmud, SpPD, FINASIM Dr. Suryani Allmuddin, SpPD, K-AI, FINASIM Irmaya Pratiwi Ayu Putri
<u>Wakil Ketua :</u> Dr. Pendrik Tandean, SpPD, K-KV, FINASIM	
<u>Sekretaris :</u> Dr. M. Tasrif Mansur, SpPD	<u>Seksi Pameran &amp; Perlengkapan :</u> 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
<u>Bendahara :</u> DR. Dr. Tutik Harjianti, SpPD, KHOM, FINASIM	<u>Seksi Acara :</u> 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
<u>Seksi Dana :</u> DR. Dr. A Makbul Aman, SpPD, K-EMD, FINASIM DR. Dr. A Fachruddin Benyamin, SpPD, K- HOM, FINASIM Dr. Wasls 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	<u>Seksi Publikasi :</u>

## 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.

*Winter is coming.*

Makassar, 1 September 2019

Ketua Panitia

Dr. Indah Lestari Daeng Kanang, SpPD, FINASIM	DR. Dr. Rachmat Latief, SpPD, K-PTI, MKes, FINASIM
<u>Seksi Ilmiah :</u>	Dr. Sudirman Katu, SpPD, K-PTI, FINASIM
Prof. DR. Dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH, FINASIM	DR. Dr. Sahyuddin, SpPD, K-HOM, FINASIM
Dr. Muh Ilyas, SpPD, K-P, SpP, FINASIM	<u>Seksi Konsumsi :</u>
DR. Dr. A Muh Luthfi, SpPD, K-GEH, FINASIM	Dr. Zaenab Djafar, SpPD, SpJP, FIHA
Dr. Akhyar Albaar, SpPD, FINASIM	DR. Dr. Femi Syahrani, SpPD, K-R, FINASIM
<u>Seksi Kesekretariatan &amp; Pendaftaran:</u>	DR. Dr. Risna Halim Mubin, SpPD, FINASIM
DR. Dr. Husaini Umar, SpPD, K-EMD, FINASIM	Elvira

## Daftar Isi

Kata Pengantar .....	i
Daftar Isi .....	ii
<b>Ethics in Internal Medicine</b> .....	1
Hasyim Kasim	
<b>Cardiorenal Syndrome in Heart Failure: a Cardiologist Perspective</b> .....	10
Pendrik Tendean	
<b>Update Management and Novel Drugs for Chronic Hepatitis B</b> .....	28
Muhammad Luthfi Parewangi	
<b>Time to Shift Paradigm in Asthma Treatment</b> .....	50
Muhammad Ilyas	
<b>GOLD 2019: COPD Management &amp; How to Important is ICS/LABA?</b> .....	60
Nur Ahmad Tabri	
<b>The Nutritional Management of Patient with Diabetic Kidney Disease (the Multiple Role of Ketoacid Implementation)</b> .....	69
Haerani Rasyid	
<b>Management of Lymphocytic Malignancy</b> .....	73
Tutik Harjianti	
<b>Peranan Fenofibrat pada Hipertrigliseridemia</b> .....	79
Husaini Umar	
<b>Evidence Based of Hypertriglyceridemia as Cardiovascular Risk Factor</b> .....	86
Idar Mappangara	
<b>The Current and Important: Implications of Using HbA1c as a Diagnosis and Prognosis Marker for Diabetes</b> .....	89
Husaini Umar	
<b>Mekanisme Dasar Nyeri</b> .....	100
Faridin HP, Achmad Fikry F	
<b>Metformin: an Old but Still the Best Treatment for Type 2 Diabetes</b> .....	107
Harsinen Sanusi	
<b>A New Approach in the Prevention of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Patient</b> .....	114
Harsinen Sanusi	
<b>Beyond Statin Monotherapy</b> .....	121
Pendrik Tendean	

<b>Advantage of Fixed Dose Combination in Moderate to High Risk Dyslipidemia Patients</b> .....	133
Idar Mappangara	
<b>Optimizing COPD Management with Dual Bronchodilators and Appropriate Inhaler Choice</b> ..	143
Nur Ahmad Tabri	
<b>Pneumonia in Elderly: A New Paradigm</b> .....	150
Wasis Udaya	
<b>Konsep Pelayanan Kegawatdaruratan Ilmu Penyakit Dalam di Unit Emergency</b> .....	160
Khaldid Saleh	
<b>Deteksi Dini Sepsis di Unit Gawat Darurat</b> .....	169
Satriawan Abadi	
<b>Corticosteroids in Sepsis: Pro and Contra</b> .....	175
Sudirman Katu	
<b>Penyakit Limfoproliferatif: Patofisiologi dan Diagnosis</b> .....	179
Rahmawati Mlnhajat	
<b>Translating EMPAREG Outcome Trial into Real World Setting: Result of EMPRISE TRIAL</b> .....	192
Harsinen Sanusi	
<b>Why LAMA is Fundamental Treatment for COPD</b> .....	199
Muhammad Ilyas	
<b>Terapi Nyeri Neuropatik dengan Pregabalin</b> .....	207
Himawan Sanusi	
<b>Acute Dialysis in Reno Cardiac Syndrome</b> .....	209
Hasyim Kasim	

7. Direkomendasikan, kortikosteroid tidak digunakan untuk pengobatan pasien sepsis tanpa syok.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Suhendro. Disfungsi mikrosirkulasi dan disfungsi mitokondria pada sepsis. Naskah lengkap PIT Penyakit Dalam 2010. Setyohadi B, Sumariyono, Salim et al ( Eds ). Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam 2010 : 184 – 200
2. Pohan HT, Sepsis Update : Pemilihan terapi antimikroba. Naskah lengkap PIT Penyakit Dalam 2010. Setyohadi B, Sumariyono, Salim et al ( Eds ). Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam 2010 : 201 – 9
3. O'Callahan A, Redmond HP. Treatment of sepsis : Current status of clinical immunotherapy. Surgeon 2006 ; 4 (6) : 355 – 361.
4. Nasronuddin. Penggunaan Steroid Pada Tatalaksana Sepsis. Penyakit Infeksi di Indonesia Solusi Kini & Mendatang. Edisi Kedua. Nasronuddin, Hadi U, Vitanata M, et al ( Eds ). Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR, Surabaya 2011 : 377 – 81.
5. Dellinger RP, Levy MM, Carlet J, Bion J, Parker M, Jaeschke R, Reinhart K, Angus D, Bruin – Bruisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut J – F, Gerlach H, Vender JS, Vincent J-L. Surviving Sepsis Campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008. Intensive Care Med 2008 ; 34 : 17 – 60.

## Penyakit Limfoproliferatif: Patofisiologi dan Diagnosis

Rahmawati Minhajat

#### 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.

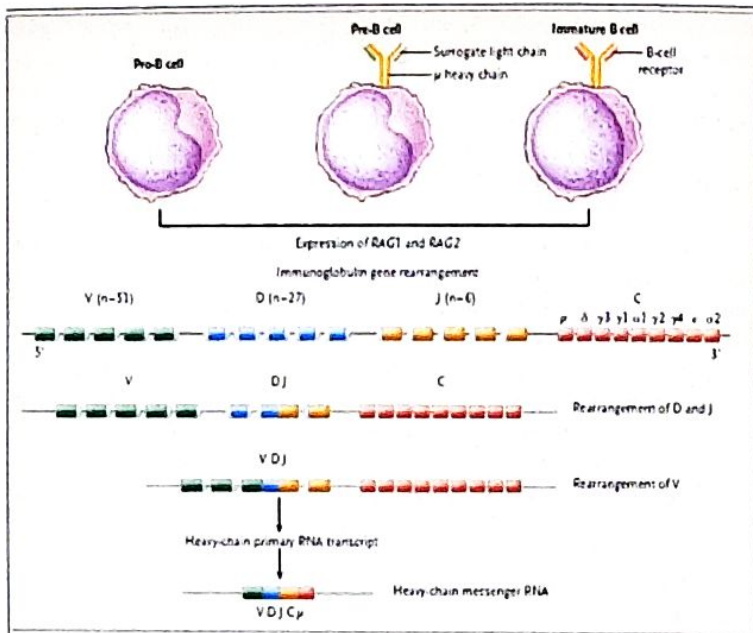
Keganasan limfoproliferatif terjadi ketika mekanisme normal yang mengontrol proliferasi sel limfosit menjadi terganggu, sehingga menghasilkan proliferasi sel yang tidak terkontrol dan menyebabkan terjadinya limfositosis dengan atau tanpa limfadenopati, dan kadang-kadang melibatkan extranodal, misalnya 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 molekuler 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*.



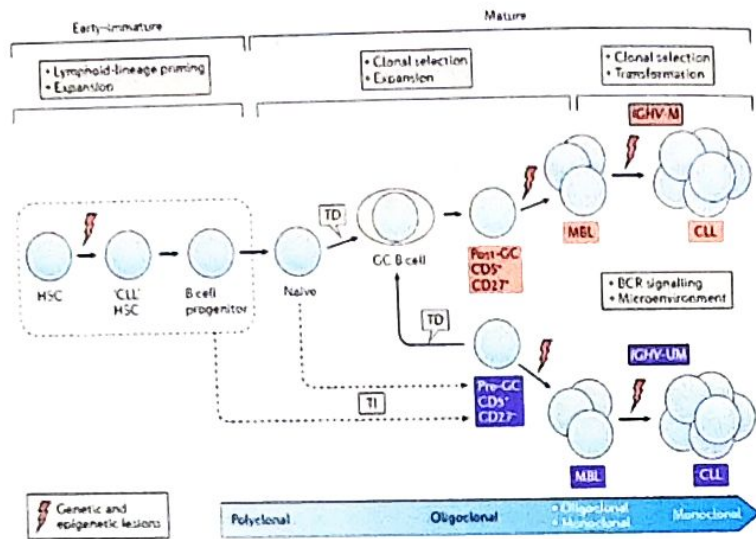
**Figure 1. Normal Development of a B Lymphocyte.** Genetic units that will encode the variable (V) regions of the H and L (heavy and light) chains are rearranged in a stepwise fashion. Initially, 1 of the 27 D gene segments in the germ line links up with one of six JH genes in pro-B cells. Next, 1 of the 51 VH segments forms the DJH unit in pre-B cells. At this stage, the monomorphic pseudo-L chain (VpreB +/5) is also synthesized, permitting the surface expression of the VH DJH- $\mu$  + 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 deoxytransferase 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 recombined genes encoding an intact immunoglobulin molecule to allow the cell to progress to the next stage of development. *N Engl J Med*. 2005

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.<sup>3</sup> 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.<sup>3</sup>

#### LEUKEMIA LIMFOSITIK KRONIK

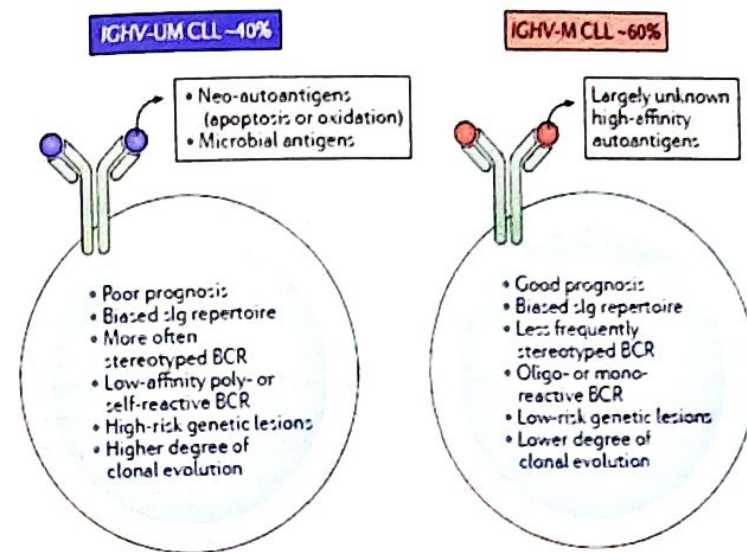
Leukemia limfositik kronik (CLL) adalah penyakit akibat gangguan pada proses limfoproliferatif yang ditandai oleh akumulasi klonal limfosit B matur (CD5<sup>+</sup>) di dalam darah, bone marrow dan jaringan limfoid. Diferensiasi limfosit B tersebut memperlihatkan imunofenotipe yang spesifik.



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 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)<sup>31</sup>. 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 reaction<sup>43</sup>. *IGHV*-UM CLLs 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 cells<sup>43</sup>. 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

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).

**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

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/ $\mu$ 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 klonalitas limfosit yang bersirkulasi. Limfosit umumnya mengekspresikan CD19, CD20 (lemah), CD23, and CD5. Biopsi dan aspirasi bone marrow tidak secara rutin dibutuhkan untuk memastikan diagnosis tetapi dapat diindikasikan untuk menginvestigasi penyebab. Biopsi 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:  $\geq 3$  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 <sup>a</sup>
<b>Rai</b>			
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
<b>Binet</b>			
A	Low	<3 areas of lymphadenopathy <sup>b</sup>	12
B	Intermediate	>3 areas of lymphadenopathy	7
C	High	Anemia, thrombocytopenia, or both	2-4

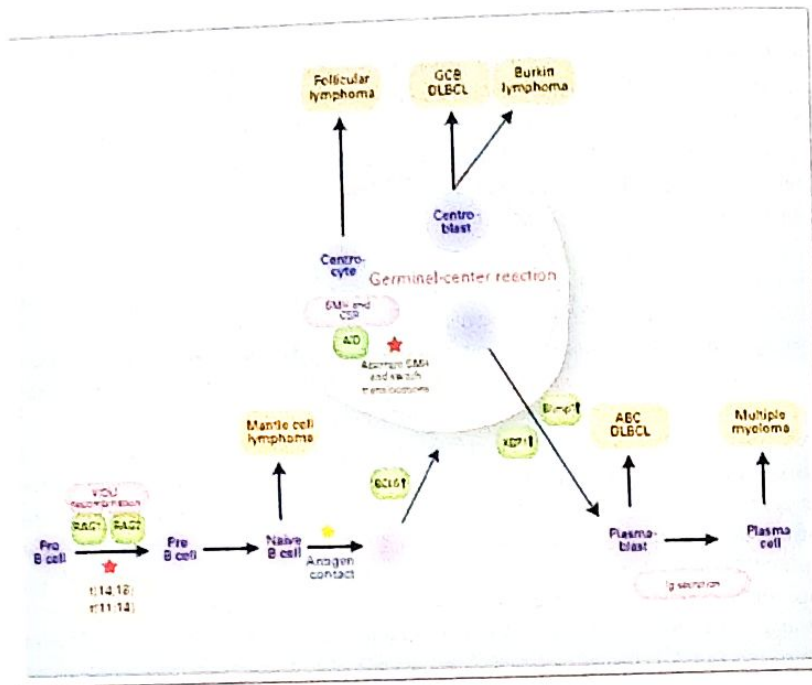
## LIMFOMA NON-HODKIN

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 sub tipe limfoma. Virus Epstein-Barr umumnya dikaitkan dengan sejumlah limfoma sel-B termasuk limfoma Burkitt, limfoma pada individu yang mengalami immunosupresi, atau infeksi virus imunodefisiensi (HIV), serta limfoma lain yang terjadi pada pasien dengan imunitas yang normal. Klasifikasi limfoma non-Hodgkin adalah kompleks dan lebih dari 50 sub tipe 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 molekular. Pemeriksaan *immunophenotype* diperlukan untuk mendefinisasi jenis NHL (sub klasifikasi NHL), dimana pada jenis *follicular* limfoma didapatkan hasil *immunophenotype*: CD10+, BCL2+, CD23+/-, CD43-, CD20+, BCL6+, sedangkan *immunophenotype* untuk jenis DLBCL didapatkan CD20+, CD45+ dan CD3-. Pemeriksaan PET/CT-Scan dibutuhkan untuk menentukan stadium.

TABLE 2. Ann Arbor Staging System for Lymphoma <sup>1,2</sup>		TABLE 3. International Prognostic Index <sup>3</sup>		
Stage	Description	Factors		
I	Involvement of a single lymph node region (I) or single extranodal site (E)	Age >60 y		
II	Involvement of 2 or more lymph node regions or lymphatic structures on the same side of the diaphragm (II) or with involvement of limited, contiguous, extralymphatic organ or tissue (II <sub>E</sub> )	LDH level greater than the upper limit of normal	ECOG performance status ≥2	
III	Involvement of lymph node regions on both sides of the diaphragm (III), which may include the spleen (III <sub>S</sub> ), limited contiguous extralymphatic organ or tissue (III <sub>E</sub> ), or both (III <sub>ES</sub> )	Ann Arbor stage III or IV		No. of extranodal disease sites >1
IV	Diffuse or disseminated foci of involvement of one or more extralymphatic organs or tissues, with or without associated lymphatic involvement	No. of factors	Risk group	3-y OS (%)
		0-1	Low	91
		2	Low intermediate	81
		3	High intermediate	65
		4-5	High	59

<sup>1</sup>All stages are further subdivided according to the absence (A) or presence (B) of systemic B symptoms including fever (>38.3°C), drenching night sweats, and weight loss (>10% of body weight over 6 months before diagnosis).  
<sup>2</sup>Data from Cozzitelli and Ar.

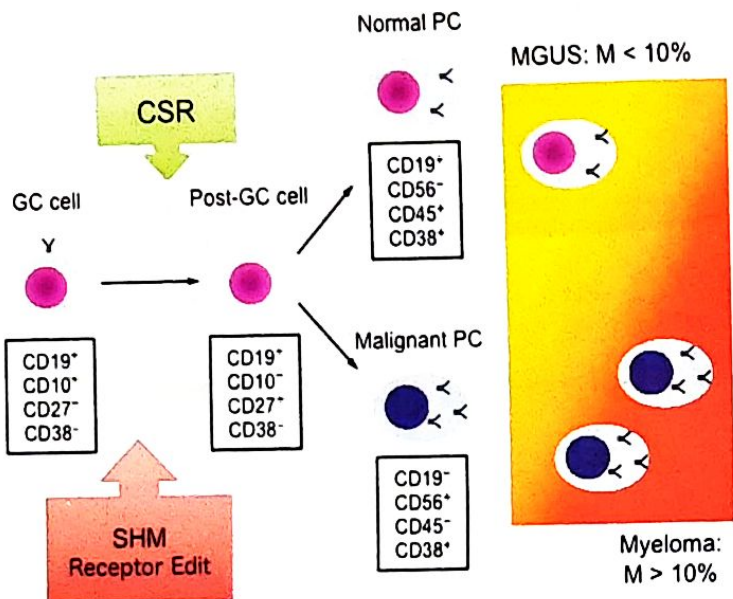
<sup>3</sup>ACON = Eastern Cooperative Oncology Group; LDH = lactic dehydrogenase; OS = overall survival; Data from Cozzitelli.

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

## 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,

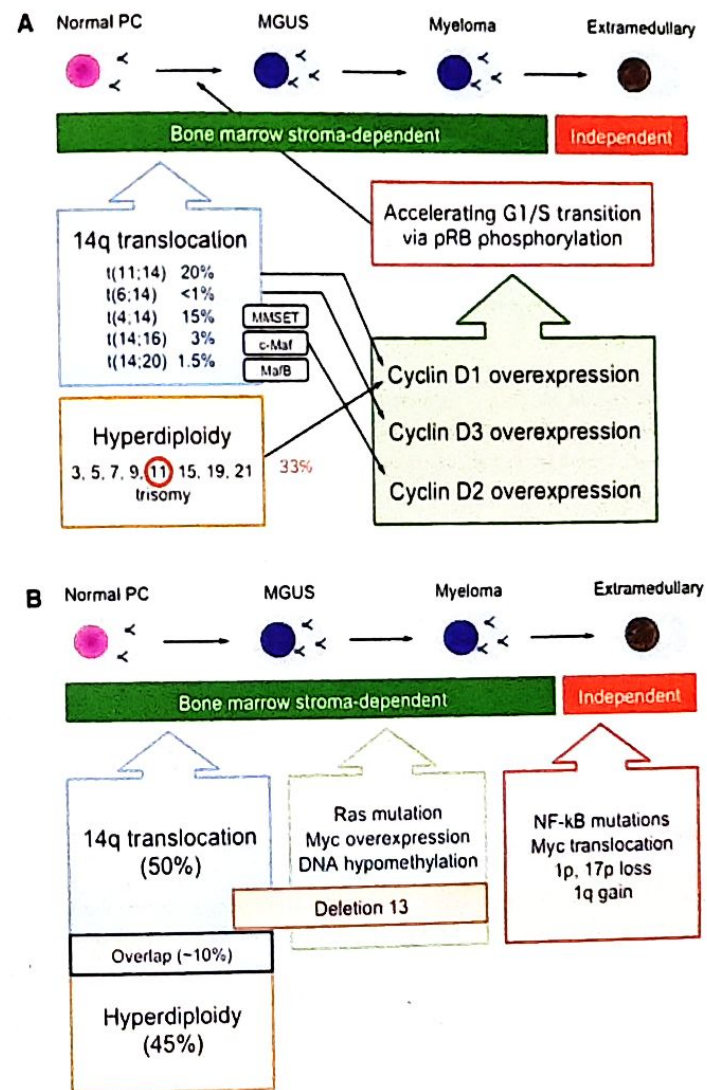
berdasarkan ada/tidaknya gejala CRAB (hypercalcemia, renal failure, anemia and lesi litik pada tulang).



**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 semua 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 components of the NF- $\kappa$ B pathway, is accompanied by the activation of mutations of components of the NF- $\kappa$ 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, elektrolit, 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 Y<sup>1</sup>, 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, Einsele Solimando AG, Ribatti D H<sup>4</sup>](#). Targeting B-cell non Hodgkin lymphoma: New and old tricks.

## Translating EMPAREG Outcome Trial into Real World Setting:

### Result of EMPRISE TRIAL

*Harsinen Sanusi*

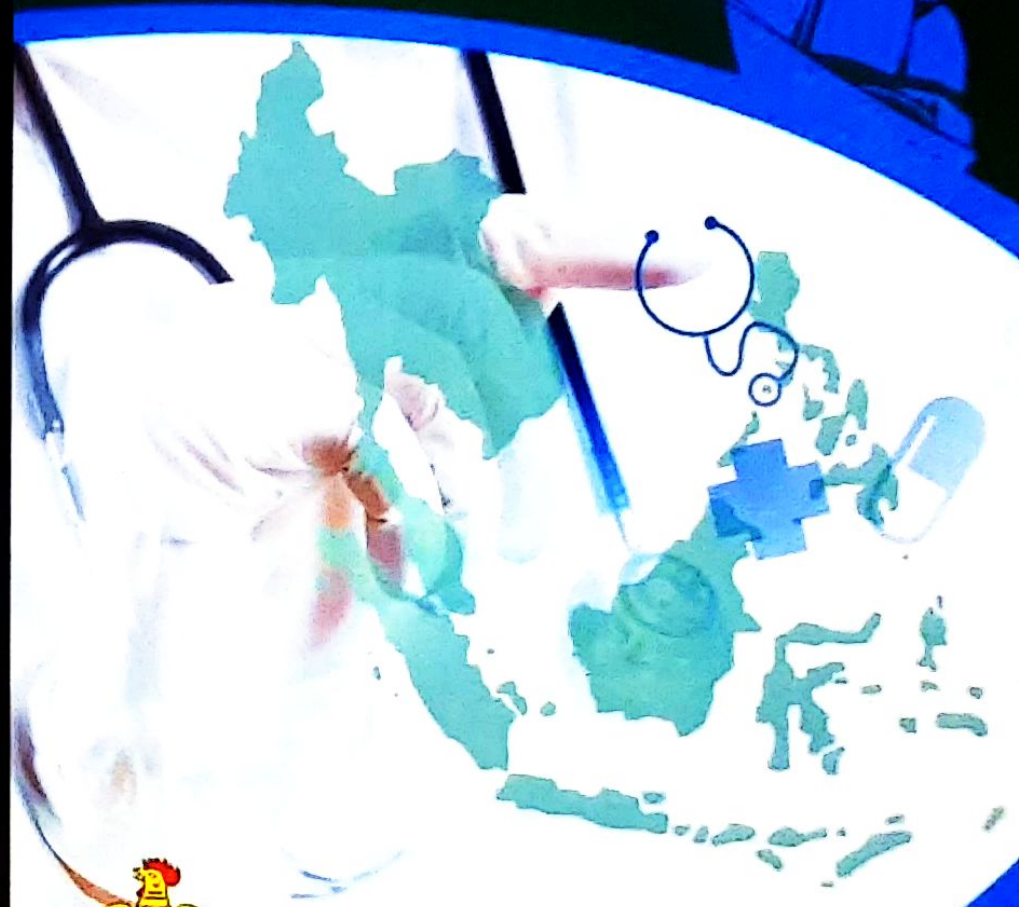
#### PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik dengan prevalensi cukup tinggi di Asia dan pasifik Barat. Tercatat sekitar 30 % masyarakat terlambat terdiagnosis. Lebih sepertiga kasus sudah terdiagnosis dengan komplikasi berbagai penyakit kardiovaskuler pada waktu diagnosis DMT2 ditegakkan. Angka kematian atau mortalitas DMT2 akibat penyakit kardiovaskler sekitar 60-80% dibanding populasi non diabetes. Pasien DMT2 mempunyai risiko 2 sampai 5 kali lebih besar mengalami gagal jantung disbanding populasi non diabetes. Walaupun komplikasi kardiovaskuler semakin menurun dari tahun ketahun namun masih merupakan tantangan untuk lebih menurunkan karena belum tersedianya obat Obat Antidibetik Oral ( ADO ) yang benar-benar menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler pada DMT2.

Obat Antidibetik Oral ada beberapa macam yang diketahui seperti thiazolidindion (TZD), sulfonilurea (SU), biguanid, alfa glukosidase inhibitor, Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) reseptor agonis dan *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors* (DPP-IV). Diantara obat anti diabetik oral tersebut umumnya berhasil dalam menurunkan atau mengendalikan glukosa darah akan tetapi belum memberi hasil yang memuaskan dalam mencegah penyakit kardiovaskular. Pada umumnya tidak lebih inferior dibanding plasebo

*Sodium-glucose cotransporter 2* (SGLT2) inhibitor merupakan obat terbaru yang mulai dikenal awal dekade terakhir. Salah satu jenis terbaru dari SGLT2 selain Canaglifozin dan Dapaglifozin yaitu Empaglifozin yang telah diteliti baru-baru ini ternyata mampu memperbaiki prognosis pasien DMT2 dalam hal menurunkan prevalensi penyakit kardiovaskuler. Baik Studi *Empaglifozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus* (EMPAREG) maupun *Empaglifozin Comparative Effectiveness and Safety* (EMPRISE) membuktikan keunggulan obat oral ini dibandingkan dengan obat oral diabetik lainnya.

Dalam naskah ini diutarakan peranan Empaglifozin dalam menurunkan insiden penyakit kardiovaskuler dalam 2 uji klinis yaitu *EMPAREG trial* dan *EMPRISE trial*.



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2019**

