

Tabel 1. Etiologi PSCA.

Ulseratif	Hipertensi Porta	Tumor
Gastritis Erosif	Varises Esofagus	<i>Benign</i>
Ulkus Peptikum	Varises Gaster	Polip
Infeksi (<i>H. pylori</i>)	Gastropati Hipertensi	Keganasan
Stress ulcer	Malformasi Vaskular	Metastase Karsinoma
Esofagitis	<i>Dieulafoy's lesion</i>	Leiomioma
<i>Drug Induced</i> (Aspirin, NSAID)	Sindroma Mallory-weiss	
	Aortoenterik fistula	
	Traumatik/Pembedahan	
	<i>Hereditary hemorrhagic teleangiectasia</i>	

4. Faktor Risiko

Terdapat beberapa faktor risiko yang dianggap berperan dalam patogenesis PSCA. Faktor risiko yang telah diketahui, antara lain:

a. Usia

PSCA sering terjadi pada orang dewasa dan risiko meningkat pada usia >60 tahun. Penelitian pada tahun 2001-2005 dengan studi retrospektif di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo terhadap 837 pasien yang memenuhi kriteria perdarahan SCBA menunjukkan rata-rata usia pasien laki-laki adalah 52,7 ± 15,8 tahun dan rata-rata usia pasien wanita adalah 54,46 ± 17,6. Usia ≥ 70 tahun dianggap sebagai faktor risiko karena terjadi peningkatan frekuensi pemakaian Obat Anti Inflamasi Non-steroid (OAINS) dan interaksi penyakit komorbid yang menyebabkan terjadinya berbagai macam komplikasi.

b. Penggunaan Obat Anti Inflamasi Non-Steroid (OAINS)

Peningkatan risiko komplikasi ulkus (rawat inap, operasi, kematian) terjadi pada orang tua yang mengkonsumsi OAINS. Studi potong lintang terhadap individu yang mengkonsumsi OAINS pada dosis maksimal dalam jangka waktu lama menunjukkan 35% hasil endoskopi normal, 50% ada erosi atau ptekie, dan 5%-30% ada ulkus. Jenis-jenis OAINS yang sering dikonsumsi adalah ibuprofen, naproxen, indometasin, piroksikam, asam mefenamat, dan natrium diklofenak

c. Penggunaan obat antiplatelet

Penggunaan aspirin dosis rendah (75 mg per hari) dapat menyebabkan faktor perdarahan naik menjadi dua kali lipat, bahkan dosis subterapi 10 mg per hari masih dapat menghambat siklooksigenase. Aspirin dapat menyebabkan ulkus lambung, ulkus duodenum, komplikasi perdarahan, dan perforasi pada perut dan lambung. Obat antiplatelet, seperti klopidoogrel, berisiko tinggi apabila dikonsumsi oleh pasien dengan komplikasi saluran cerna.

d. Merokok

Hasil penelitian menunjukkan merokok meningkatkan risiko terjadinya ulkus duodenum, ulkus gaster, maupun keduanya. Merokok menghambat proses penyembuhan ulkus, memicu kekambuhan, dan meningkatkan risiko komplikasi.

e. Alkohol

Mengonsumsi alkohol konsentrasi tinggi dapat merusak pertahanan mukosa lambung terhadap ion hidrogen dan menyebabkan lesi akut mukosa gaster yang ditandai dengan perdarahan pada mukosa.

f. Riwayat Gastritis

Riwayat gastritis memiliki dampak besar terhadap terjadinya ulkus. Pada kelompok ini diprediksi risiko terjadi bukan karena sekresi asam, tetapi oleh adanya gangguan dalam mekanisme pertahanan mukosa dan proses penyembuhan.

g. Infeksi bakteri *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori merupakan bakteri gram negatif berbentuk spiral yang hidup di bagian dalam lapisan mukosa yang melapisi dinding lambung. Beberapa penelitian di Amerika Serikat menunjukkan tingkat infeksi *H. pylori* <75% pada pasien ulkus duodenum. Hasil penelitian di New York menunjukkan 61% ulkus duodenum dan 63% ulkus gaster disebabkan oleh infeksi *H. pylori*.

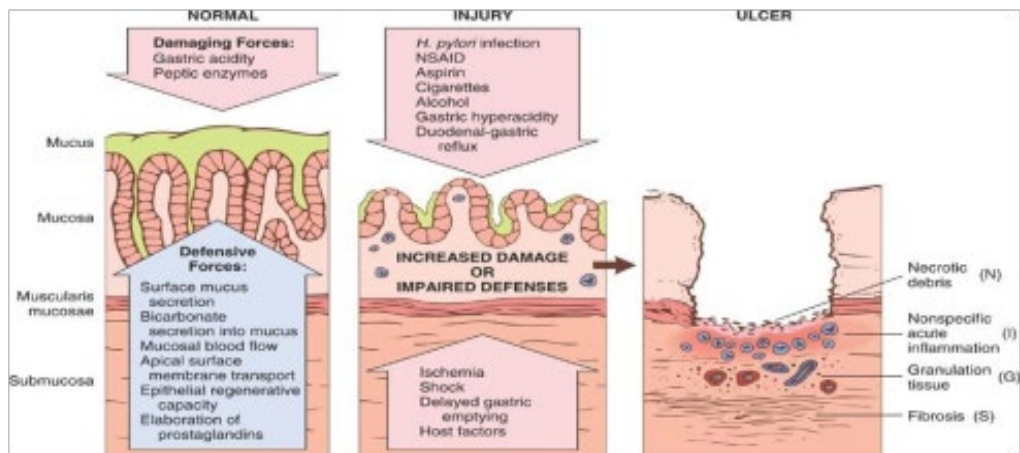
h. Riwayat penyakit sebelumnya

1) Pasien dengan riwayat penyakit hati atau penggunaan alkohol berlebihan paling sering menyebabkan varises esofagus atau gastropati hipertensi portal.

- 2) Pasien dengan riwayat aneurisma aorta perut atau cangkok aorta menyebabkan PSCA melalui fistula aorta-enterik.
- 3) Pada pasien penyakit ginjal kronik diduga faktor yang berperan dalam terjadinya PSCA antara lain efek uremia terhadap mukosa saluran cerna, disfungsi trombosit akibat uremia, hipergastrinemia, penggunaan antiplatelet dan antikoagulan, serta heparinisasi pada saat dialisis.

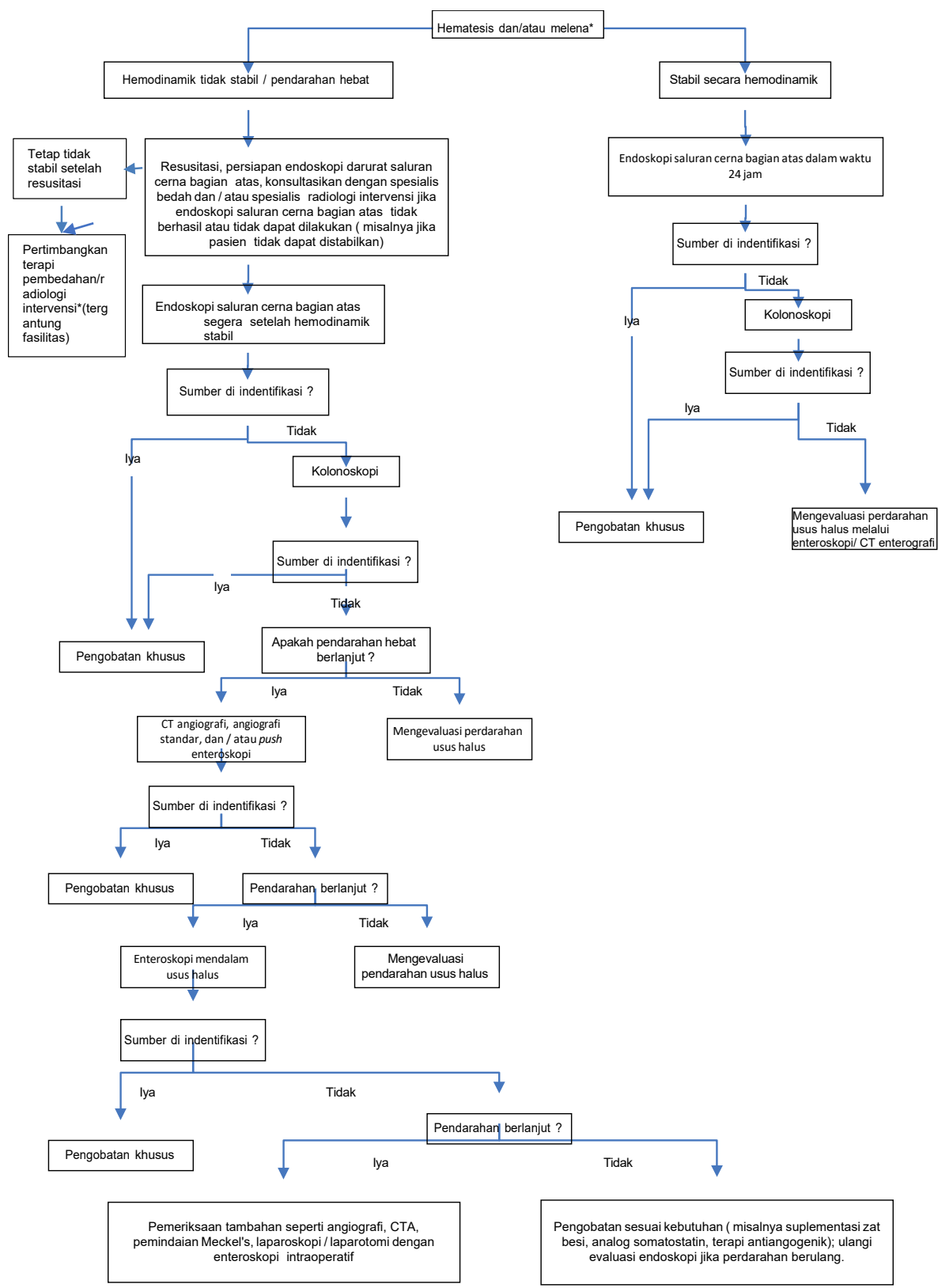
5. Patogenesis dan Patofisiologi

Penyakit atau kelainan pada saluran cerna bagian atas disebabkan oleh ketidakseimbangan faktor agresif dan faktor defensif, dimana faktor agresif meningkat dan faktor defensif menurun. Faktor agresif antara lain asam lambung, pepsin, refluks asam empedu, nikotin, Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS), kortikosteroid, infeksi *H. pylori*, dan faktor radikal bebas khususnya pada pasien usia lanjut. Sedangkan faktor defensif adalah mukosa yang baik, sel epitel permukaan mukosa yang utuh, prostaglandin, musin atau mukus yang cukup tebal, sekresi bikarbonat, motilitas yang normal, impermeabilitas mukosa terhadap ion H^+ dan regulasi pH intrasel.



Gambar 1. Patogenesis dan Patofisiologi PSCA.

Perdarahan dapat terjadi akibat varises dan non-varises. Perdarahan varises sering terjadi pada varises esofagus yang disebabkan penyakit sirosis hepatis maupun pada orang yang mengkonsumsi alkohol. Varises esofagus adalah vena kolateral yang berkembang sebagai hasil dari hipertensi sistemik ataupun hipertensi segmental portal. Faktor penting terjadinya perdarahan adalah tekanan portal, ukuran varises, dinding varises, dan tingkat keparahan penyakit



Gambar 2. Alur Diagnosis PSCA.

Catatan : beberapa prosedur diagnostik juga merupakan prosedur terapeutik pada perdarahan saluran cerna contohnya : endoskopi, laparatomi, angiografi.

8. Penatalaksanaan

Tujuan utama pengelolaan PSCA adalah stabilisasi hemodinamik, menghentikan perdarahan, mencegah perdarahan berulang dan

menurunkan mortalitas. Untuk itu, diperlukan pendekatan multidisiplin yang melibatkan internis/ahli gastroenterologi, ahli radiologi intervensi, dan ahli bedah ataupun ahli bedah pencernaan.

a. Tata Laksana Awal

1) Resusitasi

Penilaian status hemodinamik dan resusitasi dilakukan paling awal. Resusitasi wajib dilakukan di fasilitas kesehatan tingkat pertama (FKTP) untuk memastikan pasien memiliki hemodinamik yang stabil sebelum dirujuk ke fasilitas kesehatan lanjutan jika diperlukan. Resusitasi yang dapat dilakukan di FKTP meliputi pemberian cairan intravena (cairan kristaloid atau koloid) dan pemberian oksigen. Semua pasien dengan ketidakstabilan hemodinamik atau perdarahan aktif (dimanifestasikan oleh hematemesis, darah merah terang per tabung nasogastrik, atau hematokezia) harus dirawat di unit perawatan intensif untuk resusitasi dan observasi ketat dengan pemantauan tekanan darah, pemantauan elektrokardiografi, dan oksimetri nadi. Intubasi endotrakeal dapat dilakukan pada pasien dengan hematemesis yang sedang berlangsung disertai dengan perubahan status gangguan pada hemodinamik dan respirasi ataupun kesadaran yang akan menjalankan endoskopi. Langkah resusitasi selanjutnya adalah koreksi koagulopati, dan transfusi darah bila dibutuhkan.

Ambang batas untuk transfusi darah tergantung pada kondisi medis umum dan tanda vital pasien, Transfusi darah dapat dimulai jika kadar Hb $\leq 7,0$ g/dL, kecuali jika perdarahan massif berlanjut atau adanya komorbid seperti penyakit jantung koroner, hemodinamik tidak stabil, dan lanjut usia maka pemberian transfusi dapat segera dilakukan. Hemoglobin minimal untuk endoskopi adalah 8 g/dL, namun jika akan dilakukan terapi endoskopi, hemoglobin minimal 10 g/dL dan hemodinamik stabil.

Pasien dengan kondisi perdarahan yang mengancam jiwa disertai dengan rendahnya kadar trombosit (<50.000) perlu dilakukan pemberian transfuse trombosit. Pemberian *Fresh*

Frozen Plasma (FFP) untuk pasien PSCA diberikan pada kondisi *protrombin time* atau *activated partial thromboplastine time* 1,5 kali lipat dari normal. Alternatif selain FFP dapat diberikan 4-F *Prothrombine Concentrate Complex*.

2) Pemasangan NGT

Pemasangan *nasogastric tube* (NGT) dilakukan pada perdarahan yang diduga masih berlangsung disertai dengan gangguan hemodinamik. Pemasangan NGT dapat segera dilakukan oleh tenaga medis di FKTP yang bertujuan untuk mencegah aspirasi, dekompresi, dan menilai perdarahan sehingga tidak diperlukan pada semua pasien dengan perdarahan. Pada keadaan perdarahan yang masih berlangsung perlu pemantauan hasil produksi yang keluar dari NGT, pasien harus dipuasakan terlebih dahulu jika perdarahan masih berlangsung. Ketika NGT sudah mulai jernih kembali, pengaturan diet dapat dimulai dengan diet cair yang nantinya akan naik bertahap.

b. Terapi Farmakologi

1) *Proton Pump Inhibitor* (PPI)

PPI adalah kelas obat yang paling terkait dengan pengobatan PSCA non-varises. Pada pasien PSCA, asam lambung dapat menghambat agregasi trombosit dan melemahkan koagulasi potensial yang menyebabkan penurunan penghentian pendarahan. Untuk menghambat proses ini, penghambatan sekresi asam lambung dimaksudkan untuk meningkatkan pH lambung hingga 6 atau lebih tinggi sehingga dapat membantu menstabilkan pembekuan dan meningkatkan hasil klinis yang baik.

Terapi pra-endoskopi dengan PPI direkomendasikan (Rekomendasi IA) untuk pasien PSCA terutama perdarahan non-varises. PPI IV diberikan setiap 12 jam. konsensus nasional perdarahan saluran cerna (PGI) merekomendasikan pemberian PPI bolus 80 mg (misalnya esomeprazole/pantoprazole/omeprazole) untuk pasien dengan tanda-tanda perdarahan aktif, dilanjutkan dengan infus kontinu 8 mg/jam selama 72 jam. Jika endoskopi

dilakukan setelah 12 jam, dosis kedua PPI IV harus diberikan 12 jam kemudian (misalnya esomeprazole 40 mg/pantoprazole 40 mg).

Sebuah studi meta analisis 21 penelitian yang melibatkan 2.915 pasien menunjukkan bahwa PPI menurunkan kejadian perdarahan ulang (OR= 0,46; CI 95% 0,33 s/d 0,64) dan pembedahan (OR= 0,59; CI 95% 0,46 s/d 0,76), namun tidak menurunkan angka kematian (OR= 1,11; CI 95% 0,79 s/d 1,57). Studi meta analisis lain yang berasal dari 13 penelitian menunjukkan bahwa PPI injeksi intermiten tidak lebih baik daripada terapi PPI bolus dilanjutkan infus kontinu selama 72 jam yang banyak direkomendasikan saat ini.

Formulasi oral (misalnya esomeprazole 40 mg secara oral dua kali sehari atau omeprazole 20 mg perhari) diberikan selama 8 minggu merupakan alternatif yang dapat diberikan jika sediaan IV tidak ada. Pemberian PPI secara signifikan dapat mengurangi tingkat perdarahan ulang, mengurangi lama rawat inap, kebutuhan untuk transfusi darah dan tindakan endoskopi terapeutik.

2) Prokinetik

Baik eritromisin dan metoklopramid telah dipelajari pada pasien dengan PSCA akut. Tujuan penggunaan agen prokinetik adalah meningkatkan visualisasi pada saat endoskopi dengan membersihkan perut dari darah, gumpalan, dan residu makanan. Disarankan pemberian eritromisin digunakan sebelum endoskopi. Dosis yang diberikan adalah 250 mg intravena selama 20 sampai 30 menit. Endoskopi dilakukan 20 hingga 90 menit setelah menyelesaikan infus eritromisin. Pasien yang menerima eritromisin perlu dipantau untuk perpanjangan QTc. Selain itu, interaksi obat-obat harus dievaluasi sebelum memberikan eritromisin karena merupakan inhibitor sitokrom P450 3A. Namun saat ini eritromisin intravena belum tersedia di Indonesia. Sebagai alternatif, agen prokinetik metoklorpramid dapat dipertimbangkan diberikan dengan dosis 10 mg intravena, 30-120 menit

sebelum endoskopi untuk memperjelas visualisasi sumber perdarahan (Rekomendasi IIb).

3) Obat Vasoaktif

Somatostatin, octreotide, dan terlipressin/vasopresin dapat digunakan dalam pengobatan perdarahan varises. Somatostatin dan okreotid mempunyai efek terapi lebih baik daripada vasopresin. Vasopresin diberikan dengan dosis 10 unit/jam bersama dengan nitrogliserin untuk mencegah insufisiensi koroner. Somatostatin diberikan dengan dosis awal bolus 250 mcg dilanjutkan 250 mcg selama 12-24 jam atau sampai perdarahan berhenti. *Octreotide* diberikan sebagai bolus intravena 50 mcg, diikuti infus dengan kecepatan 50 mcg per jam. *Octreotide* tidak direkomendasikan untuk penggunaan rutin pada pasien dengan PSCA non-varises akut tetapi dapat digunakan sebagai terapi tambahan dalam beberapa kasus. Perannya umumnya terbatas hanya ketika endoskopi tidak tersedia atau sebagai sarana untuk membantu menstabilkan pasien sebelum terapi definitif dapat diberikan.

4) Eradikasi *H. pylori*

Tes *H. pylori* direkomendasikan pada semua pasien dengan PSCA (Rekomendasi Ib). Tes ini kemudian diikuti dengan terapi eradikasi untuk semua pasien yang memiliki hasil positif, pemantauan terus menerus untuk menilai hasil terapi ini, dan perawatan baru bagi mereka dengan terapi eradikasi yang gagal.

Triple terapi memiliki angka keberhasilan 80-90% pada pasien tukak lambung tanpa efek samping yang berarti dan memiliki efek minimal pada resistensi antibiotik. Selanjutnya, evaluasi penyembuhan ulkus dengan endoskopi menunjukkan tingkat keberhasilan terapi PPI dalam satu minggu mencapai 80-85%. Setelah eradikasi *H. pylori* telah dikonfirmasi, tidak ada terapi pemeliharaan PPI yang diperlukan kecuali pada pasien yang menggunakan OAINS atau pengguna antitrombotik.

Pemberian terapi regimen eradikasi *H. Pylori* sesuai dengan Konsensus Nasional Penatalaksanaan Dispepsia dan Infeksi *Helicobacter pylori* di Indonesia terbaru (revisi 2021).

5) Obat-obat lainnya

Pemberian antifibrinolitik seperti asam traneksamat belum menjadi rekomendasi terapi perdarahan SCBA. Walaupun penggunaan asam traneksamat disebut mampu mengurangi angka kematian, terapi ini tidak mengurangi risiko perdarahan berulang. Antasida, sukralfat, dan antagonis reseptor H₂ dapat diberikan untuk penyembuhan mukosa lambung. Pemberian Vitamin K pada penyakit hati kronis diperbolehkan.

c. Tata Laksana Endoskopi

Endoskopi direkomendasikan dalam ≤ 24 jam pada pasien risiko tinggi seperti instabilitas hemodinamik (takikardia, hipotensi) yang menetap setelah resusitasi atau muntah darah segar, aspirat darah segar pada selang nasogastrik, endoskopi dilakukan sesegera mungkin dalam waktu ≤ 12 jam. Namun, endoskopi segera juga meningkatkan risiko desaturasi terutama bila dilakukan sebelum resusitasi dan stabilisasi.

Pada pasien dengan status hemodinamik stabil dan tanpa komorbid serius, endoskopi dapat dilakukan sebelum pasien pulang. Tujuan endoskopi adalah untuk menghentikan perdarahan aktif dan mencegah perdarahan ulang. ACG merekomendasikan terapi endoskopi untuk perdarahan aktif memancar atau merembes atau pembuluh darah yang terlihat tanpa perdarahan. Pada bekuan yang resisten dengan irigasi (bekuan adheren), terapi endoskopi dapat dipertimbangkan terutama pada pasien risiko tinggi perdarahan ulang. Terapi endoskopi tidak direkomendasikan untuk ulkus dengan dasar bersih atau bintik pigmentasi.

1) Terapi endoskopi untuk perdarahan non-varises

Metode terapinya meliputi *contact thermal* (monopolar atau bipolar elektrokoagulasi, *heater probe*), *non-contact thermal* (*Argon Plasma Coagulation*, *laser Nd-YAG*), dan *non-thermal* (misalnya suntikan adrenalin, polidokanol, alkohol, *cyanoacrylate*, atau pemakaian klip).

2) Terapi endoskopi untuk perdarahan varises

Teknik yang dilakukan meliputi endoskopi *variceal ligation* (EVL) atau endoskopi skleroterapi (ES). Tingkat keberhasilan mencapai 90%. Hasil meta analisis menunjukkan EVL lebih baik dalam mencegah perdarahan berulang, striktur dan mortalitas. *Ballon tamponade* sangat efektif untuk menstabilkan hemostasis pada perdarahan varises akut, namun meningkatkan angka perdarahan kembali dan komplikasi. Tindakan pembedahan pada perdarahan varises termasuk dekompresi sirkulasi porta (*emergency surgical shunt operation*) dan transeksi esofagus. Tindakan ini berdampak pada hemostasis yang lama dan peningkatan angka mortalitas sebesar 50% dan semakin meningkat pada pasien sirosis childpugh C.

d. Tata Laksana Bedah

1) Persiapan pra bedah

Persiapan pra bedah pada perdarahan saluran cerna mengikuti prosedur persiapan pembedahan emergensi yang terdiri dari:

- a) Resusitasi
- b) Antibiotik profilaksis
- c) Dekompresi usus dengan pemasangan NGT
- d) Monitoring cairan dengan pemasangan kateter urin
- e) Penyediaan komponen darah (kebutuhan transfusi)
- f) Persiapan anestesi mengacu pada pedoman nasional pelayanan kedokteran tatalaksana anestesi dan terapi intensif.

2) Tindakan pembedahan

Tindakan pembedahan berupa laparotomi emergensi hanya dilakukan sebagai opsi terakhir bila terapi medikamentosa ataupun endoskopi gagal menghentikan perdarahan yang terjadi, atau bila terjadi komplikasi perforasi. Laparotomi emergensi meliputi eksplorasi terbuka, penjahitan (*oversewing*), *vagotomy truncal*, dan piloroplasti. Tindakan definitif tergantung dari temuan operasinya, adapun pilihan terapinya sesuai tabel 3:

Tabel 3. Pilihan Terapi Bedah untuk PSCA

Penyakit	Tindakan bedah
Penyakit ulkus peptik	<i>Oversew</i>
	Ligasi 3 titik arteri gastroduodenal
	Vagotomi dan pyloroplasti
	Vagotomi dan antrektomi
	<i>Highly selective <u>vagotomy</u></i>
<u>Mallory-Weiss tear</u>	<i>Oversew</i>
<u>Varises</u> Esofagus	<i>Portacaval shunt</i>
	<i>Mesocaval shunt</i>

Penyakit	Tindakan bedah
	Distal splenorenal shunt
Kanker gaster	Gastrektomi distal
	Gastrektomi total
	Limfadenektomi D2
<u>Hemobilia</u>	Ligasi selektif
	Reseksi of aneurisma
	Ligasi nonselektif
	Reseksi liver
	Open repair
	Extra-anatomic bypass

9. Stratifikasi Risiko

Penilaian risiko untuk stratifikasi pasien, dilakukan untuk membantu membuat keputusan awal seperti saat endoskopi, saat pemulangan, dan tingkat perawatan. Stratifikasi pasien berdasarkan kategori risiko perdarahan ulang dan kematian dapat menggunakan sistem penilaian Blatchford dan Rockall (rekomendasi IIb). Pasien risiko tinggi perlu dirawat inap di unit intensif. Stratifikasi risiko juga perlu dilakukan untuk menentukan pasien risiko sangat rendah yang tidak memerlukan intervensi dan rawat inap.

Skor Blatchford (Tabel 4) menggunakan tanda klinis dan hasil laboratorium awal untuk memprediksi perlunya rawat inap dan intervensi seperti transfusi, terapi endoskopi atau pembedahan pada pasien perdarahan SCBA. Skor Blatchford 0 memiliki sensitivitas sebesar >99% untuk mengidentifikasi pasien yang tidak memerlukan intervensi. Skor 1 atau lebih termasuk risiko tinggi. Penelitian di Singapura dan Malaysia menunjukkan endoskopi dalam 12 jam memperbaiki angka kelangsungan hidup pasien dengan skor Blatchford ≥ 12 .

enterografi multifase menggunakan protokol untuk kecurigaan perdarahan gastrointestinal samar atau perdarahan usus halus (dengan fase arteri, fase enterik, dan fase tertunda) digunakan untuk mendeteksi lesi vaskular, mukosa, dan massa. Dalam meta-analisis dari 18 studi, hasil CT enterografi untuk mendeteksi sumber yang dicurigai adanya perdarahan usus halus adalah 40 persen (95% CI 33-49%). Hasil tampaknya tertinggi pada pasien dengan riwayat perdarahan masif.

6. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan awal pasien dengan kecurigaan perdarahan saluran cerna bawah meliputi pengaturan triase yang tepat apakah pasien rawat jalan, rawat inap, atau masuk ke perawatan intensif.

a. Stabilisasi Hemodinamik

- 1) Pemasangan IV line
- 2) Monitoring tanda vital
- 3) Oksigenisasi
- 4) Monitoring urine output
- 5) Resusitasi Cairan
- 6) Tranfusi Darah

Keputusan untuk memulai transfusi darah harus bersifat individual. Pasien muda tanpa penyakit penyerta mungkin tidak memerlukan transfusi sampai hemoglobin turun di bawah 7 g/dL. Di sisi lain, pasien yang lebih tua dan mereka yang memiliki penyakit penyerta yang berat seperti penyakit jantung koroner memerlukan transfusi sel darah merah untuk mempertahankan kadar hemoglobin yang lebih tinggi (misalnya, 9 hingga 10 g/dL [90 hingga 100 g/L]). Selain itu, pasien dengan perdarahan aktif dan hipovolemia mungkin memerlukan transfusi darah meskipun hemoglobin tampaknya normal.

7) Manajemen Koagulopati, Antikoagulan dan Antiplatelet

Pengelolaan antikoagulan dan antiplatelet pada pasien perdarahan saluran cerna bawah harus dilakukan secara individual. Pada pasien yang mengalami perdarahan dan mengancam jiwa serta terjadi koagulopati yang ditandai dengan pemanjangan waktu protrombin dan INR >1,5

pemberian warfarin dan antikoagulan kerja langsung (DOACs) harus dihentikan.

Pemberian 4-F *prothrombin concentrate complex* (PCC) dan Vitamin K harus dipertimbangkan pemberiannya pada pasien yang menggunakan warfarin dan dengan perdarahan aktif yang sedang berlangsung ataupun jika nilai INR >2,5. Plasma beku segar (FFP) dapat diberikan jika PCC tidak tersedia.

Pemberian transfusi trombosit dilakukan pada pasien dengan jumlah trombosit < 50.000. Trombosit tidak boleh ditransfusikan pada pasien dengan jumlah trombosit normal yang menggunakan obat antiplatelet. Transfusi trombosit dan plasma juga harus dipertimbangkan pada pasien yang menerima transfusi PRC masif (>3 unit sel darah merah yang diberikan dalam waktu satu jam).

b. Kolonoskopi Terapeutik

Setelah diagnosis ditegakkan, prosedur hemostatik dapat dilakukan secara kolonoskopi pada 8-37% kasus. Teknik hemostasis bervariasi tergantung pada lesi perdarahan.

Untuk perdarahan divertikular, modalitas hemostatik termasuk elektrokoagulasi monopolar atau bipolar, koagulasi plasma argon (APC), injeksi larutan epinefrin submukosa (SIES), oklusi pembuluh darah yang terlihat oleh klip hemostatik, atau kombinasi dari teknik ini. Saat ini tidak ada rekomendasi yang mendukung satu atau teknik lainnya, tetapi jika SIES dipilih, harus diakui bahwa perawatan ini hanya memiliki efek sementara, dan harus dikombinasikan dengan oklusi klip atau elektrokoagulasi.

Untuk angiodisplasia, pengobatan lini pertama didasarkan pada APC dan elektrokoagulasi bipolar menurut ulasan terbaru karena teknik ini memungkinkan koagulasi superfisial dengan tingkat perforasi yang rendah (<0,5%). Risiko kekambuhan diperkirakan 7-15%. Tidak ada perbedaan signifikan yang dapat ditunjukkan dalam perbandingan kedua teknik tersebut.

c. Tindakan Bedah

Pengobatan perdarahan saluran cerna bawah (PSCB) tergantung pada sumber perdarahan. Dalam banyak kasus, perdarahan

dapat dikontrol dengan terapi yang diberikan pada saat kolonoskopi atau angiografi. Tidak jarang pasien yang mengalami perdarahan saluran cerna bawah membutuhkan tindakan operasi segera. Konsultasi kepada bagian bedah dapat dilakukan jika:

- 1) Perdarahan terlokalisir dan pembedahan perlu dilakukan karena ketidakmampuan atau kegagalan pada pengobatan endoskopik ataupun radiologis.
- 2) Perdarahan tidak teridentifikasi, sehingga perlu dilakukan tindakan bedah eksplorasi
- 3) Dalam keadaan darurat dan terjadi perdarahan akut yg berat.

Tindakan pembedahan yang dilakukan sesuai dengan perdarahan yang ada adalah sebagai berikut:

1) Perdarahan Lokal

Tindakan pembedahan spesifik tergantung dari lokasi dan penyebab perdarahan, diantaranya:

- a) Pada perdarahan divertikular, reseksi kolon segmental adalah aturannya yaitu hemikolektomi kanan jika perdarahan diidentifikasi di sebelah kanan dan hemikolektomi kiri jika perdarahan ada disebelah kiri, namun tidak ada peran kolektomi subtotal dalam kondisi ini.
- b) Pada angiodysplasia, dilakukan reseksi segmental dan pada kasus divertikulum Meckel dilakukan reseksi anastomosis.
- c) Pada adenokarsinoma, diperlukan reseksi dengan margin yang lebih luas dan biasanya dikombinasikan dengan reseksi mesentrika untuk diseksi KGB lokal dan regional.

2) Perdarahan tidak teridentifikasi

Morbiditas dan mortalitas terkait dengan kolektomi tanpa adanya identifikasi perdarahan preoperatif lebih tinggi dibandingkan pada pasien yang lokasi perdarahannya sudah teridentifikasi sebelum operasi. Sehingga, semua upaya diagnostik harus dilakukan untuk mengidentifikasi sumber perdarahan sebelum operasi. Enteroskopi

Intraoperatif (IOE) sering dilakukan selama laparotomi maupun laparoskopi. IOE dilakukan dengan memasukkan endoskopi secara oral atau trans-anal atau dengan memasukkan skop melalui enterotomi di bawah bimbingan dokter bedah, atau dengan beberapa kombinasi teknik ini. Setelah situs perdarahan diidentifikasi, pengobatan yang disesuaikan dengan temuan spesifik dilakukan.

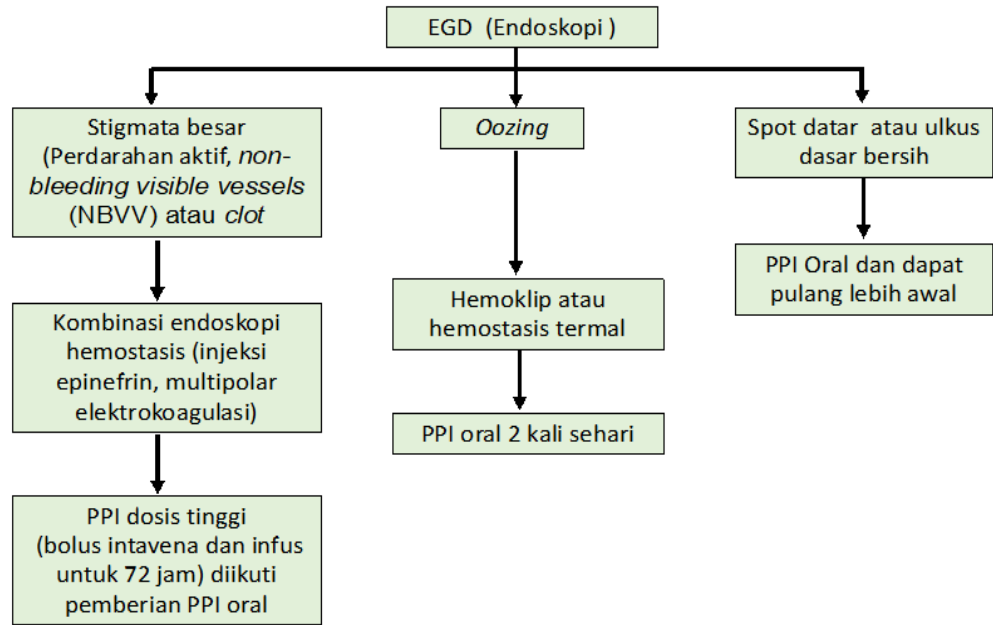
salisilat, NSAID, purpura Henoch-Schonlein merupakan penyebab yang lebih jarang dijumpai. Infeksi *Helicobacter pylori* sering diikuti oleh penyakit ulkus peptikum. Namun kondisi ini sering tanpa menimbulkan gejala. Beberapa penyebab PSCA yang sering dijumpai pada usia lebih dari 12 tahun antara lain ulkus duodenum, esofagitis, gastritis, dan robekan Mallory-Weiss. Dari tabel 6. dapat dilihat penyebab tersering PSCA pada anak.

Tabel 6. Etiologi PSCA tersering pada anak

Usia	Tampak sakit berat	Tampak sakit ringan	
		Perdarahan banyak	Perdarahan sedikit
Bayi	<ul style="list-style-type: none">• Gastritis hemoragis• Stress ulcer		<ul style="list-style-type: none">• Esofagitis refluks• Gastritis reaktif• Defisiensi vitamin K
2 – 5 tahun	<ul style="list-style-type: none">• A. Varises esofagus• Gastritis hemoragis• Stress ulcer	<ul style="list-style-type: none">• Varises esofagus• Ulkus duodenum/gaster	<ul style="list-style-type: none">• <i>Mallory-Weiss tear</i>• Gastritis• Esofagitis refluks
> 5 tahun	<ul style="list-style-type: none">• Varises esofagus• Gastritis hemoragis	<ul style="list-style-type: none">• Varises esofagus• Ulkus perdarahan	<ul style="list-style-type: none">• <i>Mallory-Weiss tear</i>• Refluks esofagitis• Gastritis reaktif

- a. Etiologi PSCA pada neonatus dan bayi
- 1) Tertelan darah ibu pada saat proses kelahiran maupun proses laktasi, perlu dibedakan dengan perdarahan pada bayi sendiri
 - 2) Perdarahan akibat defisiensi vitamin K (VKDB) terutama perlu dicurigai pada neonatus tanpa pemberian profilaksis vitamin K pada saat lahir
 - 3) Stress gastritis atau stress ulcer dapat terjadi berhubungan dengan penyakit kritis maupun secara spontan
 - 4) Kelainan bawaan, misalnya duplikasi atau kelainan vascular, malrotasi dengan volvulus midgut dan atau gaster.
 - 5) Koagulopati karena proses infeksi, kegagalan hati, atau kelainan kongenital defisiensi faktor koagulasi misalnya hemofilia, yang juga terjadi pada anak berusia lebih besar

- 6) Alergi protein susu sapi (lebih sering merupakan penyebab pada PSCB)
- b. Etiologi PSCA pada usia 2-5 tahun dan lebih dari 5 tahun:
 - 1) Sindrom/robekan Mallory-Weiss (perdarahan terpicu muntah) berupa laserasi longitudinal mukosa esofagus bagian distal, biasanya terjadi setelah adanya proses *retching* paksa, biasanya darah berjumlah sedikit dan bersifat swasirna walau kadang-kadang dapat berat
 - 2) Benda asing esofagus / saluran cerna yang bersifat tajam, kaustik, atau terjebak dalam esofagus
 - 3) Esofagitis disebabkan karena refluks gastroesofageal, esofagitis eosinofilik, karena *pill* (misalnya golongan tetrasiklin, NSAID, bifosfonat), atau ingesti bahan kaustik
 - 4) Ulkus peptikum dan gastritis dapat terjadi pada semua kelompok usia pada kasus penyakit kritis, obat-obatan antiinflamasi non-steroid (NSAID), alkoholisme pada remaja, atau terkait infeksi *Helicobacter pylori*
 - 5) Perdarahan terkait varises esofagus, merupakan penyebab tersering PSCA berat, disebabkan oleh hipertensi porta, baik yang berhubungan dengan sirosis terkait penyakit hati kronik, ekstrahepatik karena trombosis vena porta yang berhubungan dengan riwayat kateterisasi vena umbilikal atau sepsis pada periode neonatus, maupun akibat obstruksi vena hepatika (sindrom Budd-Chiari). *Portal hypertensive gastropathy* juga dapat menjadi penyebab pada anak lebih besar.
 - 6) Perdarahan arterial karena suatu ulkus peptikum berlapis atau lesi Dieulafoy (arteri abnormal pada lapisan submukosa saluran cerna), dengan manifestasi PSCA yang berat dan akut.
 - 7) Penyebab lain yang jarang pada anak berusia lebih besar antara lain: hemobilia, penyakit Crohn, telangiektasia, dan fistula aortoenterik.



Gambar 7. Alur tatalaksana PSCA yang memerlukan endoskopi
Modifikasi dari Gralnek.

d. Tata Laksana Bedah

1) Pra bedah

Persiapan prabedah pada perdarahan saluran cerna mengikuti prosedur persiapan pembedahan emergensi yang terdiri dari:

- Resusitasi
- Antibiotik profilaksis
- Dekompresi usus dengan pemasangan NGT
- Monitoring cairan dengan pemasangan kateter urin
- Penyediaan komponen darah (kebutuhan transfusi)
- Persiapan anestesi mengacu pada pedoman nasional pelayanan kedokteran tatalaksana anestesi dan terapi intensif.

2) Tindakan pembedahan

Tindakan pembedahan berupa laparotomi emergensi hanya dilakukan sebagai opsi terakhir, bila terapi medikamentosa ataupun endoskopi gagal menghentikan perdarahan yang terjadi, atau terjadi komplikasi perforasi. Laparotomi emergensi meliputi eksplorasi terbuka, penjahitan (oversewing), vagotomi trunkal dan piloroplasti. Tindakan

definitif tergantung dari temuan operasinya, adapun pilihan terapinya sesuai tabel 9:

Tabel 9. Pilihan Terapi Bedah untuk PSCA

Penyakit	Tindakan bedah
Gastritis dan Ulkus Peptik	Biopsi gaster
	Suture ligasi dari ulkus berdarah
	Portasistemik anastomosis
	Vagotomy
Varises esofagus	Injeksi <i>gel foam</i>
	Pemasangan <i>band</i> varises esofagus
	Skleroterapi via endoskopi
	<i>Shunt</i> atau <i>Bypass</i>

7. Prognosis

Prognosis pada anak dengan PSCA sangat tergantung penyebab dan adanya kondisi komorbid yang dimiliki oleh anak. Secara umum PSCA pada anak jarang berakibat fatal. Dari sebuah penelitian retrospektif yang dilakukan di Amerika ditemukan angka mortalitas akibat perdarahan saluran cerna sebanyak 0,37-2,07%, kematian tertinggi terjadi pada 7 hari pertama perawatan, dan adanya penyakit hati kronis berhubungan dengan indikasi endoskopi, di mana endoskopi sendiri berpengaruh protektif terhadap kejadian mortalitas, dan mortalitas pada umumnya terjadi pada kondisi yang kompleks dengan komorbid multipel.

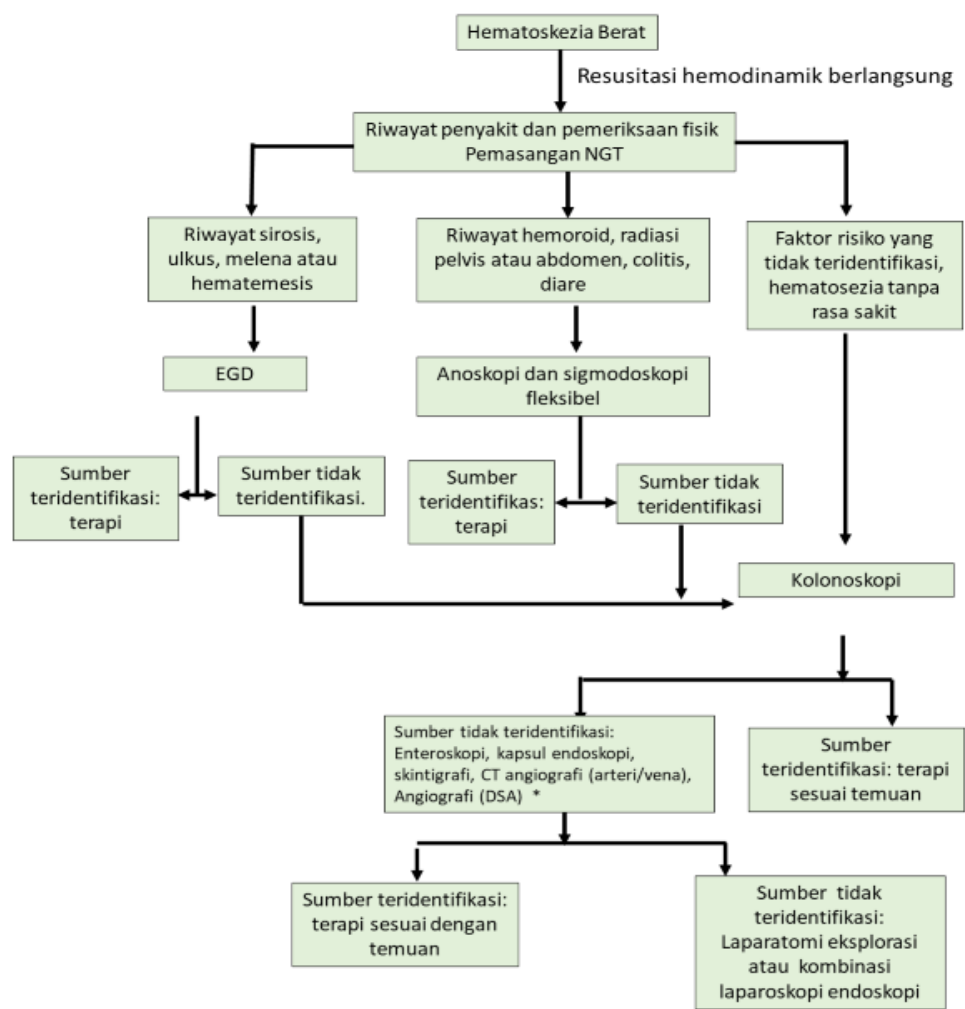
8. Kriteria Rujukan

- a. Perdarahan yang tidak berhenti dengan penanganan awal
- b. Semua pasien yang dicurigai atau riwayat mengalami PSCA, memerlukan modalitas diagnostik lebih lanjut seperti endoskopi saluran cerna untuk mengevaluasi sumber perdarahan, sehingga disarankan untuk merujuk pasien ke fasilitas kesehatan yang memiliki fasilitas lebih lengkap.
- c. Anemia dengan penurunan kadar hemoglobin ≤ 7 mg/dl

Tabel 10. Etiologi PSCB tersering pada anak

Usia	Tampak sakit berat	Tampak sakit ringan	
		Perdarahan banyak	Perdarahan sedikit
Bayi	<ul style="list-style-type: none">• Kolitis infeksi• Enterokolitis nekrotikans• Hirschsprung enterocolitis• Volvulus		<ul style="list-style-type: none">• Fissura anal• Proktokolitis eosinofilik• Kolitis infeksi• Nodular lymphoid hyperplasia
2 – 5 tahun	<ul style="list-style-type: none">• Intususepsi• Volvulus• Henoch-Schonlein purpura• Sindrom hemolitik uremik	<ul style="list-style-type: none">• Divertikulum Meckel• Slough juvenile polyp• Kolitis ulseratif	<ul style="list-style-type: none">• Kolitis infeksi• Juvenile polyp• Nodular lymphoid hyperplasia• IBD• Selulitis perianalStreptococcus
> 5 tahun	<ul style="list-style-type: none">• Kolitis infeksi• Kolitis ulseratif• HSP• Iskemia intestinal	<ul style="list-style-type: none">• Kolitis ulseratif• Divertikulum Meckel	<ul style="list-style-type: none">• Kolitis infeksi• IBD• Juvenile polyp• Hemoroid

- a. Etiologi PSCB pada neonatus dan bayi:
- 1) Fisura anus: merupakan penyebab tersering perdarahan saluran cerna tersering pada anak berusia di bawah 1 tahun, dan juga biasa ditemukan pada anak yang lebih besar terkait konstipasi. Pada bayi dapat dicurigai apabila ada riwayat menyeka daerah anus dengan berlebihan, terapi per rektal seperti gliserin, irigasi per rektal, dan penggunaan termometer per rektal. Pada usia lebih besar dapat terjadi saat pengenalan susu sapi atau makanan, juga saat toilet training atau masuk sekolah (terkait konstipasi pada anak yang lebih besar).
 - 2) Kolitis alergi: terutama disebabkan oleh susu sapi atau soya, merupakan penyebab yang terjadi hampir secara eksklusif pada golongan usia bayi, dan biasanya akan membaik pada usia 6-18 bulan. Dapat terjadi pada bayi yang diberikan susu formula, dan lebih jarang pada yang mendapat ASI eksklusif. Tinja pada umumnya lembek dan disertai darah secara samar maupun nyata, dengan kondisi



Gambar 8. Alur diagnosis dan tatalaksana PSCB pada anak

a. Tata Laksana Suportif

Sama seperti pada PSCA, pasien dengan dugaan PSCB dalam kondisi hemodinamik tidak stabil memerlukan akses intravena untuk resusitasi cairan dan transfusi, oksigenasi, monitoring kardiopulmonal, produksi urine, dan apabila ada permasalahan pada pernafasan mungkin membutuhkan intubasi dan ventilasi mekanik dan perawatan di PICU. Transfusi darah dilakukan pada pasien dengan kondisi tidak stabil dan apabila kadar Hb $\leq 7,0$ g/dL, yang diberikan berdasarkan usia dan berat badan anak. Transfusi FFP (fresh frozen plasma) dipertimbangkan diberikan pada anak dengan perdarahan aktif dan koagulopati, sedangkan transfusi trombosit dipertimbangkan apabila kadar platelet < 30.000 / mikroliter.

b. Tata Laksana Farmakologis

Dilakukan sesuai dengan penyebab PSCB yang memerlukan terapi spesifik, misalnya pada kolitis karena infeksi yang memerlukan antibiotika sesuai dengan penyebabnya, atau pada IBD dengan terapi imunosupresan yang sesuai.

c. Kolonoskopi terapeutik

Endoskopi secara umum aman dan efektif, dapat digunakan pada terapi perdarahan sedang sampai masif, dengan keberhasilan sekitar 10-39%, dengan risiko komplikasi bervariasi, termasuk perforasi sebesar sekitar 2-7% berhubungan dengan lesi yang ditemukan. Tingkat terjadinya perdarahan ulang sekitar 0-35% tanpa adanya komplikasi prosedur. Pemilihan teknik tergantung sumber perdarahan dan ketersediaan sumber daya.

d. Angiografi terapeutik

Bila pada prosedur diagnostik ditemukan kecurigaan sumber perdarahan, maka tatalaksana dapat dilakukan dengan infus vasopresin atau embolisasi selektif. Transcatheter superselective embolization dengan kateterisasi mikro sebagai target embolisasi pada cabang arteri perifer subsegmental merupakan prosedur yang aman dan lebih efektif dan dianjurkan sebagai terapi angiografi lini pertama pada PSCB, memiliki angka keberhasilan 80-100% dan angka rekuren 14-29%, dengan efek samping berupa iskemik mukosa atau striktur pada sekitar 23% pasien yang dapat tanpa gejala.

e. Pembedahan

Sekitar 18-25% penderita memerlukan intervensi pembedahan, umumnya pada penderita dengan hemodinamik tidak stabil, memerlukan transfusi darah masif, dan perdarahan intermiten meskipun telah diberhentikan dengan metode intervensi lain.

Perdarahan yang disebabkan oleh divertikulitis Meckel dapat dilakukan laparoskopik diagnostik, selain diagnostik laparoskopik dapat digunakan sebagai prosedur terapeutik yang aman dan efektif untuk manajemen divertikulitis Meckel sederhana dan kompleks, atau dilakukan laparotomi eksplorasi dan reseksi divertikulum secara *wedge* jika ileum di sekitarnya

sehat, atau reseksi anastomosis jika ileum disekitarnya abnormal.

Perdarahan yang disebabkan polip dapat dilakukan polipektomi melalui kolonoskopi maupun *open surgery* dengan reseksi terbatas dari polip maupun kolorektum tergantung dari jenis polip yang ditemukan. Pada kondisi *isolated juvenile* polip dapat dilakukan pankolonoskopi dan polipektomi. Pada familial adenomatous polip, lebih berpotensi berkembang menjadi keganasan sehingga dibutuhkan tindakan bedah untuk membuang seluruh mukosa kolon untuk mencegah karsinoma kolorektal, dapat dilakukan total proktokolektomi dengan ileostomi permanen, dapat juga dipilih total kolektomi dengan anastomosis ileorektal, saat ini total kolektomi dengan mukosektomi rektal dan *pouch* ileoanal adalah prosedur yang lebih dipilih. Perdarahan pada pasien dengan sindrom Peutz-Jegher dapat dilakukan endoskopi untuk inspeksi polip, polip berukuran >0,5 mm harus diangkat, laparotomi dengan enteroskopi intraoperatif direkomendasikan untuk polip yang berukuran diameter >15 mm.

Perdarahan yang disebabkan oleh intusussepsi yang gagal dilakukan manajemen non operatif dapat dilakukan laparotomi eksplorasi dengan reduksi manual apabila usus yang mengalami intusussepsi masih vital, apabila setelah reduksi manual usus avital dapat dilakukan reseksi anastomosis usus pada kondisi sistemik yang optimal dan kondisi lokal usus sekitarnya sehat. Pada kondisi sistemik yang tidak optimal, pasien mengalami kondisi syok, dan instabilitas intraoperatif, dengan usus di sekitarnya tidak sehat maka dapat dilakukan pembuatan stoma.

Perdarahan oleh karena duplikasi intestinal dapat dilakukan laparotomi eksplorasi dengan tujuan *removal* dari duplikasi, pada kasus dimana duplikasi kistik, dapat dilakukan eksisi duplikasi bersamaan dengan usus yang berdekatan kemudian dilakukan reanastomosis usus, operasi ini dapat dilakukan dengan teknik *open* maupun laparoskopik. Laparoskopik dapat dilakukan terlebih dahulu untuk mendiagnosa lesi duplikasi dan

pada lesi yang besar dapat dilakukan dekompresi dan kemudian dilanjutkan *open resection*.

Perdarahan oleh karena colitis ulseratif dapat diterapi dengan memotong segmen colon dan rektum yang terlibat, kolektomi dapat dipertimbangkan pada kondisi ini sebelum terjadi komplikasi mayor. Operasi dapat dilakukan dengan *open surgery* maupun laparoskopik, operasi lain dapat dilakukan mukosektomi, pembuatan *pouch* atau pembuatan stoma (*stage surgery*) untuk kemudian dilanjutkan dengan proktokolektomi. Pada colitis infektif yang disebabkan oleh *amoebic colitis* dan tuberculosi dan infestasi cacing tambang, dapat dilakukan biopsi melalui kolonoskopi.

Laparotomi / laparaskopi eksplorasi dilakukan pada perdarahan yang tidak dapat ditentukan lokasinya, dapat disertai kolonoskopi dan/atau enteroskopi dan dilakukan reseksi pada segmen perdarahan. *Blind subtotal colectomy* dapat dilakukan bila sumber perdarahan tidak dapat diidentifikasi dengan ileostomi atau ileoproktostomi.

7. Prognosis

Prognosis sangat tergantung pada penyebab dari PSCB dan derajat perdarahan yang terjadi. Secara umum mortalitas karena PSCB lebih rendah dibandingkan PSCA (0,6% vs. 4,8%). Pada pasien dengan penyakit komorbid, misalnya adanya malnutrisi, penyakit hati kronik, maka prognosis menjadi lebih buruk.

8. Kriteria Rujuk

- a. Adanya keluhan nyeri abdomen akut atau curiga suatu intusussepsi memerlukan rujukan ke radiologi dan bedah
- b. Penderita diare berdarah memerlukan rujukan untuk mengevaluasi adanya IBD atau diare infeksi
- c. Perdarahan saluran cerna anak bagian bawah yang terjadi terus menerus secara intermiten atau persisten untuk dilakukan evaluasi adanya polip, kolitis, divertikulum Meckel, dan lain-lain tergantung frekuensi, gejala yang menyertai, dan durasi
- d. Anemia berat, gangguan perdarahan disebabkan koagulopati memerlukan rujukan ke hematologic

b. Intra-arterial

Prosedur ini dilakukan dengan menginjeksi obat kemoterapi ke arteri oftalmika menggunakan kateter mikro. Indikasi kemoterapi intra-arterial tertera pada Tabel 5. Obat yang digunakan adalah melfalan (dosis 3 – 7,5 mg), topotekan (dosis 0,15 – 1,5 mg) atau *carboplatin* (dosis 15 – 50 mg) yang diberikan dalam 30 ml NaCl 0,9%. Obat diberikan secara bolus lambat selama 30 menit. Konsentrasi obat yang diberikan 10-30 kali lipat pada bagian tumor dan dengan konsentrasi yang lebih rendah pada bagian perifer. Setiap mata dilakukan tiga siklus dengan jarak empat minggu tiap siklusnya. Keberhasilan terapi dinilai dengan ukuran tumor yang mengecil.

Studi meta-analisis untuk penggunaan *intravascular chemotherapy* (IVC) dan *intra-arterial chemotherapy* (IAC) pada retinoblastoma intraokular grup ICRB A-E menunjukkan hal sebagai berikut (*level of evidence*-IA Rekomendasi A):

- 1) Grup A-C, tidak ada cukup penelitian untuk membandingkan keberhasilan di antara keduanya.
- 2) Pada grup D, IAC terbukti lebih baik dibandingkan dengan IVC untuk tingkat preservasi bola mata.
- 3) Pada grup E, IVC dan IAC sama-sama tidak efektif. Pilihan enukleasi harus diambil.

Pasien dengan retinoblastoma bilateral dapat dilakukan terapi dengan OAC (*level of evidence* III- rekomendasi B).

c. Intravitreal

Kemoterapi intravitreal diindikasikan pada tumor yang mengalami penyemaian vitreus. Hal ini disebabkan vaskularisasi yang rendah pada daerah vitreus sehingga injeksi kemoterapi intravitreal menjadi salah satu pilihan. Kekhawatiran penyebaran tumor melalui jalur jarum injeksi dapat diminimalisasi dengan teknik yang aman dan efektif. Persiapan untuk prosedur ini adalah menurunkan tekanan intraokular terlebih dahulu. Selanjutnya adalah injeksi dosis kecil melfalan, topotekan, atau kombinasi antara keduanya dengan menggunakan jarum 30G atau 32G. Jarum dibekukan dengan menggunakan prob krio ketika akan dilepaskan dari mata untuk mencegah terjadinya penyemaian tumor. Indikasi

kemoterapi intravitreal adalah penyemaian vitreus refrakter dengan terapi standar dan penyemaian vitreus berulang setelah terapi yang lain. (*level of evidence* III – Rekomendasi B).

Keberhasilan metode ini mencapai 83% untuk penyemaian vitreus berulang. Kebutuhan injeksi sangat bergantung pada respon tumor. Jumlah yang direkomendasikan adalah 6 injeksi dalam satu atau dua kali tiap minggu. Efek samping kemoterapi intravitreal adalah perdarahan transien vitreus, atrofi korioritina, dan penyebaran tumor ekstraokular. Namun, risiko untuk penyebaran ekstraokular sangat rendah. (*level of evidence* IA). Melfalan merupakan obat kemoterapi yang paling sering digunakan, namun memiliki efek toksik pada retina apabila diberikan dalam dosis tinggi (50 µg). Efek yang ditimbulkan antara lain katarak, perdarahan vitreus, dan hipotoni berat. Pada dosis lebih rendah (20-30µg), melfalan memberikan efek kontrol yang baik pada tumor tanpa toksisitas yang berlebihan.

d. Periokular

Agen kemoterapi dapat diinjeksikan secara subkonjunktiva maupun subtenon. Metode ini mempermudah dalam mengirimkan obat secara trans-sklera dan memperkecil risiko trauma penetrasi pada bola mata. Sklera memiliki area yang luas dan memiliki permeabilitas yang tinggi terhadap molekul kecil sehingga kemoterapi melalui periokular dapat masuk ke vitreus dengan cepat bahkan 6-10 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kemoterapi intravena. Injeksi kemoterapi periokular dapat dilakukan langsung ataupun dengan bantuan alat seperti balon Lincoff, iontoforesis, *long-acting fibrin sealant* atau partikel nano. Indikasi kemoterapi periokular adalah retinoblastoma unilateral (grup ICRB C, D dan E), bilateral (grup ICRB D dan E di mana dosis tinggi terapi lokal diperlukan), penyemaian intravitreus, dan tumor lokal rekuren. (*Level of evidence* III-rekomendasi B).

Kemoterapi subtenon *carboplatin* dapat meningkatkan kontrol tumor jika dikombinasikan dengan kemoterapi intravena.^{2,22} Komplikasi dari terapi periokular adalah edema dan ekimosis orbita dan kelopak mata, atrofi otot orbita, fibrosis otot yang menyebabkan strabismus, dan atrofi optik. Efek samping jangka

panjang belum diketahui. Kemoterapi periokular jarang digunakan karena efek sampingnya yang bervariasi.

3. Radiasi

a. *External Beam Radiotherapy (EBRT)*

Retinoblastoma bersifat radiosensitif sehingga radiasi eksterna sempat menjadi terapi utama sebagian besar kasus retinoblastoma dengan tingkat preservasi bola mata yang baik. Namun, efek samping radiasi berupa gangguan pertumbuhan tulang orbita dan mortalitas akibat keganasan sekunder (38%) menyebabkan penggunaan radiasi eksterna sebagai modalitas tata laksana retinoblastoma berkurang.

Kemoterapi dan terapi fokal pada retinoblastoma lokal dilakukan untuk menyelamatkan fungsi penglihatan dan radioterapi merupakan salah satu pilihan dari terapi fokal. Selain itu, radioterapi dapat diberikan sebagai terapi adjuvan pasca enukleasi pada kasus dengan faktor risiko kekambuhan. Namun, lebih dari 80% tumor terlalu besar (ekstraokular) atau dengan penyemaian subretina atau vitreus saat terdiagnosis (ICRB kelompok C, D, dan E) atau tidak responsif dengan kemoterapi sehingga mengharuskan enukleasi dan/atau radiasi eksterna. Sekitar 47% pasien dengan penyakit stadium lanjut masih membutuhkan radiasi eksterna. Saat ini indikasi radiasi eksterna pada kasus retinoblastoma antara lain:

- 1) Tumor intraokular dengan penyemaian vitreus atau subretina yang tidak respons dengan kemoterapi sistemik maupun terapi fokal. Dengan dosis radiasi 40-60 Gy, 1,8 -2 Gy per fraksi, tingkat preservasi bola mata sebesar 83%
- 2) Tumor yang meluas ke ekstraokular
- 3) Residu penyakit/batas sayatan masih mengandung tumor setelah enukleasi
- 4) Lesi yang sangat besar, banyak, dekat dengan fovea atau diskus optikus, dan tidak dapat dilakukan terapi fokal untuk menyelamatkan visus
- 5) Keterlibatan KGB regional
- 6) Pada kasus-kasus paliatif seperti perdarahan yang tidak dapat diatasi dengan pengobatan konservatif dan metastasis otak dan tulang

dilakukan tata laksana retinoblastoma terutama kemoterapi, anak tidak mendapatkan imunisasi.

3. Rekurensi

Sebagian besar pasien retinoblastoma menunjukkan manifestasi rekurensi 3 tahun setelah terapi, namun ada beberapa pasien yang mengalami *very-late* rekurensi, yaitu 11 tahun setelah inisial terapi. Maka dari itu, kontrol ke dokter mata atau subspeliasis pediatrik oftalmologi, retina, atau tumor harus dilakukan minimal 1-2 tahun sekali. Dokter harus fokus mengidentifikasi efek samping jangka panjang dari tata laksana retinoblastoma (ambliopia, glaukoma, katarak, perdarahan vitreus, dan ablasio retina), menjaga kesehatan mata yang tidak terdampak, dan melakukan koreksi kelainan refraksi apabila terdapat pada pasien tersebut.

Tanda-tanda rekurensi retinoblastoma secara sistemik dapat ditandai dengan adanya benjolan yang baru di mata yang sebelumnya telah mengalami perbaikan atau telah dilakukan enukleasi, terdapat pembesaran kelenjar getah bening, atau timbul metastasis di sekitar leher atau bagian tubuh lain. Gejala lain yang mungkin timbul adalah anoreksia, nyeri kepala, letargi, kejang, hingga penurunan kesadaran.

Tabel 6. Kriteria kekambuhan retinoblastoma

Lokasi Rekurensi	Tingkat Kekambuhan	Rekomendasi <i>Guidelines</i>
Retina	< 3 mm dengan jaringan parut	1. Laser Argon atau Dioda 2. Krioterapi apabila kekambuhan di perifer
	< 3 mm tumor baru	1. Laser Argon atau Dioda 2. Krioterapi apabila kekambuhan di perifer 3. Ada kecenderungan kekambuhan pada penyemaian, kecuali pasien memiliki mutasi germinal dan tumor berada di perifer

Lokasi Rekurensi	Tingkat Kekambuhan	Rekomendasi <i>Guidelines</i>
Retina Perifer	< 5 mm	Krioterapi
Retina Posterior	> 3 mm	<ol style="list-style-type: none">1. IVC atau IAC, dikombinasi dengan laser2. Pertimbangkan enukleasi tambahan untuk unilateral dengan fungsi penglihatan yang buruk atau bilateral dengan tumor yang relatif stabil pada mata kontralateral3. Apabila tumor > 3 m, diperlukan terapi laser agresif setiap 2-3 minggu4. EBRT dipertimbangkan apabila kekambuhan disertai dengan penyemaian pada mata yang tersisa
Penyemaian Vitreus	Terlihat secara klinis	<ol style="list-style-type: none">1. IV melfalan2. Pertimbangkan monitoring ketat apabila tidak ada tanda-tanda pergerakan
	Terlihat secara klinis dan berhubungan dengan > 5 tumor kecil baru preretinal	Injeksi intravitreal dikombinasikan dengan konsolidasi laser untuk tumor baru
	> 5 tumor baru kecil pada preretinal (seringnya di jarum jam angka 3-9)	<ol style="list-style-type: none">1. Injeksi intravitreal2. Mungkin dibutuhkan IVC atau IAC untuk terapi sumber penyemaian

Lokasi Rekurensi	Tingkat Kekambuhan	Rekomendasi <i>Guidelines</i>
Penyemaian Subretinal	< 5 tumor aktif	1. Laser Argon atau Dioda 2. OCT memungkinkan dilakukan untuk mengkonfirmasi tumor bukan di preretinal
	> 5 tumor aktif	Tata laksana seperti di atas
<i>Loss of fundus view</i>	Terkonfirmasi atau diduga kambuh	1. Evaluasi singkat (< 3 bulan) 2. Pemeriksaan pencitraan yang lebih intensif minimal <i>b-scan ultrasound</i> atau MRI 3. Pertahankan ambang batas rendah untuk enukleasi dengan tanda kekambuhan yang terkonfirmasi melalui pencitraan, atau kehilangan penglihatan yang persisten dan ketidakmampuan mata untuk mengikuti gerakan

Bila ditemukan tanda-tanda kekambuhan pada pasien retinoblastoma meliputi tanda sistemik dan tanda klinis maka disarankan untuk dilakukan pemeriksaan penunjang lainnya yaitu pemeriksaan darah lengkap, *staging* (BMP dan LP), pencitraan (MRI kepala orbita dengan kontras/CT scan).

4. Monitoring pihak keluarga
- Pasien dan pihak keluarga yang memiliki anggota keluarga dengan retinoblastoma dapat dikonsultasikan ke psikolog untuk mendapatkan pendampingan.

J. Pilihan Anestesi

Manajemen anestesi pada pasien anak dengan retinoblastoma pada prinsipnya meliputi manajemen anestesi pada prosedur diagnostik, terapeitik non-pembedahan dan pembedahan. Prosedur pemberian anestesi dalam tata laksana retinoblastoma mengikuti standar tata laksana anestesi dengan sedasi dan anestesi umum sesuai dengan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Anestesiologi dan Terapi

tekanan pada bola mata dapat menstimulasi sinus bradikardia dan dapat membaik saat stimulus dihilangkan. Pemberian atropin 20 µg/kg saat induksi dapat mencetuskan takikardia yang dapat mengurangi efek dari refleks okulkardiak. Pemberian atropin juga sangat penting jika propofol digunakan untuk induksi atau pemeliharaan. Obat relaksasi otot juga dapat melemahkan refleks okulkardiak. Atrakurium memiliki durasi efek yang lebih pendek sehingga dapat dipertimbangkan sebagai perelaksasi otot yang tepat. Pengambilan isi dari bola mata merupakan prosedur yang menyakitkan, sehingga pemberian analgesik yang adekuat, termasuk opioid intraoperatif (fentanil) dapat dipertimbangkan.

Tabel 7. Medikasi yang diberikan pada tindakan anestesi

Medikasi	Indikasi
Sevofluran	Diberikan minimal 1 konsentrasi alveolar
Fentanil 1-2 mcg/kg Asetaminofen 30-40 mg/kg	Diberikan sebagai analgesik intra dan pasca operasi
Rokuronium 0,6 mg/kg	Diberikan saat induksi
Oksigen	Diberikan selama prosedur dengan konsentrasi < 50% untuk mendapatkan saturasi oksigen 98-100%. Diberikan 100% pada tindakan kemoterapi intraarterial, dari tusukan di kulit hingga injeksi pertama kemoterapi, kemudian diturunkan
Deksametason 0,5 mg/kg	Diberikan jika obat kemoterapi yang diberikan 2 jenis atau lebih
Oksimetazolin 0,05% satu semprotan	Diberikan setelah intubasi ke nares ipsilateral ke tumor
Heparin 80 U/kg	Diberikan setelah kateter femoral ditempatkan
Epinefrin 0,5-1 µg/kg	Diberikan jika terjadi penurunan peregangan paru

Medikasi	Indikasi
Ondansentron 0,1 mg/kg Metoklopramid 0,1 mg/kg	Diberikan kepada semua pasien sebagai agen antiemetik
Neostigmin 0,05 mg/kg	Diberikan untuk mengembalikan fungsi otot pasca pemberian pelumpuh otot
Atropin 0,02 mg/kg untuk mengembalikan denyut jantung jika terjadi bradikardia	Merupakan agen vagolitik yang diberikan untuk menangani komplikasi refleks okulkardiak dan okulorespiratorik. Dosis glikopirolat dapat ditingkatkan jika menggunakan deksomedetomidin

K. Terapi Paliatif

Efek psikologis dari kehilangan salah satu atau kedua mata menimbulkan kesulitan yang lebih besar bagi pasien dibandingkan efek disabilitas fisik. Pasien kehilangan organ mata yang memegang peranan penting dalam fungsi sensorik dan mengalami distorsi pada penampakan wajah. Berhubungan dengan defek psikologis yang ditimbulkan, manajemen dan rehabilitasi terhadap pasien perlu dilakukan secara multidisiplin. Edukasi preoperatif mengenai prosedur, efek samping, dan komplikasi yang muncul dapat membantu dalam proses penyembuhan dan penerimaan kondisi pasca tindakan enukleasi dan kemoterapi. Asuhan paliatif dilakukan oleh tim paliatif di rumah sakit dan dapat melibatkan dokter psikiater anak atau psikolog klinis, ahli gizi, pemuka agama, guru, yayasan, penyintas kanker retinoblastoma dan lain sebagainya.

Peningkatan keterlibatan multidisiplin menghasilkan pemahaman yang lebih baik dalam menghadapi kondisi tersebut. Tujuan utama dari asuhan paliatif ini adalah untuk pendampingan dan peningkatan kualitas hidup pasien dan keluarga di masa yang akan datang.

L. *Flow Chart* Tata Laksana Retinoblastoma

Berikut adalah algoritma tata laksana retinoblastoma yang memerlukan tata laksana multidepartemen, sesuai dengan klasifikasi retinoblastoma berdasarkan IRSS.

D. Pemeriksaan Penunjang Retinoblastoma

Jika ditemukan kecurigaan pada saat skrining, maka pasien akan dikonsulkan kepada dokter mata subspesialis Pediatrik Oftalmologi (PO), Vitreoretina, atau Tumor agar dilakukan pemeriksaan lebih lanjut dengan funduskopi indirek atau RetCam dan ultrasonografi (USG). Bila dicurigai sudah ada tanda-tanda ekstraokular yang telah terbukti secara klinis dengan adanya buftalmos, *slight* proptosis, proptosis, dan pseudoselulitis, pasien dikonsulkan ke dokter hematologi-onkologi anak untuk dilakukan pemeriksaan *staging* dengan Pungsi Lumbal/*Lumbar Puncture* (LP) untuk menilai penyebaran sel tumor ke *Liquor Cerebrospinalis* (LCS) dan Aspirasi Sumsum Tulang/*Bone Marrow Puncture* (BMP). Pasien dikonsulkan ke radiologi untuk dilakukan pemeriksaan pencitraan yaitu *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) atau *Computed Tomography Scan* (CT scan) kepala orbita dengan kontras. Penentuan terapi selanjutnya berdasarkan *staging*. Jika terdapat kecurigaan metastasis maka dilakukan MRI *whole spine*, USG abdomen, dan foto toraks.

Pada kondisi tertentu, seperti resistensi (tidak sensitif) terhadap kemoterapi yang diberikan atau tanda-tanda residif/rekurensi setelah kemoterapi selesai, serta adanya infiltrasi ke intrakranial, maka sebaiknya dilakukan diskusi tim multidisiplin untuk membahas langkah pemeriksaan penunjang selanjutnya.

1. Pemeriksaan yang dapat dilakukan pada diagnosis retinoblastoma intraokular
 - a. Ultrasonografi (USG)

Fungsi:

 - 1) menilai cairan subretina, kalsifikasi atau implantasi subretina/vitreus
 - 2) melihat ukuran dan invasi tumor pada N. optikus, koroid, sklera dan orbit
 - 3) menilai limfadenopati
 - 4) membantu pemilihan modalitas tata laksana yang akan digunakan
 - 5) USG prenatal juga dapat dilakukan sebagai alat skrining retinoblastoma sejak bayi dalam kandungan

b. *Wide-field photography*

Fungsi: mendapatkan gambar retina dengan kualitas presisi yang tinggi, merekam data digital pasien, membantu penegakan diagnosis serta memantau progresivitas penyakit pada pasien.

c. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dengan kontras

Fungsi: mengetahui adanya kalsifikasi intraokular, adanya invasi ke N. optikus, dan melihat ada atau tidaknya penyngatan di badan pineal. MRI kepala di regio *brain* berfungsi untuk mengetahui malformasi otak yang berkaitan dengan tumor, serta mengetahui retinoblastoma trilateral (pinealoblastoma).

2. Pemeriksaan yang perlu dilakukan apabila didapatkan retinoblastoma ekstraokular

a. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dengan kontras

Fungsi: mengetahui adanya kalsifikasi dan memastikan ada atau tidaknya metastasis serta destruksi tulang, mengetahui dan mengevaluasi batasan tumor, penyebaran tumor, serta membantu membedakan penyebab leukokoria pada pasien, menegaskan diagnosis dengan mengeksklusi diagnosis banding seperti penyakit Coats, kondisi inflamasi, atau *persistent fetal vasculature* (PFV).

Bila ditemukan tanda dan gejala metastasis, baik secara klinis maupun pemeriksaan penunjang, seperti adanya metastasis sumsum tulang dan/atau cairan otak maka disarankan untuk dilakukan MRI *whole spine*. Prognosis pasien akan lebih buruk jika ditemukan metastasis pada MRI *whole spine*.

b. *Computed Tomography Scan* (CT scan) dengan kontras

Fungsi: mengetahui dan mengevaluasi batasan tumor, penyebaran tumor, serta membantu membedakan penyebab leukokoria pada pasien, ada atau tidaknya kalsifikasi.

Kekurangan: tidak dianjurkan pada pasien anak dengan retinoblastoma, terutama yang hereditier, karena pasien dengan mutasi gen RB-1 lebih berisiko mengalami keganasan sekunder yang dapat dieksaserbasi oleh sinar radiasi. Angka kumulatif mortalitas akibat keganasan sekunder pada pasien RB hereditier sebesar 17,3% dan 22,2% pada yang mendapat radiasi,

sehingga modalitas *imaging* utama saat ini adalah MRI kepala orbita.

Pada kasus retinoblastoma pasca enukleasi (pembedahan) diperlukan pemeriksaan lebih lanjut, antara lain:

1. Pemeriksaan Patologi Makroskopik (*Gross*)

Sampel pemeriksaan patologi makroskopik didapatkan dari sampel enukleasi tumor. Tumor berwarna putih, ensefaloid/berbentuk seperti organ otak, dengan warna putih pucat pada daerah kalsifikasi dan kuning pada daerah nekrotik. Keberadaan kalsifikasi biasanya menunjukkan bekas pengobatan radioterapi atau kemoterapi sebelumnya.

2. Histopatologi

Pemeriksaan histopatologi dilakukan setelah mengambil jaringan dari mata yang telah dienukleasi. Pemeriksaan ini penting dalam menentukan prognosis, stadium, dan identifikasi keperluan terapi adjuvan kemoterapi atau radioterapi. Pemeriksaan histopatologi dapat mengidentifikasi "*Histological high-risk features*" (HHRF) atau faktor risiko tinggi berdasarkan gambaran histopatologi untuk mengetahui metastasis. HHRF ditunjukkan dengan adanya keterlibatan tumor pada bilik mata anterior, iris, badan siliar, trabekular *meshwork*, kanal Schlemm, koroid, sklera, penyebaran ekstraokular, nervus optikus retrolaminar dan batas sayatan nervus optikus.

Standar pelaporan pemeriksaan Patologi Anatomi (PA) pada pasien retinoblastoma adalah sebagai berikut:

a. Formulir permintaan pemeriksaan PA

Formulir permintaan pemeriksaan PA dibuat oleh klinisi yang dilengkapi dengan informasi sebagai berikut:

- 1) Identitas pasien
- 2) Jenis cairan fiksasi yang digunakan (neutral buffered formalin 10%), volume adekuat (1: 10), dan berapa lama setelah operasi disebutkan jamnya
- 3) Cara operasi
- 4) Sisi kiri atau kanan
- 5) Apakah terdapat destruksi ke organ sekitar atau penyebaran jauh

2. Kemoterapi

a. Intravena

Kemoterapi sistemik biasanya dilakukan dengan kombinasi dua, tiga, atau empat obat yang didistribusikan melalui kateter intravena. Kelompok obat tersebut adalah *DNA-crosslinking agents* (*carboplatin*, cisplatin), *DNA topoisomerase 2 inhibitor* (etoposid, topotekan, teniposid) dan alkaloid vinca (*vincristine*). Kombinasi yang paling sering digunakan adalah *Vincristine*, *Etoposide*, *Carboplatin* (VEC). Regimen lainnya adalah *vincristine*, doksorubisin, idarubisin, dan siklofosamid atau kombinasi yang lain. Interval antar siklus adalah 21 sampai 28 hari. Kemoterapi neoadjuvan dan adjuvan yang menggunakan regimen *vincristine*, etoposid dan *carboplatin* terbukti lebih baik dibandingkan terapi *carboplatin*, etoposid dengan alternatif siklofosamid, idarubisin dan *vincristine*. Kemoterapi neoadjuvan dapat diberikan 4 siklus untuk mengurangi ukuran tumor. Parameternya adalah probabilitas kelangsungan hidup, penyebab kematian, serta toksisitas terkait kemoterapi. (*level of evidence-III* rekomendasi B) Tingkat keberhasilan kemoterapi sistemik berdasarkan ICRB adalah sebagai berikut: grup A 100%, grup B 93%, grup C 90%, dan grup D 48%. Namun, penggunaannya berkurang drastis dengan adanya rute lokal seperti intra-arterial dan intravitreal.

Kemoterapi VEC dosis standar yang digunakan adalah *Vincristine*: 1,5 mg/m² (dosis maksimal 2 mg), *Etoposide*: 150 mg/m² diberikan selama 2 hari, *Carboplatin*: 560-600 mg/m². Kemoterapi VEC dosis tinggi yang digunakan adalah *Vincristine*: 0,025 mg/kgBB, *Etoposide*: 6 mg/kgBB per hari diberikan selama 2 hari, *Carboplatin*: 28 mg/kgBB. Dosis disesuaikan berdasarkan usia, berat badan, status gizi, dan adanya gangguan fungsi hati atau ginjal.

Kemoterapi intravena saat ini diindikasikan untuk terapi awal retinoblastoma bilateral lanjut dengan tujuan preservasi kedua mata (Tabel 5). Banyak pusat kanker yang menggunakan kemoterapi sistemik untuk mencegah metastasis, menurunkan angka kejadian pineoblastoma serta menurunkan risiko jangka panjang berupa keganasan sekunder. Kemoterapi sistemik juga

digunakan sebagai terapi adjuvan untuk mencegah metastasis pada pasien pasca enukleasi dengan invasi ke nervus optikus posterior dari lamina kribrosa, invasi koroid masif atau kombinasi dari invasi nervus optikus maupun koroid. Kekurangan dari kemoterapi intravena adalah tidak semua kemoterapi dapat melewati sawar darah-retina sehingga efektivitasnya berkurang. Selain itu, tumor juga dapat mengalami resistensi atau tidak respon terhadap kemoterapi jika terdiferensiasi dengan baik. Sifat seperti ini disebabkan sel tidak membelah secara cepat sehingga respon terhadap modalitas kemoterapi yang bekerja pada divisi sel tidak optimal. Efek samping dari kemoterapi sistemik adalah kerusakan saraf, kerusakan ginjal, kerusakan telinga, dan keganasan sekunder seperti akut limfoblastik leukemia.

Tabel 5. Tipe kemoterapi dan indikasinya

Kemoterapi	Indikasi
Intravena	Retinoblastoma intraokular, terlebih dalam kasus bilateral
	Retinoblastoma orbital
	Retinoblastoma risiko tinggi
	Retinoblastoma metastasis
Intra-arterial	Retinoblastoma intraokular (terapi utama)
	Retinoblastoma intraokular refrakter (terapi sekunder)
Periokular	Retinoblastoma berulang/ residu penyemaian vitreus
	Retinoblastoma bilateral dengan prognosis buruk saat diagnosis
	Kasus dengan kontraindikasi kemoterapi sistemik
Intravitreal	Retinoblastoma berulang/ residu penyemaian vitreus