

Laporan Kasus: Tromboangiitis Obliterans dengan Komorbid DVT\

Heri Hernawan*

*Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada /RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Abstrak

Tromboangiitis obliterans (TAO) atau penyakit Buerger merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan oklusi trombotik, non atherosklerotik, vaskulitis segmental pada arteri dan vena kecil dan sedang yang mengenai daerah ekstremitas atas maupun bawah. Inflamasi yang terjadi menyebabkan Critical Limb Ischemia. Dilaporkan seorang laki-laki, usia 33 tahun, mengalami nyeri pada ujung jari tangan dan kaki yang kemudian menghitam yang dirasakan sejak 3 minggu sebelumnya. Pasien mempunyai kebiasaan merokok 1 bungkus/hari selama 18 tahun. Pada pemeriksaan fisik ditemukan ujung-ujung jari kaki dan tangan menghitam, pulsasi arteri lengan dan tungkai masih teraba. Pada pemeriksaan doppler ultrasound didapatkan aliran darah arteri dan vena kedua tungkai dan lengan baik. Hasil arteriografi ekstremitas atas menunjukkan dinding arteri reguler, terdapat stenosis segmental pada arteria digitales dengan gambaran corkscrew. Arteriografi tungkai memperlihatkan morfologi arteri masih reguler, aliran arteri tidak sampai ke distal. Pasien didiagnosis Buerger's Disease dan diberikan terapi cilostazol 2x50 mg, Nifedipin 2x10 mg, aspilet 1x80 mg, methylprednisolon 10 mg/8jam dan morfin sulfat 2x10 mg. Selama perawatan kondisi pasien membaik, nyeri ujung-ujung jari berkurang dan pasien dipulangkan. Satu minggu setelah pasien pulang, pasien mengeluhkan pembengkakan kaki sebelah kiri, ditemukan total trombus mengisi vena femoralis dan vena poplitea sinistra. Pasien kemudian dirawat untuk dilakukan heparinisasi. Penghentian merokok merupakan terapi definitif, penggunaan obat vasodilator, pentoksifilin dan cilostazol dapat membantu mengurangi gejala, namun tidak mencegah progresi penyakit.

Kata kunci: penyakit Buerger, tromboangiitis obliterans, critical limb ischemia

Abstract

Thromboangiitis obliterans (TAO) or Buerger's disease is a clinical syndrome characterized by thrombotic occlusion, non-atherosclerotic, segmental vasculitis of small and medium-sized arteries and veins in upper and lower extremities. Inflammation can cause critical limb ischemia. A man, 33 years old, had pain on fingertips and tiptoes which then becoming black since 3 weeks before admission. Patient had a history of smoking 1 pack/day for 18 years. Physical examination found a black color of fingertips and tiptoes, upper and lower extremities arterial pulsation were palpable. Doppler ultrasound found normal flow within upper and lower extremities arteries and veins. Arteriography of upper extremities showed regular wall of arteries, segmental stenosis of digital arteries with corkscrew appearance. Arteriography of lower extremities showed regular artery morphology, but blood flow did not reach the distal. Patient was diagnosed as Buerger's disease and treated with cilostazol 2x50 mg, nifedipine 2x10 mg, aspilene 1x80 mg, methylprednisolone 10 mg/8 hours, and morphine sulfate 2x10 mg. Patient was getting better during hospitalized, reduced pain of tiptoes, and patient was discharged. One week after discharge, patient had edema on left foot. There was total thrombus in left femoral vein and left poplitea vein. Patient was then hospitalized for heparinization. Quit smoking is a definitive treatment, medication only symptoms reliever but not prevent the disease progression.

Keywords: Buerger's disease, thromboangiitis obliterans, critical limb ischemia

Pendahuluan

Buerger's disease atau tromboangiitis obliterans (TAO) merupakan sindrom klinis yang ditandai dengan oklusi trombotik, non atherosklerotik, vaskulitis segmental pada arteri dan vena kecil dan sedang yang mengenai daerah ekstremitas atas maupun bawah (Mills, 2003; Haro *et al.*, 2012). Inflamasi yang terjadi pada TAO menyebabkan oklusi pada pembuluh darah lengan dan tungkai bagian distal, menyebabkan klaudikasio atau *rest pain*, luka dan ulkus yang tidak membaik. Kondisi ini disebut *Critical Limb Ischemia* (CLI).

Insidensi TAO di Amerika dilaporkan sebesar 12,6/100.000 populasi. Meskipun penyakit ini tersebar di seluruh dunia, namun prevalensinya lebih banyak dijumpai di daerah Timur Tengah dan Timur Jauh. TAO lebih banyak menyerang pasien muda dan lebih banyak terjadi pada laki-laki, namun TAO dijumpai juga pada wanita. TAO berbeda dengan penyakit arteri perifer (*peripheral artery disease*/PAD) karena TAO disebabkan karena inflamasi sedangkan PAD disebabkan karena atherosklerosis (Piazza dan Creager, 2010).

Meskipun TAO dan PAD sama dalam penampakan klinis, namun karena kausa dan patofisiologi keduanya berbeda, pengobatan TAO juga berbeda dengan PAD. Pada kasus ini akan dibahas seorang laki-laki usia 30 th dengan diagnosis burger disease dan penatalaksanaannya di bangsal perawatan.

Kasus

Dilaporkan seorang laki-laki, usia 33 tahun, datang ke unit gawat darurat Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr Sardjito karena nyeri pada ujung jari tangan dan kaki

yang kemudian menghitam yang dirasakan sejak 3 minggu sebelumnya. Tidak didapatkan keluhan nyeri dada, berdebar, sesak nafas, keringat dingin maupun mual dan muntah. Pasien sebelumnya dirawat di beberapa Rumah Sakit Umum Daerah dan didiagnosis sebagai buerger disease dan diberikan terapi aspirin dan clopidogrel, warfarin, kemudian pasien dikirim ke RSUP dr Sardjito. Pasien mempunyai faktor resiko merokok 1 bungkus/hari selama 18 tahun.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum baik, kesadaran kompos mentis, tekanan darah 110/70 mmHg, laju jantung 70x/menit, laju respirasi 20x/menit, pasien tidak demam. Pemeriksaan kepala, leher, dada dan abdomen tidak didapatkan kelainan. Pada pemeriksaan ekstremitas ditemukan ujung-ujung jari kaki dan tangan menghitam (**gambar 1**), pulsasi arteri sampai arteri radialis dan ulnaris pada lengan dan arteri dorsalis pedis dan tibialis posterior pada tungkai masih teraba. Pemeriksaan dengan pulse oksimetri pada ujung kedua kaki dan tangan didapatkan saturasi 0-70%. Hasil pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) didapatkan irama sinus dengan laju 70 kali permenit. Hasil pemeriksaan laboratorium rutin menunjukkan hasil normal.

Pada pemeriksaan doppler ultrasound didapatkan aliran darah arteri dan vena kedua tungkai dan lengan baik (**gambar 2**). Hasil arteriografi ekstremitas atas menunjukkan dinding arteri reguler, terdapat stenosis segmental pada arteria digitales dengan gambaran corkscrew (**gambar 2**). Arteriografi tungkai memperlihatkan morfologi arteri masih reguler, aliran arteri tidak sampai ke distal.



Gambar 1 . Sianosis dan lesi pregangren pada ujung-ujung jari

Pasien didiagnosa dengan buerger's disease dan diberikan terapi cilostazol 2x50 mg, Nifedipin 2x10 mg, aspilet 1x80 mg, methylprednisolon 10 mg/8jam dan morfin sulfat 2x10 mg. Selama perawatan kondisi pasien menbaik, nyeri ujung-ujung jari berkurang dan pasien dipulangkan.

Satu minggu setelah pasien pulang, pasien mengeluhkan pembengkakan kaki sebelah kiri, pasien kontrol dan dilakukan *doppler ultrasound* dan didapatkan total trombus mengisi vena femoralis dan vena poplitea sinistra (**gambar 3**). Pasien kemudian dirawat untuk dilakukan heparinisasi.

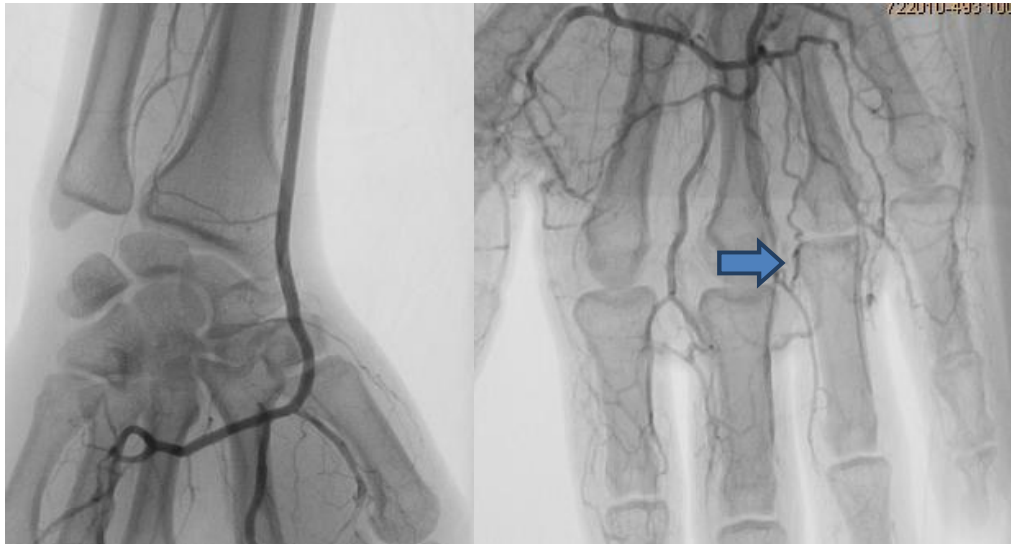
Pembahasan

TAO atau Buerger's disease merupakan penyakit inflamatori yang mengenai arteri dan vena kecil dan sedang dengan etiologi yang belum diketahui, namun sangat erat hubungannya dengan perokok (Patwa dan Khrisnan, 2010). Penyakit ini

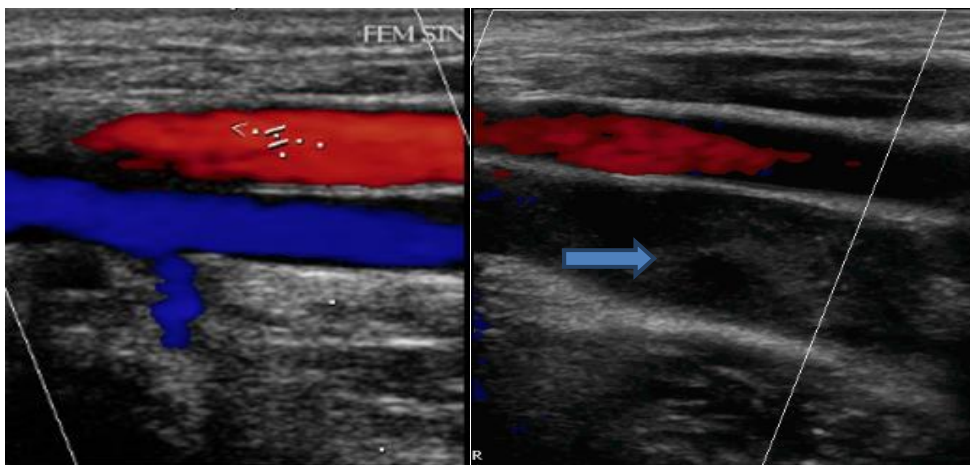
pertama kali dideskripsikan oleh Felix von Winiwarter pada tahun 1879

Winiwarter mendiskripsikan sebuah bentuk yang aneh dari endarteritis dan endoflebitis dengan gangren pada amputasi kaki seorang laki-laki 57 tahun. Pada tahun itu, Leo Buerger lahir di Viena dan baru pada tahun 1908 Buerger merangkum sebuah observasi klinis dan patofisiologis, dan untuk pertama kalinya mendiskripsikan dengan istilah Tromboangiitis obliterans yang menyebabkan gangren presenile spontan (Stvrtinova, 1999, Mills, 2003). Oleh karena itu penyakit ini lebih sering dikenal sebagai Buerger's disease daripada tromboangiitis obliterans atau Miniwarter-Buerger disease.

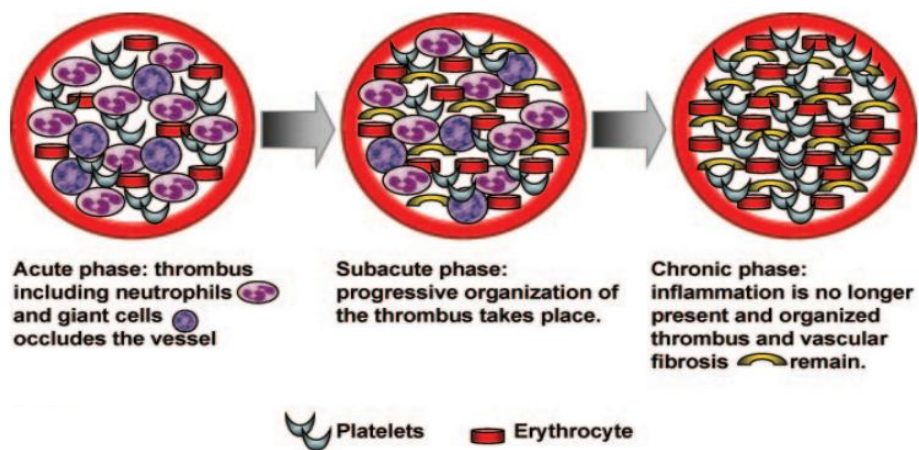
Diagnosis klinis TAO secara spesifik ditegakkan pada pasien perokok yang mengalami iskemia pada ujung-ujung jari setelah disingkirkan penyebab lain (Huang *et al.*, 2007). TAO biasanya menyerang laki-laki prokok, dengan onset gejala terjadi pada usia muda (kurang dari 45 tahun).



Gambar 2 . Gambaran angiografi pada tangan menunjukkan sumbatan arteri ulnaris (kiri) dan gambaran corkscrew (kanan-tanda panah)



Gambar 3 . Doppler ultrasound arteri dan vena femoralis kiri menunjukkan hasil normal (kiri), evaluasi doppler ultrasound menunjukkan trombus pada vena femoralis (kanan)



Gambar 4 . Patofisiologi tromboangiitis obliteran

Beberapa laporan mengatakan TAO juga bisa terjadi pada wanita, antara 11 sampai 25% dan terjadi pada wanita perokok (Olin, 2000). Pada kasus ini, TAO ditemukan pada pasien laki-laki usia 33 tahun dengan riwayat merokok 1 bungkus perhari selama 18 tahun. Selain pada perokok, TAO juga sering dijumpai pada penggunaan tembakau kunyah atau marijuana (Piazza dan Creager, 2010).

TAO merupakan sebuah vaskulitis yang ditandai dengan trombus sel-sel inflamasi. Etiologi secara pasti TAO belum diketahui, namun diketahui memiliki hubungan yang erat dengan penggunaan tembakau. Meskipun reaktan fase akut seperti laju sedimentasi eritrosit, protein C-reaktif dan beberapa pemeriksaan antibodi menunjukkan hasil normal, namun proses imunoreaktif dipercaya memegang peranan pada proses inflamasi yang terjadi. Pasien dengan TAO menunjukkan peningkatan imunitas seluler terhadap kolagen tipe I dan III dibandingkan dengan pasien dengan atherosklerosis. Peningkatan titer antibodi anti endotelial terjadi pada pasien TAO (Piazza dan Creager, 2010; Olin, 2000).

Faktor-faktor protrombotik dan hemoreologic juga berperan pada patofisiologi TAO. Mutasi gen protrombin dan adanya antibodi antikardiolipin meningkatkan resiko terjadinya TAO. Pasien TAO dengan titer antibodi antikardiolipin yang tinggi cenderung mengalami TAO pada usia yang lebih muda dan mempunyai angka amputasi yang

lebih tinggi dibandingkan dengan pasien TAO tanpa peningkatan antibodi ini. Parameter hemoreologi seperti hematokrit, rigiditas eritrosit, dan viskositas darah meningkat pada pasien TAO dibandingkan dengan pasien dengan atherosklerosis (Piazza dan Creager 2010).

Pada TAO juga dijumpai ketidakseimbangan vasorelaksasi yang tergantung endotel pada pembuluh darah perifer. Olin pada tahun 2000 melaporkan peningkatan aliran darah pasca pemberian esetilkolin (vasodilator-tergantung endotel) lebih rendah pada pasien TAO dibanding kontrol. Namun pada pemberian natrium nitroprusid (vasodilator-tidak tergantung endotel), peningkatan aliran darah tidak berbeda bermakna antara pasien TAO dan kontrol.

Patofisiologi TAO mencakup 3 fase, akut, subakut dan kronik. Pada fase akut terjadi oklusi lumen pembuluh darah dengan trombus inflamasi dominan sel (neutrofil polimorfonuklear, giant cell). Pada fase subakut ditandai dengan organisasi trombus dan fase kronis hanya dijumpai trombus dan fibrosis yang menyerupai atherosklerosis (Arkkilla, 2006) (**gambar 4**). Dari ketiga fase tersebut, anatomi dinding pembuluh darah masih dalam batas normal. Hal inilah yang membedakan TAO dengan vaskulitis atau penyakit atherosklerosis yang lain (Vijayakumar, 2013).

TAO memiliki karakteristik berupa iskemik perifer yang diperantarai oleh reaksi inflamasi dan

dapat sembuh sendiri. Untuk membedakan dengan iskemik perifer karena sebab lain, beberapa kriteria diajukan untuk mendiagnosis TAO. Shionoya pada tahun 1998 mengajukan kriteria penegakan TAO, meliputi riwayat merokok, onset sebelum usia 50 tahun, oklusi arteri infra poplitea, keterlibatan pembuluh darah lengan atas atau plebitis migran, dan tidak ditemukan faktor risiko atherosklerosis lain selain merokok. Pada tahun 2000, Olin mengajukan kriteria meliputi usia dibawah 45 tahun, pengguna atau riwayat pengguna tembakau, terdapat iskemik distal ekstremitas ditandai dengan klaudikasio, nyeri saat istirahat/*rest pain*, ulkus iskemik atau gangren dan dibuktikan dengan test non invasif. Tidak terdapat penyakit autoimun, status hiperkoagulabilitas, diabetes, dan tidak ditemukannya sumber emboli di daerah proximal yang dibuktikan dengan ekokardiografi atau arteriografi, serta konsisten pada pemeriksaan arteriografi pada ekstremitas yang terlibat dan yang tidak terlibat (Arkillla, 2006). Papa et al. pada tahun 1996 membuat sistem skoring untuk memudahkan mendiagnosis TAO seperti terlihat pada tabel 1.

Meskipun TAO merupakan bagian dari penyakit arteri perifer, namun pengobatan TAO berbeda dengan PAD yang lain karena patofisiologi yang berbeda. Terapi paling efektif adalah menghentikan pemakaian tembakau secepat mungkin, termasuk merokok dan

semua jenis pemakaian tembakau seperti tembakau kunyah ataupun tempel (*patch*) untuk mencegah perburukan penyakit. Penghentian total merokok penting karena sedikit saja merokok dapat menyebabkan perogresi TAO (Piazza *et al.*, 2010). Edukasi pasien mengenai bahaya merokok terhadap progresifitas penyakit sangat penting. Penggunaan nicotin replacement therapy juga harus dihindari. Penghentian merokok pada pasien TAO yang belum terkena ganggren dapat mencegah amputasi, edukasi penghentian merokok harus lebih ketat lagi karena pasien sangat beresiko untuk amputasi jika melanjutkan merokok (Arkkila, 2006). Menurut Vijayakumar, hanya 43-70% pasien TAO yang berhasil menghentikan merokok. Penggunaan cannabioid reseptor antagonis mungkin membantu pasien untuk menghentikan merokok (Vijayakumar, 2013).

Beberapa agen pengobatan juga penting diberikan seawal mungkin. Terapi seperti pada *guideline* PAD memang tidak sepenuhnya dapat diterapkan. Beberapa agen yang dapat dipakai meliputi vasodilator, pentoksifilin dan cilostazol. Tidak semua agen vasodilator dapat digunakan, karena vasodilatasi yang terjadi pada proksimal lesi dan kolateralnya justru dapat mengurangi aliran darah ke daerah lesi itu sendiri. Oleh karena itu konsep penggunaan vasodilator sistemik tidak tepat digunakan. Golongan penyekat kanal kalsium dihidropiridin, seperti

amlodipin atau nifedipin efektif diberikan sepanjang terjadi vasospasme. Penelitian oleh Bagger *et al* pada tahun 1997, verapamil digunakan pada 44 pasien TAO dan meningkatkan jarak jalan bebas nyeri sebanyak 29%, dari 44,9 menjadi 57,8 meter. Tidak ada perubahan pada pengukuran skor ABI, menunjukkan bahwa pengurangan nyeri setelah pemakaian penyekat kanal kalsium tidak tergantung pada aliran darah. Sebuah teori menyebutkan bahwa penyekat kanal kalsium merubah kapasitas ekstraksi dan penggunaan oksigen sehingga mampu mengurangi konsumsi oksigen pada ekstremitas (Vijayakumar, 2013).

Pentoksifilin merupakan derivat metilsantin yang efek utamanya adalah dapat memperbaiki deformitas sel darah merah. Efek yang lain adalah mengurangi viskositas darah, menghambat agregasi platelet dan mengurangi kadar fibrinogen. Cilostazol merupakan inhibitor fosfodiesterase tipe III menghambat *cyclic adenosin monophosphate* (cAMP). Dengan meningkatnya cAMP pada platelet dan pembuluh darah akan menghambat agregasi platelet dan memicu relaksasi sel otot polos pembuluh darah (Vijayakumar 2013).

Simpatektomi dapat dilakukan untuk mengurangi spasme arteri pada TAO. Simpatektomi memperlihatkan manfaat jangka pendek untuk mengurangi nyeri dan membantu penyembuhan ulkus, namun manfaat jangka panjang masih diperdebatkan.

Patofisiologi TAO memang melibatkan inflamasi, namun penggunaan obat antiinflamasi seperti steroid tidak menunjukkan manfaat (Piazza *et al.*, 2010; Vijayakumar 2013).

Prognosis TAO sangat bergantung pada kemampuan untuk berhenti merokok. Sebuah penelitian retrospektif terhadap 110 pasien TAO, 43% diantaranya menjalani prosedur amputasi. Dan diantara pasien yang tidak berhenti merokok, 19% diantaranya menjalani prosedur amputasi mayor. Tidak ada satupun pasien yang mampu berhenti merokok menjalani amputasi. Hal ini menunjukkan pentingnya berhenti merokok pada pasien TAO (Piazza *et al.*, 2010). Pada kasus ini, pasien mampu berhenti merokok dan pasien mengalami perbaikan klinis selama perawatan.

Meskipun TAO pada umumnya menyerang arteri dan vena kecil dan sedang pada tungkai, kaki, lengan dan tangan, namun beberapa melaporkan keterlibatan arteri koronaria, mesenterika, aorta dan arteri cerebral. Ketika TAO terjadi pada daerah yang tidak biasanya, untuk menegakkan diagnosis harus dengan pemeriksaan histopatologi pada saat fase akut (Arkkila, 2006). Namun belum pernah ada laporan mengenai TAO atau komplikasinya berupa trombosis vena dalam (DVT) yang menyerang vena besar. Pada kasus ini, durante follow up ditemukan gejala pembengkakan kaki kiri dan dari pemeriksaan doppler ultrasound ditemukan trombus pada

vena femoralis dan poplitea kiri. Hal ini sangat mungkin bahwa DVT yang terjadi merupakan sebuah penyakit yang berdiri sendiri atau merupakan komplikasi penggunaan steroid selama pengobatan TAO.

Simpulan

TAO merupakan bentuk vaskulitis dengan etiologi yang belum diketahui, namun sangat berhubungan erat dengan merokok. Presentasi klinis dan angiografi merupakan dasar dalam mendiagnosis TAO. Penghentian merokok merupakan terapi definitif, penggunaan obat vasodilator, pentoksifilin dan cilostazol dapat membantu mengurangi gejala, namun tidak mencegah progresi penyakit.

Pada kasus ini dilaporkan seorang laki-laki 33 tahun yang terdiagnosa TAO. Setelah menjalani perawatan dan penghentian merokok, pasien mengalami perbaikan klinis, namun muncul gejala DVT yang dikonfirmasi dari pemeriksaan USG doppler.

Daftar pustaka

1. Arkkila PE. 2006. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 1:14
2. Cooper LT, Tse TS, Mikhail MA, McBane RD, Stanson AW *et al.*, 2004. Long-Term Survival and Amputation Risk in Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). *Journal of the American College of Cardiology* 44(12) 2410-2411
3. Haro JD, Acin F, Bleda S, Varela C, Esparza L. 2012. Treatment of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) with bosentan. *BMC Cardiovascular Disorders* 12:5
4. Huang W, Wu C, Li C, Pai M. 2007. Late Onset Buerger's Disease with Multiple Cerebral Infarcts. *Tzu Chi Med J* 19:28-31
5. Jeffrey W. Olin D.O. 2000. Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease). *The New England Journal of Medicine*. 864-869
6. Mills JL. 2003. Buerger's Disease in the 21st Century: Diagnosis, Clinical Features, and Therapy. *Seminars in Vascular Surgery* 16(3) 179-189
7. Patwa JJ, Khrisnan A. 2011. Buerger's Disease (Thromboangiitis Obliterans)-Management by Ilizarov's Technique of Horizontal Distraction. A Retrospective Study of 60 Cases. *Indian J Surg* 73 (1):40-47
8. Piazza G, Creager MA. 2010. Thromboangiitis Obliterans. *Circulation* 121:1858-1861.
9. Stvrtinova V, Ambrozy E, Stvrtina S, Lesny P. 1999. 90 Years Of Buerger's Disease : What Has Changed? *Bratisl Lek Listy* 100 (3): 123 – 128
10. Vijayakumar A, Tiwari R, Prabhuswamy PK. 2013. Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease)—Current Practices. *International Journal of Inflammation*.