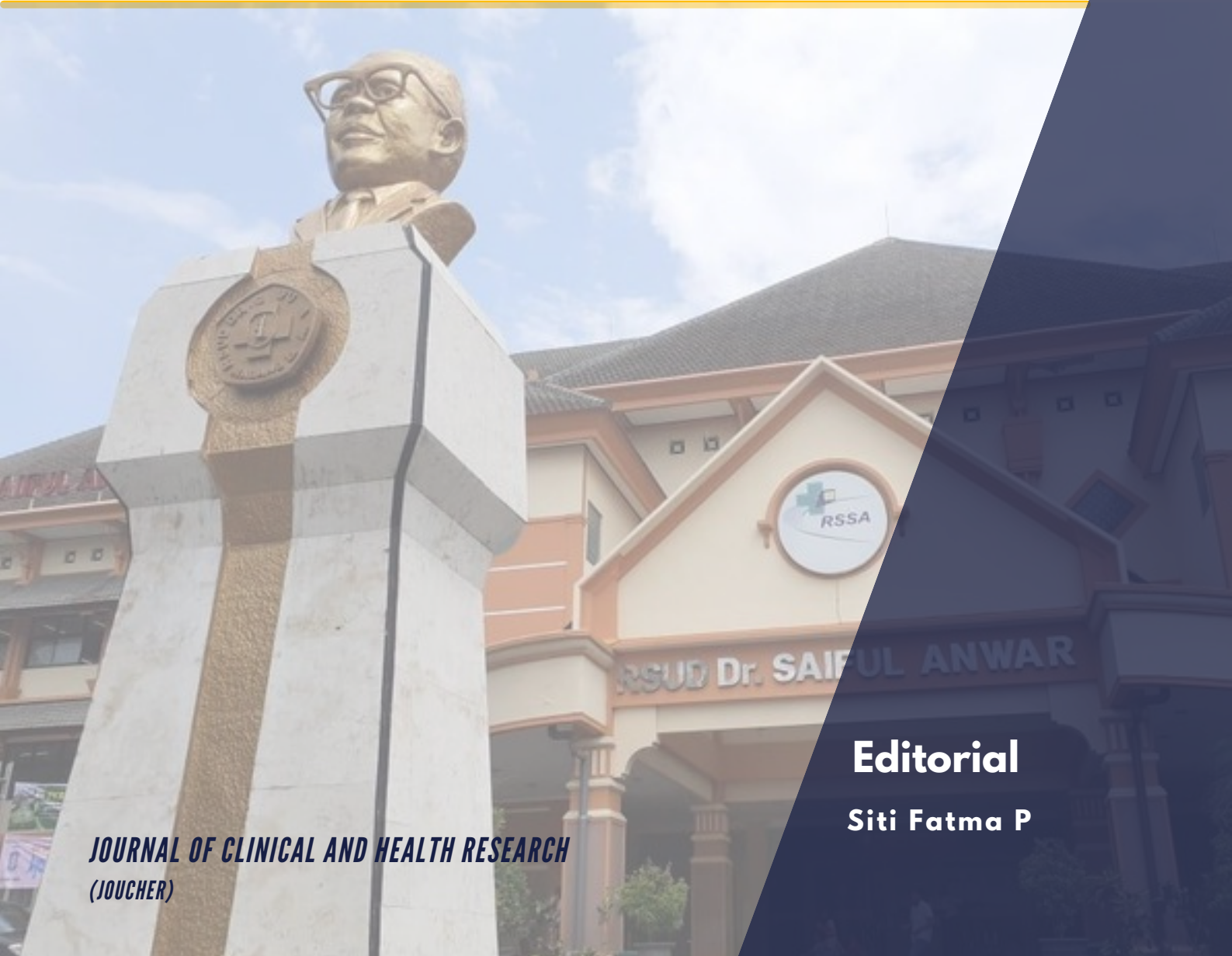


E-ISSN 2809-0039

P-ISSN 2809-2678

VOLUME 3 | ISSUE 2

# JURNAL KLINIK DAN RISET KESEHATAN (JK-RISK)



**Editorial**

**Siti Fatma P**

*JOURNAL OF CLINICAL AND HEALTH RESEARCH  
(JOUCHER)*

# DAFTAR ISI

**1. Beradaptasi dengan Era Pasca Covid: Dampak Jangka Panjang, Manajemen Perawatan, & Riset Berkelanjutan**

*(Siti Fatma P)*

**2. Perbedaan INR dan D-Dimer terhadap Mortalitas Pasien COVID-19 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang**

*(Claudia Herda Asyari, lin Noor Chozin, Sastia Rakhma)*

**3. Hubungan Tingkat Kecemasan dengan Angka Kejadian Nokturia pada Mahasiswa/i Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya Selama Pandemi Covid-19**

*(Naura Shafa Pradyaputri, Besut Daryanto, Zendy Sagita)*

**4. Pendekatan Diagnosa dan Tatalaksana Terkini Orbitopati Grave**

*(Michelle Anisa Ujjianto, Felita Galih Perwita Sari, M. Farid Rakhman)*

**5. Diagnosis dan Tatalaksana Terkini Glaukoma**

*(Azkiya Zahra)*

**6. Tantangan Dalam Penilaian Klinis Gejala Depresi pada Usia Lanjut**

*(Sri Sunarti, Siti Fatma Prehatiningsih, Fairuz Faadhilah Mardhiyah, Astika Wirabhatari, Brian Winstonly)*

**7. Tinea Unguium Yang Disebabkan Microsporum sp. : Sebuah Kasus Jarang**

*(Kaorie Bunga Saviestya, Dhelya Widasmara)*

**8. Prosedur TEVAR pada Diseksi Aorta Klasik tipe B Kronis**

*(Merlita Herbani, Novi Kurnianingsih)*

## Beradaptasi dengan Era Pasca Covid : Dampak Jangka Panjang, Manajemen Perawatan, dan Riset Berkelanjutan

### *Post Covid Era Reconciliation : Prolonged Impact, Health Management, and Continuing Research*

Siti Fatma P.

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Penulis Koresponding:

Siti Fatma P., Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia,

Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia.

Email: [stfatma@yahoo.com](mailto:stfatma@yahoo.com)

Covid 19 adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS-COV-2. Virus ini dideteksi pertama kali pada bulan Desember 2019, di kota wuhan, provinsi hubei, China. Virus ini kemudian menyebar dengan cepat di seluruh dunia dan membuat Organisasi Kesehatan Dunia mengumumkan pandemi pada tanggal 12 Maret 2020.<sup>(1)</sup> Secara global, hingga 8 November 2023, terdapat 771.820.937 kasus terkonfirmasi COVID-19, dengan 6.978.175 kematian.<sup>(2)</sup>

Gambaran klinis COVID-19 sangat luas, mulai dari infeksi tanpa gejala hingga gejala klinis yang berat. Gejala yang biasanya muncul adalah demam, batuk, kelelahan, sesak nafas, munculnya dahak, nyeri kepala, nyeri otot dan diare.<sup>(3)</sup> Gejala yang bervariasi ini mungkin disebabkan karena reseptor fungsional dari SARS-CoV adalah Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), dimana ekspresi ACE2 tinggi pada paru-paru, jantung, ileum, ginjal dan kandung kemih.<sup>(4)</sup>

Sampai dengan saat ini sudah terjadi beberapa kali gelombang pandemi dengan berbagai varian sars – cov 2 dan variasi morbiditas dan mortalitas, demikian pula program vaksinasi telah dilaksanakan ber-

tahap sejak tahun 2021 sehingga jumlah kematian akibat covid kini jauh lebih rendah dibanding saat – saat awal pandemi. Akan tetapi hingga saat ini yaitu Februari 2024 masih didapatkan beberapa kasus aktif dari covid tetapi dengan manifestasi klinis yang lebih ringan dibanding varian – varian covid sebelumnya.

Selain munculnya varian – varian baru tersebut, dampak dari COVID-19 tidak hanya ketika infeksi akut sedang berlangsung, namun gejala jangka panjang juga dapat memiliki dampak yang buruk. Bukti terbaru menunjukkan bahwa sejumlah gejala masih dapat muncul setelah infeksi akut teratasi dan kondisi ini dikenal dengan istilah long covid,<sup>(5,6)</sup> dengan manifestasi dalam berbagai keluhan fisik dan mental. Kemunduran kesehatan mental tidak hanya merupakan sebab langsung dari covid tapi juga akibat tidak langsung dalam bentuk masalah ekonomi, sosial, pendidikan, dan sebagainya selama masa pandemi.

Sistem manajemen kesehatan perlu beradaptasi terhadap kondisi – kondisi tersebut diatas, sehingga perlu peningkatan kualitas pelayanan, baik dalam bentuk promosi kesehatan, peningkatan kualitas sumber daya manusia di bidang kesehatan, dan

optimalisasi layanan kesehatan primer.

Beberapa masalah tersebut diatas, ditambah dengan masih ada risiko munculnya penyakit endemik lain, menyebabkan peningkatan kebutuhan riset berkesinambungan, baik mengenai diagnosis, patofisiologi, penatalaksanaan, morbiditas dan mortalitas, maupun efek jangka panjang, sehingga diharapkan di masa yang akan datang dokumentasi riset – riset tersebut dapat menjadi acuan dalam pencegahan, skrining, dan tatalaksana penyakit – penyakit yang berpotensi menimbulkan outbreak di masa yang akan datang.

Berkaitan dengan ini pada volume 3 No 1 ini, JK-RISK menerbitkan artikel yang ditulis oleh Asyari CH, *et al*, tentang Analisis Perbedaan INR dan D Dimer terhadap mortalitas pasien covid 19 di RSUD Saiful Anwar Malang. Periode pandemi yang panjang ini juga terkait dengan kesehatan mental, sebagaimana diteliti dalam artikel dengan judul Hubungan tingkat kecemasan dengan angka kejadian nokturia pada mahasiswa Fakultas Teknologi Pertanian UB selama pandemi Covid-19 oleh Pradyaputri NS, *et al.*, Perhatian khusus terhadap kesehatan mental, terlepas dari efek pandemi maupun setelah pandemi juga perlu diutamakan pada populasi rentan seperti usia lanjut, seperti pada artikel dengan judul Tantangan dalam penilaian klinis gejala depresi pada

usia lanjut oleh Sunarti S., *et al*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ciotti, M. et al. (2020) 'The COVID-19 pandemic', *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 0(0), pp. 365–388. Available at: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation Report – 38. 27 February 2020 Accessed at [www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200227-sitrep-38-covid19.pdf?sfvrsn=9f9-8940c\\_2](http://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200227-sitrep-38-covid19.pdf?sfvrsn=9f9-8940c_2).
3. Alimohamadi, Y. et al. (2020) 'Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis', *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, 61(3), pp. E304–E312. Available at: <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh20-20.61.3.1530>.
4. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32325252; PMCID: PMC7169933.
5. Alkodaymi, M.S. et al. (2022) 'Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta- analysis', *Clinical Microbiology and Infection*, 28(5), pp. 657–666. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.0>
6. Crook, H. et al. (2021) 'Long covid - Mechanisms, risk factors, and management', *The BMJ*, 374, pp. 1–18. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>.

## Artikel Penelitian

## Perbedaan INR dan D-Dimer terhadap Mortalitas Pasien COVID-19 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

### *The Differences in INR and D-dimer on Mortality of COVID-19 Patients at RSUD Dr. Saiful Anwar Malang*

Claudia Herda Asyari<sup>1</sup>, Iin Noor Chozin<sup>1</sup>, Sastia Rakhma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 1 November 2023; Direvisi 5 Desember 2023; Publikasi 25 Februari 2024

## INFORMASI ARTIKEL

## Penulis Koresponding:

Claudia Herda Asyari, Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSUD Dr Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksas Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia.

## Email:

claudiaherda@student.ub.ac.id

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Pada Juli 2022, COVID-19 menginfeksi 565 juta orang, dengan 6,3 juta kasus kematian di seluruh dunia. Hubungan parameter laboratorium dengan waktu kematian dan komorbiditas belum banyak diteliti.

**Tujuan:** Studi ini untuk mengetahui perbedaan INR dan D-dimer terhadap mortalitas pasien COVID-19 di RSUD Dr Saiful Anwar Malang.

**Metode:** Studi kohort retrospektif dilakukan pada April 2020-September 2021, total 229 subjek COVID-19 terdiagnosis swab PCR. Analisis data berupa waktu kematian sejak masuk rumah sakit terbagi menjadi  $\leq 7$  hari dan  $> 7$  hari, data laboratorium, data komorbiditas dan tanpa komorbiditas.

**Hasil:** Pada subjek tanpa komorbiditas, kadar D-Dimer signifikan lebih tinggi pada subjek dengan waktu kematian  $> 7$  hari dibanding  $\leq 7$  hari. Pada subjek dengan waktu kematian  $\leq 7$  hari, kadar PT dan INR signifikan lebih tinggi pada subjek dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas. Pada subjek dengan waktu kematian  $> 7$  hari, kadar D-Dimer dan feritin signifikan lebih rendah pada subjek dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas. Secara keseluruhan, kadar INR ditemukan signifikan lebih tinggi pada subjek dengan komorbiditas dibanding subjek tanpa komorbiditas ( $p < 0.05$ ).

**Kesimpulan:** Secara keseluruhan ditemukan bahwa kadar INR signifikan lebih tinggi pada subjek dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas, serta D-dimer pada subjek dengan waktu kematian  $> 7$  hari tanpa komorbiditas signifikan lebih tinggi dibanding kelompok subjek lain.

**Kata Kunci:** COVID-19, waktu kematian, komorbiditas, trombosit, PT, APTT, INR, D-dimer, feritin, fibrinogen

## ABSTRACT

**Background:** In July 2022, COVID-19 infected 565 million people, with 6.3 million deaths worldwide. The relationship between laboratory parameters, time of death, and comorbidities has not been widely studied.

**Aim:** To determine the difference between INR and D-dimer in the mortality of COVID-19 patients at dr. Saiful Anwar Hospital Malang.

**Methods:** A retrospective cohort study was conducted in April 2020-September 2021; 229 COVID-19 subjects were diagnosed with PCR swabs. Data analysis at the time of death since hospital admission was divided into  $\leq 7$  days and  $> 7$  days, laboratory data, comorbidity data, and without comorbidities.

**Results:** In subjects without comorbidities, D-Dimer levels were significantly higher in subjects with  $> 7$  days of death than  $\leq 7$  days. In subjects with  $< 7$  days of death, PT and INR levels were significantly higher in subjects with comorbidities than without comorbidities. In subjects with  $> 7$  days of death, D-Dimer and ferritin levels were significantly lower in subjects with comorbidities than without comorbidities. Overall, INR levels were significantly higher in subjects with comorbidities than those without

---

comorbidities ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Overall, it was found that INR levels were significantly higher in subjects with comorbidities than without comorbidities, and D-dimer in subjects with a time of death  $> 7$  days without comorbidities was significantly higher than in other groups of subjects.

**Keywords:** COVID-19, time of death, comorbidities, platelets, PT, APTT, INR, D-dimer, ferritin, fibrinogen

---

## PENDAHULUAN

Sejak pertama kali diidentifikasi pada akhir 2019, *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) telah menginfeksi 565 juta orang di seluruh dunia pada Juli 2022.<sup>(1)</sup> Angka ini menunjukkan kemampuan infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* yang tinggi, mengingat penyakit yang diumumkan sebagai pandemi pada Maret 2020 ini menjangkiti 238 juta orang pada Oktober 2021.<sup>(2)</sup> Di Indonesia, COVID-19 juga menunjukkan persebaran yang cepat, dengan 6,1 juta kasus diidentifikasi, meningkat drastis dari jumlah kasus positif pada akhir September 2020, yaitu 196.000 kasus.<sup>(1,3)</sup>

Tidak hanya kasus positif yang tinggi, COVID-19 juga telah mengakibatkan 6,3 juta kasus kematian di seluruh dunia, dengan 150 ribu kasus diantaranya berasal dari Indonesia.<sup>(1)</sup> Berbagai manifestasi klinis COVID-19 dikaitkan dengan peningkatan mortalitas seperti pneumonia, distress nafas, dan cedera jantung.<sup>(4,5)</sup> Telah banyak studi yang meneliti prediktor mortalitas COVID-19, salah satunya adalah parameter laboratorium.<sup>(6,7)</sup>

Berbagai parameter laboratorium telah dibuktikan terkait dengan mortalitas pada COVID-19. Parameter laboratorium yang tersedia cukup luas pada berbagai fasilitas kesehatan seperti trombosit, *prothrombin time* (PT), dan *activated prothrombin thromboplastin* (APTT) diketahui terkait dengan derajat keparahan, serta prognosis yang lebih buruk.<sup>(7-9)</sup> Parameter laboratorium lain yang terkait dengan koagulasi seperti fibrinogen dan D-Dimer juga diketahui terkait dengan peningkatan

kejadian mortalitas.<sup>(6,10)</sup> Feritin yang diketahui terkait dengan badai sitokin yang terjadi pada COVID-19, juga dibuktikan meningkat pada pasien COVID-19 dengan prognosis buruk.<sup>(11)</sup> Hubungan parameter laboratorium dengan waktu kematian dan komorbiditas belum banyak diteliti. Studi ini untuk mengetahui perbedaan INR dan D-dimer terhadap mortalitas pasien COVID-19 di RSUD Dr Saiful Anwar Malang.

## METODE

Studi kohort retrospektif dilakukan pada April 2020 hingga September 2021 di Ruang Rawat Inap COVID-19 RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Data subjek dipilih dengan syarat data rekam medis lengkap, terdapat luaran akhir (*survive* atau *non-survive*), serta terdiagnosis COVID-19 berdasarkan hasil swab *polymerase chain reaction* (PCR). Analisis data berupa waktu kematian setelah masuk rumah sakit yang dibagi menjadi *early* ( $\leq 7$  hari) dan *late* ( $> 7$  hari), data laboratorium, dan data komorbiditas. Parameter laboratorium yang diperiksa saat pasien masuk rumah sakit adalah trombosit, PT, APTT, *international normalized ratio* (INR), D-Dimer, feritin, dan fibrinogen dengan nilai normal sesuai referensi alat (*XE-2100, Sysmex, Germany*).<sup>(12)</sup> Penyakit penyerta yang termasuk dalam komorbiditas sesuai dengan rekomendasi CDC (hipertensi, CAD, HF, obesitas, kanker, COPD, dan CKD). Uji data sesuai analisis data menggunakan *SPSS* versi 26.0 (*IBM*).

## HASIL

Terdapat 229 subjek yang keseluruhan ikut dalam studi ini. Data subjek dibagi berdasarkan waktu kematian  $\leq 7$  hari

(154 pasien) dan >7 hari (75 pasien). Didapatkan pasien dengan waktu kematian ≤7 hari tanpa komorbid sebanyak 41 pasien, ≤7 hari dengan komorbid sebanyak 113 pasien, >7 hari tanpa komorbid sebanyak 20 pasien, >7 hari dengan komorbid

sebanyak 55 pasien. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada aspek usia, jenis kelamin, dan komorbiditas pada subjek dengan waktu kematian ≤7 hari dan >7 hari (Tabel 1).

**Tabel 1.** Karakteristik Subjek

Variabel	Waktu Kematian		p-value
	≤7 hari (n=154; %)	>7 hari (n=75; %)	
Usia (rerata + SD)	54,13 + 13,36	55,77 + 13,95	0,28
Jenis Kelamin			
Pria	85 (37,12)	37 (16,20)	0,48
Wanita	69 (30,17)	38 (16,62)	
Komorbiditas			
Ya (HT, DM, CAD, CKD, CVA, PPOK, TB, Asma, Keganasan)	113 (49,33)	55 (24,03)	1,00
Tidak	41 (17,91)	20 (8,72)	

\*. HT: Hipertensi ; DM: Diabetes Melitus ; CAD: Coronary Artery Disease ; CKD: Chronic Kidney Disease ; PPOK: Penyakit Paru Obstruksi Kronis ; TB: Tuberkulosis

Berdasarkan hasil statistika sebaran data tidak homogen sehingga dilakukan perhitungan dengan uji non parametrik man whitney. Kadar trombosit pada kelompok dengan waktu kematian >7 hari dengan komorbiditas signifikan lebih tinggi dibanding kelompok dengan waktu kematian ≤7 hari tanpa komorbiditas. PT ditemukan signifikan memanjang pada kelompok dengan waktu kematian ≤7 hari

dengan komorbid dibanding kelompok waktu kematian ≤7 hari tanpa komorbid.

INR ditemukan signifikan memanjang pada kelompok ≤7 hari dan >7 hari dengan komorbiditas dibanding ≤7 hari tanpa komorbiditas. D-Dimer signifikan meningkat pada kelompok >7 hari tanpa komorbiditas dibanding semua kelompok lain. Kadar feritin signifikan lebih rendah pada kelompok >7 hari dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas. (Tabel 2)

**Tabel 2.** Tabel kategori trombosit, PT, APTT, INR, D-dimer, feritin, dan fibrinogen berdasarkan waktu kematian sekaligus komorbiditas.

Kelompok	≤7 hari		p-value	>7 hari		p-value
	Tanpa Komorbid (n=41)	Komorbid (n=113)		Tanpa Komorbid (n=20)	Komorbid (n=55)	
<b>Trombosit (mm<sup>3</sup>)</b>						
<216000	21	42	0,87	6	19	0,90
216000 - 451000	17	62	0,76	13	33	0,89
>451000	3	9	0,06	1	3	0,03
<b>PT (detik)</b>						
<9,4	2	4	0,23	0	4	0,33
9,4 - 11,3	32	78	0,74	15	39	0,83
>11,3	7	31	0,00	5	12	0,08
<b>APTT (detik)</b>						
<24,6	10	27	0,81	5	11	0,98
24,6 - 30,6	24	61	0,23	12	27	0,34
>30,6	7	25	0,43	3	17	0,57
<b>INR (detik)</b>						
<1,5 detik	41	112	0,19	20	54	0,23
>1,5 detik	0	1	0,04	0	1	0,02
<b>D-Dimer (mg/L)</b>						
< 0,5	4	2	0,33	0	4	0,45
> 0,5	37	111	0,09	20	51	0,02
<b>Feritin (ng/mL)</b>						
<150	1	2	0,05	1	0	0,09
>150	40	111		19	55	

Fibrinogen (mg/dL)	0	2	0,34	0	1	0,40
<154,3	0	2	0,34	0	1	0,40
154,3 – 397,9	8	27	0,45	3	14	0,48
>397,9	33	84	0,33	17	40	0,47

\*. PT: prothrombin time ; APTT: Activated Partial Thromboplastin Time ; INR: International Normalized Ratio

Pada subjek tanpa komorbiditas, kadar D-Dimer signifikan lebih tinggi pada subjek dengan waktu kematian >7 hari dibanding ≤7 hari. Pada subjek dengan waktu kematian ≤7 hari, kadar PT dan INR signifikan lebih tinggi pada subjek dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas. Pada subjek dengan waktu kematian >7

hari, kadar D-Dimer dan feritin signifikan lebih rendah pada subjek dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas. Secara keseluruhan, kadar INR ditemukan signifikan lebih tinggi pada subjek dengan komorbiditas dibanding subjek tanpa komorbiditas (p<0.05). (Tabel 3).

**Tabel 3.** Analisis Perbedaan Kategori Trombosit, PT, APTT, INR, D-Dimer, Ferritin, dan Fibrinogen berdasarkan Waktu Kematian dan Komorbiditas

Variabel	≤7 hari		p-value	>7 hari		p-value
	Tanpa Komorbid (n=41)	Komorbid (n=113)		Tanpa Komorbid (n=20)	Komorbid (n=55)	
<b>Trombosit</b> (mean + SD)	227243,90+86097,56	257256,64+108523,02	0,12	255800,00+102843,57	287527,27+123792,22	0,07
<b>PT</b> (mean + SD)	10,57 + 1,07	10,87 + 1,11	0,31	10,89 + 1,07	10,82 + 1,16	0,21
<b>APTT</b> (mean + SD)	27,22 + 5,27	27,54 + 4,62	0,55	26,96 + 3,98	28,18 + 5,71	0,71
<b>INR</b> (mean + SD)	1,00 + 0,11	1,04 + 0,11	0,14	1,05 + 0,11	1,05 + 0,18	0,02
<b>D-Dimer</b> (mean + SD)	5,06 + 9,36	6,78 + 9,93	0,07	13,18 + 12,77	3,27 + 5,20	0,00
<b>Ferritin</b> (mean + SD)	1417,84 + 1580,23	1557,34 + 1201,94	0,10	1771,63 + 1298,48	1335,83 + 1122,83	0,13
<b>Fibrinogen</b> (mean + SD)	485,66 + 100,91	489,84 + 183,63	0,52	604,29 + 352,97	469,41 + 142,43	0,60

\*. PT: prothrombin time ; APTT: Activated Partial Thromboplastin Time ; INR: International Normalized Ratio

## PEMBAHASAN

Pada studi ini, ditemukan adanya abnormalitas parameter laboratorium pada sebagian besar subjek. Abnormalitas trombosit dialami 104 subjek (45,3%), abnormalitas PT pada 65 subjek (28,3%), dan abnormalitas APTT pada 105 subjek (47,1%). Angka abnormalitas yang tinggi ditemukan D-Dimer pada 219 subjek (95,6%), ferritin pada 225 subjek (98,3%), dan fibrinogen 177 subjek (76,0%). Subjek pada studi ini merupakan pasien dengan luaran *non-survivor*, sehingga temuan studi ini sesuai dengan berbagai studi sebelumnya yang membuktikan bahwa berbagai parameter laboratorium diatas merupakan faktor risiko independen sekaligus prognosis mortalitas pada COVID-19.<sup>(5,9,13-16)</sup> Temuan berbeda ditunjukkan pada INR, dengan persentase abnormalitas hanya sebesar 0,8%. Studi sebelumnya menunjukkan adanya perbedaan signifikan INR pada *survivor* dibanding *non-survivor* COVID-19. Namun, pada studi

tersebut, ditunjukkan median INR 1,20 serta jarak interkuartil 1,03-1,32 pada *non-survivor*, yang belum termasuk dalam INR tinggi (≥1,5).<sup>(17)</sup>

Analisa D-Dimer pada studi ini menunjukkan kadar D-Dimer yang signifikan lebih tinggi pada kelompok dengan waktu kematian >7 hari tanpa komorbiditas dibanding semua kelompok subjek lain. Berbagai studi menunjukkan temuan menarik dimana ditemukan D-Dimer yang tinggi tanpa diikuti aktivitas fibrinolisis yang tinggi juga.<sup>(22,23)</sup> Kelompok dengan kadar D-Dimer yang tinggi ini tidak menunjukkan pemanjangan PT, APTT, dan INR yang signifikan dibanding kelompok lain, menunjukkan aktivitas fibrinolisis yang juga tidak signifikan lebih tinggi dibanding kelompok lain. D-dimer merupakan produk hasil metabolisme fibrin yang biasa digunakan sebagai penanda pada berbagai penyakit terkait tromboemboli. Pada pasien COVID-19, dapat terjadi peningkatan D-



dimer tanpa disertai peningkatan fibrinolisis sistemik. Menurut Nielsen et al., hal ini dapat terjadi akibat metabolisme fibrin pada COVID-19 yang terfokus pada jaringan paru. Metabolisme fibrin ini dilakukan oleh mekanisme fibrinolitik lokal paru untuk membuang fibrin serta jaringan nekrotik di sekitar parenkim paru yang mengalami cedera. Hal ini menyebabkan berbagai produk metabolisme fibrin seperti D-dimer masuk ke dalam plasma dalam jumlah yang tinggi. Metabolisme fibrin yang terjadi secara lokal ini terjadi terutama di tahap progresivitas penyakit yang lebih awal, sehingga tidak dibersamaan dengan peningkatan fibrinolisis sistemik.<sup>(20)</sup> Teori ini dapat menjelaskan temuan pada studi ini, dimana waktu analisa D-dimer dilakukan, subjek dengan waktu kematian >7 hari berada dalam progresivitas penyakit yang lebih awal.

Terdapat beberapa kelemahan pada studi ini. Pertama, studi bersifat monosenter, hanya melibatkan Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang sebagai sumber data pasien. Kedua, jumlah subjek penelitian yang hanya 229 pasien, yang kemudian dibagi menjadi sub-kelompok berdasarkan waktu kematian dan komorbiditas menunjukkan kurangnya data pada studi ini. Ketiga, data pasien yang tersedia hanya setelah masuk rumah sakit. Melihat hasil studi ini, mengetahui progresivitas penyakit pasien sebelum masuk rumah sakit menjadi hal yang penting diketahui untuk dapat mengetahui lebih jelas terkait hasil analisa parameter laboratorium yang didapatkan. Studi dengan jumlah subjek yang lebih banyak, serta adanya data terkait progresivitas penyakit sebelum masuk rumah sakit diharapkan dapat memperjelas hubungan antara berbagai parameter laboratorium yang diteliti dengan waktu kematian pada pasien COVID-19.

## **KESIMPULAN**

Secara keseluruhan ditemukan bahwa kadar INR signifikan lebih tinggi pada subjek dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas, serta D-dimer pada subjek dengan waktu kematian >7 hari tanpa komorbiditas signifikan lebih tinggi dibanding kelompok subjek lain.

## **TERIMA KASIH**

Ucapan terima kasih diucapkan kepada seluruh responden yang telah bersedia mengikuti penelitian ini.

## **KONFLIK KEPENTINGAN**

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Kemenkes. Data sebaran perkembangan Covid-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://covid19.go.id/>
2. Lau O, Vadlamudi NK. Immunogenicity and Safety of the COVID-19 Vaccines Compared With Control in Healthy Adults: A Qualitative and Systematic Review. *Value Health*. 2022 May;25(5):717-30.
3. Nugraha B, Wahyuni LK, Laswati H, Kusumastuti P, Tulaar AB, Gutenbrunner C. COVID-19 pandemic in Indonesia: Situation and challenges of rehabilitation medicine in Indonesia. *Acta Medica Indones*. 2020 Oct 4;52(3):299.
4. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-10.
5. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1469-72.
6. Simadibrata DM, Lubis AM. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020 ed [cited 2022 Jul 25];148. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/ddimer-levels-on-admission-and-allcause-mortality-risk-in-covid19-patients-a-metaanalysis/143FB6A7467D04AB33A6D7B14849499F>
7. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-

- analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2020 Jul;506:145–8.
8. Yorike D, Kurniawan MR, Syafaat M. Analysis of D-Dimer Level and Prothombin Time (PT) Activated Prothombin Thromboplastin (APTT) on Heparin Administration to COVID-19 Patients. *Indones J Med Lab Sci Technol*. 2022 Apr 28;4(1):91–8.
  9. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al. D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *BioMed Res Int*. 2020 Jun 17;2020:e6159720.
  10. Listyoko AS, Djajalaksana S, Sugiri YJ. Analisis Faktor Koagulasi : Korelasi Fibrinogen dengan Rendahnya Derajat Oksigenasi Pada Pasien COVID-19: Faktor Koagulasi Pada COVID-19. *Medica Hosp J Clin Med*. 2021 Jul 15;8(2):172–8.
  11. Monica M, Wulanjani HA. Correlation between NLR and Ferritin in COVID-19 Patients in ICU Dr. Kariadi Hospital. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2022 Jun 3;28(2):133–6.
  12. Sysmex. XE-2100 Automated Hematology System [Internet]. 2010. Available from: <https://www.sysmex.com/la/pt/Products/Documents/English/XE-2100-English.pdf>
  13. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020 Jul 10;8(1):49.
  14. Long W, Yang J, Li Z, Li J, Chen S, Chen D, et al. Abnormal Fibrinogen Level as a Prognostic Indicator in Coronavirus Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. *Front Med [Internet]*. 2021 [cited 2022 Jul 26];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.687220>
  15. Alroomi M, Rajan R, Omar AA, Alsaber A, Pan J, Fatemi M, et al. Ferritin level: A predictor of severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(4):1648–55.
  16. Mehrdad R, Zahra K, Mansouritorghabeh H. Hemostatic System (Fibrinogen Level, D-Dimer, and FDP) in Severe and Non-Severe Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb*. 2021 Jan 1;27:10760296211010972.
  17. Paliogiannis P, Zinellu A, Mangoni AA, Pazzola A, Bandiera FL, Spano A, et al. Prothrombin time, international normalized rate and in-hospital mortality in COVID-19. *Minerva Respir Med [Internet]*. 2022 May [cited 2022 Jul 26];61(2). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R16Y2022N02A0046>
  18. Barrett TJ, Bilaloglu S, Cornwell M, Burgess HM, Virginio VW, Drenkova K, et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2021 Dec;19(12):3139–53.
  19. Barale C, Russo I. Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 17;21(2):623.
  20. Nielsen ND, Rollins-Raval MA, Raval JS, Thachil J. Is it hyperfibrinolysis or fibrinolytic shutdown in severe COVID-19? *Thromb Res*. 2022 Feb;210:1–3.
  21. Russo I. The Prothrombotic Tendency in Metabolic Syndrome: Focus on the Potential Mechanisms Involved in Impaired Haemostasis and Fibrinolytic Balance. *Scientifica*. 2012;2012:525374.
  22. Ibañez C, Perdomo J, Calvo A, Ferrando C, Reverter JC, Tassies D, et al. High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there? *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(2):308–12.
  23. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlaue MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg*. 2020 Aug;231(2):193-203.e1.
  24. Tural Onur S, Altın S, Sokucu SN, Fikri Bİ, Barça T, Bolat E, et al. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1672–7.
  25. Ahmed S, Ansar Ahmed Z, Siddiqui I, Haroon Rashid N, Mansoor M, Jafri L. Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19- A cross sectional study. *Ann Med Surg*. 2021 Mar 1;63:102163.
  26. Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, Fernandes CS, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Braz J Infect Dis [Internet]*. 2021 Jun 16 [cited 2022 Jul 26];25. Available from: <http://www.scielo.br/j/bjid/a/9VvFzmfsGbbQGWnNcQ8m3FpD/>
  27. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun*. 2022 Jan;126:102778.

Artikel Penelitian

## Hubungan Tingkat Kecemasan dengan Angka Kejadian Nokturia pada Mahasiswa/i Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya Selama Pandemi Covid-19

### *Correlation between Anxiety Levels and the Incidence of Nocturia Among Faculty of Agricultural Technology Students, Universitas Brawijaya During Covid-19 Pandemic*

Naura Shafa Pradyaputri<sup>1</sup>, Besut Daryanto<sup>2</sup>, Zendy Sagita<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

<sup>3</sup> Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 16 Oktober 2023; direvisi 3 November 2023; publikasi 25 Februari 2024

#### INFORMASI ARTIKEL

##### Penulis Koresponding:

Besut Daryanto,  
Departemen Urologi, Fakultas  
Kedokteran, Universitas Brawijaya,  
RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Jl.  
Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang  
65112, Jawa Timur – Indonesia.  
Email: [urobes.fk@ub.ac.id](mailto:urobes.fk@ub.ac.id)

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Nokturia merupakan gejala paling umum dan mengganggu pada gangguan saluran kemih bagian bawah. Dampak nokturia dirasakan lebih besar pada usia muda khususnya mahasiswa yang dapat menyebabkan penurunan performa akademik. Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa kecemasan sering terjadi secara bersamaan dengan nokturia dan memiliki hubungan dua arah.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi serta hubungan tingkat kecemasan dengan angka kejadian nokturia pada mahasiswa/i teknologi pertanian selama pandemi COVID-19.

**Metode:** Penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Kuisisioner Google form berisi pertanyaan data karakteristik mahasiswa, kuisisioner ICIQ-N berisi frekuensi nokturia serta skor mengganggu, dan kuisisioner ZSAS untuk tingkat kecemasan. Analisis data menggunakan uji Chi Square untuk menganalisis hubungan antara tingkat kecemasan dan nokturia.

**Hasil:** Didapatkan total 216 responden, sebagian besar responden yang terlibat dalam penelitian ini berjenis kelamin perempuan (83.3%), berusia 19-20 tahun (70.4%), dan dengan indeks masa tubuh normal (82.9%). Sebagian besar responden (n=130, 60.2%) mengalami gejala nokturia dengan episode berkemih lebih dari 1 kali di malam hari. Mayoritas responden tidak mengalami kecemasan (80.1%). Hasil diperoleh bahwa terdapat hubungan yang tidak signifikan antara tingkat kecemasan (p=0.307).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang lemah antara tingkat kecemasan dengan nokturia.

*Kata Kunci:* Nokturia; kecemasan; mahasiswa; gangguan tidur.

#### ABSTRACT

**Background:** Nocturia is the most common and disturbing symptom in lower urinary tract disorders. Younger people, particularly college students, are more affected by nocturia, which can have a negative impact on their academic performance. A study revealed that anxiety often occurs simultaneously with nocturia and has a reciprocal association.

**Aim:** The purpose of this study is to examine the frequency of nocturia in agricultural technology students during the COVID-19 pandemic and the association between anxiety levels and nocturia incidence.

**Methods:** Analytic observational study with cross sectional design. The Google form questionnaire contains questions about student characteristics data, the ICIQ-N questionnaire contains the frequency of nocturia and disturbance scores, and the ZSAS

questionnaire for anxiety levels. Data analyzed used Chi Square test to analyze the relationship between anxiety level and nocturia.

**Results:** A total of 216 respondents were obtained, most of the respondents were female (83.3%), aged 19-20 years (70.4%), and with normal body mass index (82.9%). Most of the respondents (n=130, 60.2%) experienced nocturia with more than 1 episode of micturition at night. The majority of respondents did not experience anxiety (80.1%). The results showed that there was a non-significant relationship between anxiety levels ( $p=0.307$ ).

**Conclusion:** There was a weak association between anxiety level and nocturia.

*Keywords:* Nocturia; anxiety; students; sleep disorder.

## PENDAHULUAN

Nocturia merupakan gangguan saluran kemih bagian bawah yang menyebabkan gangguan tidur. Nocturia didefinisikan oleh the *International Continence Society* (ICS) pada tahun 2019 sebagai keluhan bahwa individu bangun saat malam hari hanya untuk berkemih. Gejala nocturia sendiri telah dideskripsikan sebagai gejala paling umum dan mengganggu pada gangguan saluran kemih bagian bawah, namun nocturia masih belum banyak dipelajari.<sup>(1)</sup>

Angka kejadian nocturia sangat beragam, hal ini disebabkan perbedaan usia, jenis kelamin, dan faktor lainnya. Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa, peningkatan usia berbanding lurus dengan meningkatnya jumlah berkemih per malam.<sup>(2)</sup> Meskipun begitu, individu dengan usia dewasa muda tidak terbebas dari nocturia. Menurut *the Third National Health dan Nutrition Examination Survey* (NHANES III), prevalensi nocturia di Amerika Serikat pada individu umur 20 hingga 29 adalah 32% untuk pria serta 42% untuk wanita. Di Indonesia sampai saat ini masih belum terdapat data yang menunjukkan prevalensi nocturia pada usia dewasa muda khususnya mahasiswa.

Pengaruh dari nocturia berdampak pada usia muda khususnya mahasiswa. Berkemih pada malam hari dapat berakibat negatif terhadap durasi *deep sleep*, yaitu tahap tidur yang paling memulihkan tenaga.<sup>(3)</sup> Jika pola tidur yang buruk berlanjut terus-menerus, hal ini dapat menyebabkan kelelahan pada siang hari yang dapat

mempengaruhi aktivitas sehari-hari sehingga berakibat pada performa mahasiswa yang menurun. Fenomena ini dapat mengakibatkan kecemasan pada mahasiswa terkait beban akademiknya.

Prevalensi dan tingkat keparahan masalah kesehatan mental khususnya kecemasan telah meningkat dalam dekade terakhir. Menurut *the American College Health Association*, 49.9% mahasiswa mengalami kecemasan yang disebabkan oleh beban studi. Semakin tinggi tingkat akademik maka semakin berat tanggung jawab mahasiswa, termasuk menyeimbangkan kuliah, kehidupan pribadi, mempersiapkan ujian, dan menghadapi tekanan sosial. Sebuah survei yang diadakan oleh *The Association for University and College Counseling Center Directors* mengungkap bahwa terdapat peningkatan mahasiswa yang melakukan konseling dengan penyebab paling tinggi berupa kecemasan. Pada era pandemi COVID-19 ini, mahasiswa merasa khawatir akan terpapar virus dan kurang mampu melakukan aktivitas sehari-hari sehingga cenderung untuk mengalami kecemasan sedang hingga berat. Sebuah survey yang dilakukan oleh *The National Health Interview Survey* (NHIS) di Amerika Serikat menyatakan bahwa prevalensi gangguan kecemasan dan depresi pada bulan April-Mei 2020 tiga kali lebih tinggi dibandingkan pada enam bulan pertama di 2019. Penting untuk memantau kecemasan yang berlebihan dalam lingkungan universitas karena hal ini telah terbukti menyebabkan peningkatan prevalensi penurunan kesehatan fisik, mental yaitu depresi,

serta kinerja akademik mahasiswa yang berujung pada penurunan kualitas hidup.<sup>(4)</sup>

Menurut sebuah penelitian, kece- masan juga dapat mempengaruhi nokturia karena kecemasan sendiri dapat menyebab- kan gangguan tidur sehingga individu mem- iliki peluang yang lebih besar untuk berkemih di malam hari. Sebuah *systematic review* yang berfokus pada hubungan antara nokturia dengan depresi dan kecemasan mengungkapkan bahwa kedua variabel ter- sebut sering terjadi secara bersamaan dan memiliki hubungan dua arah.<sup>(5)</sup> Kemudian hal yang mendasari penelitian dilakukan kepada mahasiswa non fakultas kedokteran khususnya fakultas teknologi pertanian adalah karena pada mahasiswa di luar ling- kup kesehatan memi- liki wawasan yang lebih sedikit bahkan belum mengetahui mengenai nokturia dibandingkan maha- siswa rumpun kesehat- an. Sehingga dengan mengetahui angka kejadian nokturia pada responden mahasiswa non fakultas kedok- teran pada era pandemi COVID-19 hara- pannya bisa meningkatkan pengetahuan serta wawasan mengenai nokturia. Ber- dasarkan permasalahan di atas, sehingga sangat penting untuk dilakukan penelitian untuk menganalisis hubungan antara ting- kat kecemasan dengan angka kejadian nok- turia pada mahasiswa di Indonesia.

## **METODE**

Studi dengan desain analitik-*cross sectional* dilakukan pada Mahasiswa Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya di era pandemi COVID-19. Pengambilan data dilakukan satu kali menggunakan Google form mulai bulan Mei hingga Juli 2022.

Responden dalam penelitian ini ada- lah mahasiswa Fakultas Teknologi Per- tanian Universitas Brawijaya angkatan 2019, 2020, dan 2021. Penelitian ini menggunakan *Purposive Sampling* yang sesuai dengan kriteria inklusi serta kriteria eksklusi. Dengan kriteria inklusi yaitu ma-

hasiswa angkatan 2021, 2020, 2019 yang menjalani perkuliahan dan kriteria eksklusi yaitu mahasiswa yang menggunakan obat- obatan diuretik atau antidepresi, meng- alami infeksi saluran kemih, dan penyakit sistemik seperti diabetes maupun hipertensi. Didapatkan 234 responden tercatat ber- sedia mengisi kuesioner dan dari hasil ter- sebut dilakukan pengolahan data dan re- sponden yang memenuhi kriteria sebesar 216 mahasiswa.

Kuesioner telah diuji baik validitas maupun reliabilitasnya secara statistik<sup>(6,7)</sup>. Kuesioner dijabarkan sebagai berikut.

1. Data Karakteristik Mahasiswa  
Pada bagian pertama berupa data karakteristik mahasiswa yaitu nama, tahun angkatan, dan jenis kelamin, ser- ta riwayat penyakit dan penggunaan obat.
2. Kuisisioner Angka Kejadian Nokturia *International Consultation on Inconti- nence Questionnaire Nocturia* (ICIQ-N)  
Pada instrumen penelitian ini, terdiri dari 4 butir pertanyaan dengan ter- dapat skala tingkat terganggu dari 1- 10. hasil pengukuran yaitu tidak meng- alami nokturia dengan skor 0 dan mengalami nokturia dengan skor 1-8. Sedangkan skala terganggu tidak ter- masuk dalam skor melainkan sebagai indikasi dampak gejala nokturia ter- hadap individu.
3. Kuesioner Tingkat Kecemasan : *Zung Self Anxiety Rating Scale* (ZSAS)  
Terdiri dari 20 butir pertanyaan yaitu 5 pertanyaan positif dan 15 pertanyaan negatif dengan menggambarkan gejala- gejala kecemasan. Setiap butir pertan- yaan dinilai berdasarkan frekuensi dan durasi gejala yang timbul dengan skor likert 1-4. Total skor akan dikategori- kan berdasarkan : 20-24 tingkat kecemasan normal, 45-59 tingkat kecemasan ringan hingga sedang, 60- 75 tingkat kecemasan berat, dan >75 merupakan tingkat kecemasan berat

sekali.

Data dianalisis dengan uji analisis Chi Square. Analisis statistik dilakukan dengan program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS). Analisis menggunakan Chi Square dilakukan untuk mengetahui hubungan tingkat kecemasan dengan angka kejadian nokturia. Nilai p dianggap bermakna bila  $p < 0,05$ .

Pada penelitian ini persetujuan etik diperoleh dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang dengan nomor persetujuan 69/EC/KEPK-S1-PD/03/2022.

## HASIL

Persebaran data responden dijelaskan pada Tabel 1. Dari data responden diketahui bahwa mahasiswa Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya sebagian besar berjenis kelamin perempuan, berusia 19-20 tahun, dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) kurang dari 25. Data paling banyak berasal dari angkatan 2020, hal ini disebabkan ketersediaan responden.

Angka kejadian nokturia mahasiswa Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya mayoritas mengalami gejala nokturia dengan episode berkemih lebih dari 1 kali di malam hari sebanyak 130 responden (60,2%). Selama 4 minggu terakhir, 31,8% responden tidak mengalami nokturia, 46,3% mengalami nokturia 1 kali, 9,3% mengalami nokturia 2 kali, dan 4,6% mengalami nokturia 3 kali/malam. Berdasarkan Tabel 2, frekuensi nokturia (>2 kali/malam) berdasarkan jenis kelamin sebesar 22,7% pada perempuan dan 10,7% pada pria.

Dari tabel 2 didapatkan ketika nokturia terjadi satu kali, 31% melaporkan tidak merasa terganggu sama sekali dan tidak ada responden yang melaporkan gangguan maksimal (skor 10). Skor tersebut berubah secara gradual dengan bertambahnya frekuensi nokturia. Ketika frekuensi nokturia terjadi tiga kali/malam, 10% responden tidak terganggu dan 30% melaporkan

gangguan maksimal.

Berdasarkan tabel 3, menunjukkan bahwa dari keseluruhan kategori, lebih banyak mahasiswa yang tidak mengalami kecemasan dengan persentase 80,1% dibandingkan tingkat kecemasan lainnya. Berdasarkan angkatan, tingkat kecemasan ringan hingga sedang meningkat pada angkatan 2019 yaitu 26,5% dibandingkan dengan angkatan 2021 sebesar 9,4%. Jika dilihat berdasarkan jenis kelamin, persentase tingkat kecemasan ringan-sedang pada laki-laki sebesar 14,9% dan wanita 20,6%.

Tabel 5 menunjukkan bahwa nilai probabilitas Chi-Square sebesar 0.307. Hasil tersebut menunjukkan probabilitas > level of significance ( $\alpha=5\%$ ) sehingga H1 diterima. Dengan demikian dapat dinyatakan bahwa terdapat hubungan yang tidak signifikan antara tingkat kecemasan dengan angka kejadian nokturia pada mahasiswa Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya.

**Tabel 1.** Karakteristik Responden

Data Karakteristik	n (%)
<b>Angkatan</b>	
• 2019	68 (31,50)
• 2020	84 (38,90)
• 2021	64 (29,60)
<b>Jenis Kelamin</b>	
• Laki-laki	36 (16,70)
• Perempuan	180 (83,30)
<b>Usia</b> (rentang tahun)	
• 17-18	16 (7,40)
• 19-20	152 (70,40)
• 21-22	48 (22,20)
<b>IMT</b> (kg/m <sup>2</sup> )	
• <25	179 (82,90)
• 25-30	32 (14,80)
• >30	5 (2,30)
<b>Nokturia</b> (Frekuensi)	
• 0x/malam	86 (31,80)
• 1x/malam	100 (46,30)
• 2x/malam	20 (9,30)
• 3x/malam	10 (4,60)
<b>Tingkat Kecemasan</b>	
• Normal	173 (80,10)
• Ringan-sedang	42 (19,40)
• Berat	1 (0,50)
• Berat Sekali	0 (0,00)

**Tabel 2.** Distribusi Frekuensi Nokturia dengan Jenis Kelamin

Frekuensi Nokturia	Laki-laki (%)	Wanita (%)
0	33,30	33,90
Nokturia (N)	66,70	58,90
1	58,30	43,90
2	5,60	10
3	2,80	5
N	36	180

**Tabel 3.** Skor Mengganggu dengan Frekuensi Nokturia

Frekuensi Nokturia	Skor Mengganggu			
	N	0	1-9	10
0	33,30	33,90	6,90	0
1	58,30	43,90	69	0
2	5,60	10	90	0
3	2,80	5	60	30

**Tabel 4.** Deskripsi Tingkat Kecemasan Mahasiswa

Kategori	Total Mahasiswa (%)	Angkatan 2021 (%)	Angkatan 2020 (%)	Angkatan 2019 (%)	Laki-laki (%)	Perempuan (%)
Normal	80,10	90,60	78,60	72	86,10	78,90
Ringan-sedang	19,40	9,40	21,40	26,50	14,90	20,60
Berat	0,50	0	0	1,50	0	0,50
Berat Sekali	0	0	0	0	0	0
Total, N(%)	216 (100)	68 (100)	86 (100)	64 (100)	36 (100)	180 (100)

**Tabel 5.** Skor Mengganggu dengan Frekuensi Nokturia

Tingkat Kecemasan	Angka Kejadian Nokturia		Total N(%)	p-value
	Tidak Mengalami Nokturia n(%)	Mengalami Nokturia N(%)		
Normal	73 (33,80)	100 (46,30)	173 (80,10)	0.307
Ringan-sedang	12 (5,60)	30 (13,90)	42 (19,40)	
Berat	1 (0,50)	0 (0,00)	1 (0,50)	
Berat Sekali	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	
Total	86 (39,80)	130 (60,20)	216 (100)	

## PEMBAHASAN

Nokturia merupakan keluhan yang umum pada usia lanjut yang mengakibatkan tidur kurang optimal, namun pengaruh dari nokturia tersebut dirasakan lebih besar pada usia muda khususnya mahasiswa. Contohnya jika kualitas tidur mahasiswa menurun maka meningkatkan prevalensi penurunan kinerja akademik. Angka kejadian nokturia pada mahasiswa Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya mayoritas sebesar 130 responden (60,2%). Ketika nokturia dikatakan lebih dari dua kali berkemih, maka angka kejadian mahasiswa Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya menurun hingga 30 responden (13,9%). Jika dibandingkan pada penelitian yang dilakukan oleh Cornu *et al*,<sup>(8)</sup> terdapat terdapat 44 (21,7%) mahasiswa mengalami nokturia.

Berdasarkan hasil penelitian serta penelitian lain, prevalensi nokturia dewasa

muda pada perempuan lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki. Hal ini sesuai dengan review sistematis dari Bosch and Weiss<sup>(1)</sup>, yaitu angka kejadian nokturia pada dewasa muda lebih cenderung lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria. Patofisiologi yang tepat dari dominasi wanita pada prevalensi nokturia tidak dipahami dengan jelas. Menurut Bosch dan Weiss<sup>(1)</sup>, faktor terkait yang memungkinkan adalah merawat anak atau bayi. Namun, dalam populasi tidak terdapat mahasiswi yang memiliki bayi. Faktor yang memungkinkan juga adalah kecenderungan wanita muda untuk mengalami insomnia.

Salah satu faktor risiko nokturia adalah obesitas. Obesitas dapat menyebabkan nokturia dengan meningkatkan produksi urin atau frekuensi berkemih. Kemungkinan mekanisme peningkatan produksi urin adalah orang yang mengalami obesitas cenderung untuk sering makan atau minum

pada malam hari.<sup>(9)</sup> Mekanisme lain menyebutkan bahwa tekanan pada intraabdominal bisa menyebabkan nokturia. Menurut studi berdasarkan data NHANES, BMI yang tinggi dan obesitas secara signifikan berhubungan dengan prevalensi nokturia pada pria dan wanita. Namun, beberapa penelitian tidak menunjukkan hubungan yang positif terhadap obesitas dan nokturia. Pada penelitian di Indonesia, tidak ditemukan hubungan antara IMT dengan nokturia. Hal ini mungkin disebabkan oleh populasi penelitian dan distribusi usia responden yang bervariasi.<sup>(10)</sup>

Sesuai dengan definisi nokturia oleh ICS, nokturia merupakan keluhan atau seberapa mengganggu frekuensi berkemih. Hal ini ditunjukkan melalui kuisisioner ICIQ-N pada bagian skor mengganggu melalui skala satu hingga sepuluh. Menurut studi meta analisis oleh Cornu *et al*, tidak banyak orang terganggu dengan 1 kali berkemih pada malam hari, namun skor mengganggu semakin tinggi pada episode lebih dari 2 kali berkemih. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian bahwa keparahan nokturia, berbanding lurus dengan meningkatnya skor mengganggu. Dalam hasil penelitian, terdapat 6,9% responden tidak mengalami nokturia yang menyatakan ketergangguan (skor 1-9), hal ini mengindikasikan bahwa ketidakpahaman pertanyaan terhadap gangguan terkait dengan nokturia. Beragam studi penelitian menyatakan bahwa nokturia merupakan gejala yang mengganggu dan memiliki pengaruh terhadap kualitas hidup.<sup>(3)</sup>

Kecemasan adalah perasaan khawatir, gelisah dan perasaan lain yang membuat seseorang merasa tidak nyaman.<sup>(11)</sup> Usia muda lebih mudah untuk mengalami kecemasan, karena kesiapan mental dan jiwa yang belum matang serta kurangnya pengalaman. Bagi mahasiswa, terdapat tiga penyebab utama kecemasan yaitu: performa akademik, terkanan untuk sukses, dan rencana setelah lulus. Sehingga, mayoritas

mahasiswa yang mengalami kecemasan adalah mahasiswa pada tingkat akhir. Kuisisioner tingkat kecemasan mandiri diperlukan untuk mendeteksi dan memahami kesehatan mental dari responden. Hasil penelitian menyatakan tingkat kecemasan mahasiswa Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya mayoritas berada pada tingkat normal sebanyak 173 mahasiswa (80,1%), disusul dengan tingkat ringan hingga sedang sebanyak 42 mahasiswa (19,4%) dan tingkat berat sebanyak 1 mahasiswa (0,5%).

Dibandingkan dengan hasil penelitian, studi-studi sebelumnya memiliki prevalensi tingkat kecemasan yang lebih tinggi. Menurut penelitian *cross-sectional* yang dilakukan di Bangladesh, tingkat kecemasan ringan hingga sedang pada mahasiswa agrikultur pada 2020 sebesar 39,32%. Variasi ini bisa disebabkan karena waktu pelaksanaan penelitian, perbedaan kurikulum, lingkungan sosial, serta edukasi.<sup>(12)</sup> Pelaksanaan penelitian dilakukan pada masa transisi dari Pembelajaran Jarak Jauh (PJJ) menjadi tatap muka sehingga bisa menjadi faktor perbedaan prevalensi pada tiap penelitian. Prevalensi tingkat kecemasan juga berbeda jika dibandingkan dengan mahasiswa kedokteran. Sebuah pendapat subjektif menyatakan bahwa beban akademik yang dibebankan kurikulum dan jadwal yang padat menjadi penyebab tingginya tingkat kecemasan pada mahasiswa kedokteran.<sup>(13)</sup>

Jika dilihat berdasarkan jenis kelamin, persentase tingkat kecemasan ringan hingga sedang pada laki-laki sebesar 14,9% dan perempuan sebesar 20,6%. Perempuan lebih banyak mengalami kecemasan, depresi, dan stres dibandingkan laki-laki. Hal ini disebabkan perempuan lebih sensitif terhadap hal-hal yang bersifat tantangan dan ancaman.<sup>(14)</sup>

Bersamaan dengan penelitian yang diadakan bulan Mei hingga Juli 2022, mahasiswa angkatan 2021 berada pada semester



2, angkatan 2020 pada semester 4, dan angkatan 2019 pada semester 6. Perkuliahan Fakultas Teknologi Pertanian memiliki sistem perkuliahan yang sama pada perkuliahan non-kedokteran yaitu beban SKS yang berbeda pada tiap individu. Sehingga sulit untuk menimbang perbedaan tingkat kecemasan dengan beban SKS yang diberikan. Kesibukan tiap angkatan juga berbeda, angkatan 2021 serta 2020 melaksanakan kegiatan akademik seperti perkuliahan serta ujian-ujian praktikum, sedangkan angkatan 2019 melaksanakan perkuliahan akademik beserta persiapan Praktik Kerja Lapangan (PKL). Meski beban akademik menjadi momok yang paling banyak dibicarakan, namun tentu ada banyak faktor lain yang berkaitan dengan depresi, kecemasan, dan stres mahasiswa. Depresi dinyatakan memiliki hubungan dengan mahasiswa yang tinggal di kos. Kepercayaan atau agama juga dapat berasosiasi dengan depresi, dan kecemasan berhubungan dengan semester yang ditempuh. Dampak kecemasan yang berlebihan pada mahasiswa telah terbukti menyebabkan peningkatan prevalensi penurunan kesehatan fisik, mental yaitu depresi, serta kinerja akademik mahasiswa yang berujung pada penurunan kualitas hidup.<sup>(15)</sup>

Berdasarkan penelitian terdahulu, tingkat kecemasan sedang atau berat secara signifikan dikaitkan dengan risiko nokturia setidaknya dua kali per malam.<sup>(16)</sup> Hal ini juga diperkuat oleh sebuah *systematic review* oleh Bliwise<sup>(5)</sup>, yang berfokus pada hubungan antara nokturia dan depresi/kecemasan mengungkapkan bahwa depresi dan nokturia sering berdampingan secara bersamaan. Di sisi lain, pada penelitian oleh Cornu *et al*<sup>(6)</sup> menyatakan bahwa tidak ada perbedaan tingkat kecemasan pada mahasiswa yang mengalami nokturia maupun tidak.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan antara lain penelitian ini dilakukan pada masa pandemi COVID-19, se-

hingga saat melakukan kriteria eksklusi secara online, terjadi kemungkinan bias. Penelitian juga tidak meneliti sumber yang menjadi penyebab munculnya kecemasan pada mahasiswa Fakultas Teknologi Pertanian.

## **SIMPULAN**

Nokturia merupakan gejala yang sering dialami oleh mahasiswa Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya selama pandemi COVID-19 dengan skor mengganggu yang meningkat seiring dengan meningkatnya frekuensi nokturia. Mayoritas tingkat kecemasan pada mahasiswa berdasarkan memiliki tingkat kecemasan normal. Terdapat peningkatan tingkat kecemasan ringan hingga sedang pada angkatan 2019 dibandingkan dengan angkatan 2021. Terdapat hubungan yang tidak signifikan antara tingkat kecemasan dengan angka kejadian nokturia pada mahasiswa Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Brawijaya selama pandemi COVID-19.

Karena penelitian ini dilakukan secara daring, maka perlu dilakukan penelitian kembali setelah pandemi COVID-19 dengan melakukan kriteria eksklusi subjek secara tatap muka agar tidak terjadi kemungkinan bias serta perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai penyebab munculnya kecemasan pada mahasiswa non-kedokteran.

## **TERIMA KASIH**

Ucapan terima kasih diucapkan kepada seluruh responden yang telah bersedia mengikuti penelitian ini.

## **KONFLIK KEPENTINGAN**

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Bosch JL, Weiss JP. The prevalence dan causes of nocturia. *J Urol*. 2013;189(1 Suppl):S86-S92.

2. Wang Y, Hu H, Xu K, Zhang X, Wang X, Na Y, et al. Prevalence, risk factors, dan symptom bother of nocturia: a population-based survey in China. *World J Urol.* 2015;33(5):677-83.
3. Przydacz, M., Skalski, M., Golabek, T., Sobański, J.A., Klasa, K., Świerkosz, A., Dudek, D. dan Chłosta, P., 2018. Nocturia has no impact on depression severity in patients suffering from depression but correlates with sleep quality. *Psychiatr Pol*, 52, pp.835-42.
4. Crocq, M.A., 2015. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(3), p.319.
5. Bliwise, D.L., Wagg, A. dan Sdan, P.K., 2019. Nocturia: a highly prevalent disorder with multifaceted consequences. *Urology*, 133, pp.3-13.
6. Adityagama M and Rahardjo HE. The use of consultation on Incontinence Questioner – Nocturia (ICIQ-N) in Indonesian population: an affirmation study [version 1; peer review: 2 approved with reservations]. *F1000Research* 2022, **11**:1043
7. Setyowati, A., Chung, M.-H., & Yusuf, A. (2019). Development of self-report assessment tool for anxiety among adolescents: Indonesian version of the Zung self-rating anxiety scale. *Journal of Public Health in Africa*, 10(s1).
8. Cornu, J.N., Abrams, P., Chapple, C.R., Dmochowski, R.R., Lemack, G.E., Michel, M.C., Tubaro, A. dan Madersbacher, S., 2012. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, dan management—a systematic review dan meta-analysis. *European urology*, 62(5), pp.877-890.
9. Moon, S., Chung, H.S., Yu, J.M., Ko, K.J., Choi, D.K., Kwon, O., Lee, Y.G. dan Cho, S.T., 2019. The association between obesity dan the nocturia in the US population. *International neurourology journal*, 23(2), p.169.
10. Daryanto, B., Purnomo, A.F., Budaya, T.N., Prayitnaningsih, S. and Dewi, N.A., 2022. INDO-NESEAN PEOPLE RISK FACTORS OF NOCTURIA (TWO OR MORE VOIDS PER NIGHT) OLDER THAN 40 YEARS-OLD. *Malang Neurology Journal*, 8(2), pp.104-108.
11. Febriyanti, E., & Melli, A. (2020). Tingkat Kecemasan Mahasiswa Keperawatan Dalam Menghadapi Pandemi Covid-19 di Kota Kupang. *Jurnal Nursing* 11 (3).
12. Hoque, M.N., Hannan, A., Imran, S., Alam, M.A., Matubber, B. and Saha, S.M., 2021. Anxiety and its determinants among undergraduate students during E-learning in Bangladesh amid covid-19. *Journal of Affective Disorders Reports*, 6, p.100241.
13. Kulsoom, B. and Afsar, N.A., 2015. Stress, anxiety, and depression among medical students in a multiethnic setting. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, p.1713.
14. Astutik, E., Sebayang, S.K., Puspikawati, S.I., Tama, T.D., Sintha, D.M. dan Dewi, K., 2020. Depression, anxiety, dan stress among students in newly established remote university campus in Indonesia. *Malaysian Journal of Medicine dan Health Sciences*, 16(1), pp.270-277.
15. Mardea, N.A., WIDAYANTI, A.W. dan KRISTINA, S.A., 2020. Stress level comparison between pharmacy students dan non-pharmacy students in Indonesia. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(3).
16. Bower, W.F., Whishaw, D.M. and Khan, F., 2017. Nocturia as a marker of poor health: causal associations to inform care. *Neurourology and urodynamics*, 36(3), pp.697-705.

## Tinjauan Pustaka

## Pendekatan Diagnosa dan Tatalaksana Terkini Orbitopati Grave *Unveiling Modern Strategies for Diagnosing and Treating Grave Orbitopathy*

Michelle Anisa Ujjianto<sup>1</sup>, Felita Galih Perwita Sari<sup>1</sup>, M. Farid Rakhman<sup>2</sup><sup>1</sup> Paska sarjana, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia<sup>2</sup> Departemen Penyakit Dalam, RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung, Indonesia

Diterima 2 Desember 2023; direvisi 22 Januari 2024; publikasi 25 Februari 2024

## INFORMASI ARTIKEL

## ABSTRAK

## Penulis Koresponding:

M. Farid Rakhman. Departemen Penyakit Dalam, RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Jl. Dr. Rivai No.6, Penengahan, Kec. Tj. Karang Pusat, Kota Bandar Lampung, Lampung, 35112.

## Email:

[muhammadfaridrakhmans10@gmail.com](mailto:muhammadfaridrakhmans10@gmail.com)

Orbitopati Graves (*Graves' orbitopathy*, GO), disebut juga *thyroid eye disease* atau *thyroid-associated orbitopathy* suatu kondisi terjadinya inflamasi, hipertrofi otot okular, adipogenesis, dan edema (akibat akumulasi glikosaminoglikan), yang menyebabkan remodelling, ekspansi jaringan, dan/atau fibrosis jaringan fibroadiposa maupun otot ekstraokular di orbit, yang terjadi sebagai manifestasi ekstra tiroid dari penyakit tiroid autoimun, baik *grave disease* (GD) maupun tiroiditis Hashimoto.

Dasar patofisiologi GO, adalah infiltrasi sel B, sel T dan fibroblas CD34+ pada orbita. Sel B menghasilkan IGF (*insulin-like growth factor*), dimana IGF dan TRab (*Thyroid-Receptor antibodies*) masing-masing merangsang kompleks reseptor IGF (*insulin-like growth factor*) dan reseptor tirotropin pada permukaan membran sel CD34+, yang menyebabkan perluasan jaringan orbital, penonjolan orbital, dan kompresi saraf optik dan mendorong bola mata sehingga terjadi eksoftalmus.

Perjalanan penyakit alami GO terdiri atas fase aktif (dimana terjadi inflamasi dengan manifestasi yang tampak jelas), diikuti fase plateau (manifestasi GO menjadi stabil) dan perlahan-lahan meninggalkan tanda dan gejala sisa yang khas (fase tidak aktif); keseluruhan proses tersebut diyakini berlangsung 18-24 bulan pada pasien yang tidak diobati. Manifestasi penyakit GO ini sangat dipengaruhi pada fase apa penyakit tersebut saat ditemukan.

Tujuan terapi GO adalah memperpendek fase aktif penyakit dan mengurangi manifestasi mata sisa pada fase inaktif, Secara garis besar, penanganannya terbagi atas penanganan umum dan penanganan sesuai derajat penyakit.

Pengobatan GO seringkali belum memberikan hasil yang memuaskan dan terkadang diperlukan pembedahan untuk mengatasi manifestasi klinis sisa. Tinjauan ini dibuat untuk memberikan gambaran terbaru mengenai patogenesis, dan pengobatan GO, diharapkan dapat meningkatkan kualitas penanganan GO dan memberikan hasil yang lebih baik.

*Kata Kunci:* Graves orbitopathy; diagnosis; manajemen.

---

ABSTRACT

Graves' Orbitopathy (GO), also known as thyroid eye disease or thyroid-associated orbitopathy is characterized by inflammation, ocular muscle hypertrophy, adipogenesis, and oedema (due to glycosaminoglycan accumulation). This condition leads to remodeling, tissue expansion, and/or fibrosis within the fibroadipose tissue or extraocular muscles of the orbit. GO manifests as an extrathyroidal aspect of autoimmune thyroid diseases in both Grave's disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis.

The pathophysiological foundation of GO entails the infiltration of B cells, T cells, and CD34+ fibroblasts in the orbit. B cells generate IGF (insulin-like growth factor), wherein IGF and TRab (Thyroid-Receptor antibodies) stimulate the IGF receptor complex and thyrotropin receptor (respectively) on the surface of CD34+ cells which triggers orbital tissue expansion, orbital protrusion, optic nerve compression, and eyeball displacement, resulting in exophthalmos.

GO progress through an active phase (characterized by inflammation with visible manifestations), followed by a plateau phase (stabilization of GO manifestations), and a gradual resolution of distinctive residual signs and symptoms (inactive phase). This entire process spans between 18-24 months in untreated patients, where disease manifestations significantly depend on the phase during which the disease is identified.

GO therapy is intended to shorten the active phase and suppress its residual eye manifestations during the inactive phase. In general, GO therapy is categorized into general and disease severity-specific approaches.

GO therapy often falls short of providing satisfactory results, prompting need of surgery to address lingering clinical manifestations. This review presents the latest insights into the pathogenesis and treatment of GO for better management and outcomes.

*Keywords: Graves orbitopathy; diagnosis; management.*

---

## PENDAHULUAN

Orbitopati grave (*graves' orbitopathy*, GO), juga dikenal sebagai *thyroid eye disease* atau *thyroid-associated orbitopathy* merupakan manifestasi ekstra thyroid dari penyakit tiroid autoimun, baik *grave disease* (GD),<sup>(1-3)</sup> maupun tiroiditis hashimoto.<sup>(2-4)</sup> Orbitopati grave adalah gejala *grave disease* ekstratiroidal yang paling umum terjadi (orbitopati grave dialami sekitar 25-50% pasien *grave disease*).<sup>(5)</sup> Pada *Graves' orbitopathy*, terjadi suatu autoimun yang melibatkan Sel B, Sel T dan fibroblast CD34+ yang menginfiltrasi orbita, yang mengakibatkan inflamasi, hipertrofi otot ocular, adipogenesis, dan edema (akibat akumulasi glikosaminoglikan),<sup>(6)</sup> menyebabkan *remodelling*, ekspansi jaringan, dan/atau fibrosis jaringan fibroadiposa maupun otot ekstra-ocular di orbit.<sup>(5)</sup>

Studi Savitri *et al*, menunjukkan bahwa prevalensi orbitopati grave di Indonesia sekitar 50% dari seluruh pasien *grave disease*,<sup>(7)</sup> Sedangkan studi Subekti Imam menunjukkan prevalensi orbitopati grave secara klinis (menggunakan kriteria *Bartley*) di Indonesia sebanyak 37,3% dari pasien *grave disease*, namun apabila menggabungkan klinis dan CT scan, prevalensinya mencapai 83,6% pasien *grave disease*.<sup>(8)</sup> Orbitopati grave lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria. Orbitopati grave dapat terjadi pada semua usia, namun puncak insidennya terjadi pada usia dekade 3 hingga 5 dan memiliki kecenderungan bermanifestasi lebih berat pada pasien yang berusia lebih tua.<sup>(9)</sup>

Pengobatan orbitopati grave seringkali belum memberikan hasil yang memuaskan dan terkadang diperlukan pembedahan untuk mengatasi manifestasi klinis sisa<sup>(10)</sup>.

Tinjauan ini dibuat untuk memberikan gambaran terbaru mengenai patogenesis, dan pengobatan orbitopati grave, diharapkan dapat meningkatkan kualitas penanganan orbitopati grave dan memberikan hasil yang lebih baik.

### Definisi

Orbitopati Graves (*Graves' orbitopathy, GO*), disebut juga *thyroid eye disease* atau *thyroid-associated orbitopathy* suatu kondisi terjadinya inflamasi, hipertrofi otot ocular, adipogenesis, dan edema (akibat akumulasi glikosaminoglikan)<sup>(6)</sup>, yang menyebabkan *remodelling*, ekspansi jaringan, dan/atau fibrosis jaringan fibroadiposa maupun otot ekstraokular di orbit,<sup>(5)</sup> yang terjadi sebagai manifestasi ekstra tiroid dari penyakit tiroid autoimun, baik *grave disease* (GD),<sup>(1,2)</sup> maupun tiroiditis hashimoto.<sup>(2,4)</sup>

Pada GO, terjadi infiltrasi sel B, sel T dan fibroblas CD34<sup>+</sup> pada orbita. Sel B kemudian menghasilkan IGF (*insulin-like growth factor*). IGF tersebut serta dan TSab (*Thyroid-stimulating antibodies*) masing-masing akan merangsang kompleks reseptor IGF (*insulin-like growth factor*) dan reseptor tirotropin pada membran sel CD34<sup>+</sup>, menyebabkan produksi sitokin dan asam hialuronat, yang selanjutnya menyebabkan perluasan jaringan orbital, penonjolan orbital, dan kompresi saraf optik dan mendorong bola mata sehingga nampak menonjol. Selain tirotropin dan IGF, PDGF-BB juga merangsang fibroblas CD34<sup>+</sup> untuk memproduksi asam hialuronat dan glikosaminoglikan lain. Leptin yang dihasilkan adiposit juga diperkirakan berperan dalam peradangan lokal.<sup>(6,11)</sup>

### EPIDEMIOLOGI

Prevalensi orbitopati grave di dunia diperkirakan sebesar 7,9% pada pasien *grave disease* eutiroid, 10,36% pada pasien *grave disease* hipotiroid, dan 86,2% pada pasien *grave disease* hipertiroid.<sup>(12)</sup>

Di Indonesia, terdapat 2 studi mengenai prevalensi orbitopati grave pada *grave disease*. Dalam studi Savitri et al, prevalensi orbitopati grave di Indonesia adalah 50% dari seluruh pasien GD<sup>(7)</sup>, Sedangkan dalam studi Subekti Imam prevalensi orbitopati grave secara klinis (menggunakan kriteria *Bartley*) di Indonesia sebanyak 37,3% dari pasien *grave disease*, namun apabila menggabungkan klinis dan CT scan, prevalensinya mencapai 83,6%.<sup>(8)</sup>

Perempuan memiliki risiko GO 2 hingga 6 kali lebih besar dibanding laki-laki<sup>(13)</sup>, salah satu penyebab penyakit tiroid autoimun lebih banyak terjadi pada wanita adalah perbedaan hormonal, dimana kadar estrogen pada wanita menjadi salah satu faktor utama dalam patogenesis penyakit tiroid autoimun.<sup>(14)</sup>

Namun, meskipun perempuan lebih sering, kasus GO yang berat justru lebih banyak terjadi pada pria berusia lebih dari 50 tahun,<sup>(13)</sup> hal ini mungkin berkaitan dengan penurunan kadar estradiol seiring usia pada laki-laki,<sup>(15,16)</sup> sedangkan estradiol berkaitan dengan patofisiologi autoimunitas tiroid.<sup>(17)</sup> GO (berbagai derajat) memiliki puncak bimodal. Pada perempuan, insidensi tertinggi pada usia 40–44 tahun dan 60–64 tahun, sedangkan pada laki-laki, insidensi tertinggi pada usia 45–49 tahun dan 65–69 tahun.<sup>(9)</sup>

Khong *et al*, mengidentifikasi bahwa semakin tua saat terdiagnosa dan semakin lama hipertiroid pada GD semakin besar pula risiko untuk menderita GO, selain itu rokok juga faktor risiko terjadi GO.<sup>(18)</sup> Dalam studi Mathur et al, didapatkan bahwa rokok, jenis kelamin laki laki dan semakin tinggi CAS berkaitan dengan derajat keparahan GO.<sup>(19)</sup> Sementara itu, dalam sebuah analisa multivariat yang dilakukan Lat *et al*, didapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki dan peningkatan TRAb (*thyroid hormone receptor antibody*) berkaitan dengan derajat keparahan GO, (masing-

masing memiliki OR (*odds rasio*) 3,71, P=0,041 dan OR 1,02, P = 0,007).<sup>(20)</sup>

## PATOFISIOLOGI

Dasar patofisiologi GO, adalah infiltrasi sel B, sel T dan fibroblas CD34<sup>+</sup> pada orbita. Sel B menghasilkan IGF (*insulin-like growth factor*), dimana IGF dan TSab (*Thyroid-stimulating antibodies*) masing-masing akan merangsang kompleks reseptor IGF (*insulin-like growth factor*) dan reseptor tiotropin pada permukaan membran sel CD34<sup>+</sup>, yang selanjutnya menyebabkan perluasan jaringan orbital, penonjolan orbital, dan kompresi saraf optik dan mendorong bola mata sehingga nampak menonjol.<sup>(6,11)</sup>

Patofisiologi awal GO diperkirakan berhubungan dengan ketidakseimbangan Th1/Th2 dan sel T CD4<sup>+</sup>.<sup>(21)</sup> Penelitian menunjukkan bahwa pasien GO tahap awal memiliki rasio sel CD8-/IFN- $\gamma$ +T dan sel CD8-/IFN- $\gamma$ + T (Th1) yang jauh lebih tinggi dibandingkan sel CD8-/IL-4+T (Th2),<sup>(22)</sup> dimana sel T helper (Th) merupakan mayoritas sel T CD4<sup>+</sup>, sedangkan sel T sitotoksik (Tc) dan sel T suppressor (Ts) merupakan mayoritas sel T CD8<sup>+</sup>. Sel Th bertugas dalam meningkatkan imunitas humoral atau seluler, sedangkan sel Ts berperan supresif untuk mengendalikan aktivitas dan/atau transformasi sel Th. Sel T CD4<sup>+</sup> yang teraktivasi pada pasien GD menghasilkan sitokin dan zat inflamasi, membentuk subpopulasi Th1, Th2, Th17, dan Treg yang berkontribusi besar terhadap patofisiologi GO.<sup>(23)</sup>

Disisi lain, pada pasien GO, Fibroblas orbital yang distimulasi sitokin inflamasi TNF- $\alpha$  dan IFN- $\gamma$  menghasilkan sejumlah besar faktor yang mengaktivasi sel B sehingga meningkatkan aktivitas sel B CD20<sup>+</sup> di jaringan retrobulbar dan pada akhirnya mengarah pada produksi antibody.<sup>(24,25)</sup> Antibodi ini mengaktifkan fibroblas CD34<sup>+</sup> yang selanjutnya mendorong terjadinya GO.

Defisiensi regulator sel B yang seharusnya menghasilkan IL-10 yang berfungsi menekan aktivasi sel Th17 dan IFN- $\gamma$ , mengakibatkan peningkatan aktivitas sel Th17 dan IFN- $\gamma$  juga berkontribusi pada patofisiologi GO <sup>(26)</sup>. Selain itu, disfungsi sel T regulator dan CTLA-4 juga ditemukan pada pasien GO, mengungkapkan potensi hubungannya dengan penyakit ini.<sup>(27)</sup> Penelitian terbaru menunjukkan bahwa sub tipe sel T sitotoksik CD4<sup>+</sup> yang mengekspresikan respon sitotoksik, kemotaktik, dan inflamasi memediasi inflamasi dan remodeling orbital.<sup>(28)</sup>

Fibroblas CD34<sup>+</sup> juga memiliki peran signifikan pada GO sedang hingga berat. Populasi fibroblas orbital GO yang homogen mengandung sub tipe CD34<sup>+</sup> dan CD34<sup>-</sup>, yang menunjukkan kurangnya keseragaman. Fibroblas ini, bersama dengan CD34<sup>+</sup> OF, berada di orbita serta sirkulasi dan berperan aktif sebagai sel target dan efektor dalam perluasan jaringan orbita.<sup>(29)</sup> Fibroblas pada jaringan mata yang sehat adalah fibroblas CD34<sup>+</sup>, namun masih belum jelas apakah sel lain juga menghasilkan fibroblas CD34<sup>+</sup>.<sup>(29)</sup>

Pada GO, terjadi ketidakseimbangan antara limfosit dan fibroblas yang dibuktikan dengan adanya peningkatan ekspresi IL-17 R, CD80, dan CD86 pada permukaan fibroblas orbita. Interaksi antara fibroblas dan sel Th17 ini yang merangsang respon inflamasi pada jaringan orbita, sementara protein inflamasi makrofag 3 merekrut dan mempertahankan fenotip sel Th17,<sup>(27)</sup> Selain itu, fibroblas, sel B, dan sel T pada saat terjadi GO menunjukkan ekspresi berlebih dari IGF-IR (*Insulin-like Growth Factor-I Receptor*), yang menginduksi respons seluler pada fibroblast saat berikatan dengan thyroid-stimulatory immunoglobulin Gs (IgGs).<sup>(30-33)</sup>

Proliferasi fibroblas mendorong terjadinya perluasan jaringan orbital di dalam tulang orbita.<sup>(34)</sup> Secara khusus, IGF-IR berkorelasi dengan THSR dan membentuk

kompleks struktural pada permukaan membran fibroblas orbita.<sup>(32)</sup> Kompleks reseptor TSHR dan IGF-IR diaktifkan oleh IgG dan IGF-I patogenik. Aktivasi ini, kemudian menghasilkan produksi molekul inflamasi dan glikosami-noglikan, termasuk asam hialuronat.<sup>(35)</sup> Selain itu, kompleks reseptor TSHR/IGF-IR juga terlibat dalam induksi MHC II dan protein B7 (CD80, CD86, dan programmed death ligand 1) pada fibroblas.

Fibroblas bertanggung jawab untuk mengantarkan antigen ke sel T melalui protein B7, CD40, dan MHC-II dimana kedua tipe sel ini saling bergantung dalam diferensiasinya.<sup>(36,37)</sup> Sehingga, dengan menghambat IGF-IR dapat mengurangi ekspresi MHC-II dan protein B7 pada fibroblas, yang pada akhirnya membatasi aktivasi dari sel T dan B. Fibroblas CD34 memproduksi dan mengekskresi Slit2, yang menghambat ekspresi MHC-II dan protein B7 pada fibroblas CD34+.

Selain itu, adiposit juga berperan dalam pengembangan GO.<sup>(38)</sup> Sebagai respon terhadap TNF- $\alpha$ , adiposit menghasilkan *Monocyte chemoattractant protein 1*

(MCP-1), yang bertugas untuk merekrut makrofag. Kemudian, setelah diaktifkan makrofag ini mengeluarkan mediator inflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ , yang memicu respon inflamasi di sekitar jaringan adiposa.<sup>(39,40)</sup> MCP-1 juga mungkin menjadi salah satu faktor yang mendorong terjadinya migrasi fibroblas CD34+.<sup>(41)</sup>

Penelitian pada tingkat molekuler telah mengungkapkan perbedaan yang signifikan berbagai derajat perubahan dan ekspresi gen pada pasien GO.<sup>(42-44)</sup> Sebuah investigasi protein pada jaringan mata dari pasien GO telah berhasil mengidentifikasi 13 protein (Tabel 1) yang mengalami peningkatan ekspresi berlebih secara signifikan yang berhubungan dengan inflamasi, diferensiasi jaringan adiposa, metabolisme lipid, dan remodeling jaringan pada GO. Penelitian lebih lanjut bahkan berhasil mengidentifikasikan setidaknya 12 gen (tabel 2) yang mengalami perubahan ekspresi (*differentially expressed genes, DEG*) pada sampel jaringan adiposa orbital, yang juga diperkirakan berkaitan dengan patofisiologi GO.<sup>(45,46)</sup>

**Tabel 1.** Protein yang mengalami peningkatan ekspresi pada GO

Gen	Deskripsi Gen	Peningkatan Regulasi	Fungsi	Ref
<b>PTRF</b>	<i>polymerase I and transcript release factor</i>	3,4 kali lipat	Terlibat dalam interaksi antara <i>fatty acid synthase</i> (Fasn) dan <i>caveolin-1</i> (Cav 1), yang menginduksi terjadinya akumulasi lemak intraseluler	(44,47)
<b>SPTN4</b>	<i>beta IV spectrin</i>	6,2 kali lipat	Regulasi sinyal <i>vascular endothelial growth factor</i> (VEGF)	(44,48)
<b>REXO1</b>	<i>cell-cycle elongin A binding protein 1</i>	6,2 kali lipat	Regulasi dari elongasi proses transkripsi	(44,49)
<b>AOC3</b>	<i>semicarbazide-sensitive metalloproteinase amine oxidase 3</i>	3,4 kali lipat	Meningkatkan leukostasis	(44,50)
<b>GTPB2</b>	<i>GTP-Binding Protein 2</i>	5,6 kali lipat	Terlibat dalam adipogenesis dan metabolis lipid	(44,51)
<b>XYLB</b>	<i>xylulokinase homolog</i>	4,1 kali lipat	Faktor yang meregulasi proses metabolis glukosa dan lipogenesis	(44,52)
<b>H4</b>	<i>protein pointing to cell proliferation histone H4</i>	2,8 kali lipat	Mempertahankan integritas genom dan proliferasi sel	(44,53)
<b>ATS14</b>	<i>ADAM metalloproteinase with thrombospon-din type 1 motif 14</i>	2,7 kali lipat	Molekul yang mungkin untuk remodeling dari extracellular matrix (ECM)	(44,54)
<b>POTEF</b>	<i>POTE ankyrin domain family member F</i>	5,4 kali lipat	Terlibat dalam pengikatan protein, nukleotida, dan ATP, serta fungsi biologis lainnya; mempengaruhi regulasi enzim, aktivitas katalitik, transporter, dan aktivitas transferase	(44,55)
<b>LCN1</b>	<i>lipocalin 1</i>	3,6 kali lipat	Berperan dalam regulasi pertumbuhan sel, jalur transduksi sinyal, dan adhesi sel melalui	(44,56)

			membran/sitoskeletal	
<b>KIF1A</b>	<i>KIF1A kinesin family member 1 A</i>	3,6 kali lipat	Protein motorik untuk gerakan terarah di sepanjang ujung mikrotubulus akson saraf	(44,57)
<b>ANXA2</b>	<i>KIF1A kinesin family member 1 A</i>	3 kali lipat	Mempertahankan integritas pembuluh darah dan mencegah rekrutmen leukosit inflamasi ke lokasi cedera	(44,58)
<b>CAV1</b>	<i>cavin</i>	3 kali lipat	Protein yang diperlukan untuk pembentukan caveolae yang berfungsi untuk endositosis, transduksi sinyal, transpor lipid dan transpor kolesterol	(44,47)

**Tabel 2.** Gen yang mengalami perubahan ekspresi pada GO

<b>Gene Symbol</b>	<b>Deskripsi Gen</b>	<b>Perubahan Ekspresi</b>	<b>Fungsi</b>	<b>Ref</b>
<b>IRX1</b>	<i>Iroquois homeobox protein 1</i>	Peningkatan regulasi sebesar log <sup>2</sup> +4,24	Regulasi siklus sel	(46,59)
<b>HOXB2</b>	<i>Homeobox B2</i>	Peningkatan regulasi sebesar log <sup>2</sup> +3,32	Regulasi proliferasi dan migrasi sel	(46,60)
<b>S100B</b>	<i>S100 Ca-binding protein B</i>	Peningkatan regulasi sebesar log <sup>2</sup> +2,8	Kontrol komunikasi antar sel dan pertumbuhan sel	(46,61)
<b>KCNA4</b>	<i>Kalium voltage-gated channel A member 4</i>	Peningkatan regulasi sebesar log <sup>2</sup> +2,57	Mediasi permeabilitas ion kalium yang bergantung pada tegangan pada membran	(46)
<b>FABP4</b>	<i>fatty acid binding protein 4</i>	Peningkatan regulasi	Faktor transkripsi inti yang meningkatkan inflamasi dan fibrosis	(46,62)
<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	<i>peroxisome proliferasi-activated receptor-<math>\gamma</math></i>	Peningkatan regulasi	Faktor transkripsi inti yang meningkatkan inflamasi dan fibrosis	(46,63)
<b>POMC</b>	<i>Proopiomelanocortin</i>	Peningkatan regulasi	Keterlibatan dalam respon imun dan neuroendokrin	(45,64)
<b>GNG3</b>	<i>G protein subunit gamma 3</i>	Peningkatan regulasi	Regulasi membran Golgi intraseluler melalui translokasi; Fungsi transduksi sinyal sel	(45,65)
<b>CXCR4</b>	<i>CXC motif chemokine receptor 4</i>	Peningkatan regulasi	Merangsang aktivasi sinyal <i>janus kinase 2 /signal transducer and activator of transcription 3</i> (JAK2/STAT3) dan <i>janus kinase 3 /signal transducer and activator of transcription 6</i> (JAK3/STAT6); mendorong pertumbuhan sel dan metastasis	(45,66,67)
<b>TLR4</b>	<i>Toll-like receptor 4</i>	Penurunan regulasi	Mengendalikan respons inflamasi dan imunologis	(45,68)
<b>CSF1R</b>	<i>colony stimulating factor 1 receptor</i>	Penurunan regulasi	Kaskade sinyal yang berikatan dengan CSF1 menyebabkan proliferasi dan diferensiasi monosit, makrofag	(45,69)
<b>LPAR3</b>	<i>lysophosphatidic acid receptor 3</i>	Peningkatan regulasi	Migrasi serta proliferasi sel dan metabolisme lipid	(45,70–72)

### MANIFESTASI KLINIS

Perjalanan penyakit orbitopati grave sangat mempengaruhi manifestasi orbitopati grave. Pada fase awal orbitopati grave terjadi inflamasi dengan manifestasinya yang tampak jelas (fase aktif), kemudian manifestasi orbitopati grave menjadi stabil (fase *plateau*) dan perlahan-lahan meninggalkan tanda dan gejala sisa yang khas (fase tidak aktif); keseluruhan proses tersebut diyakini berlangsung 18-24 bulan pada pasien yang tidak diobati.<sup>(9)</sup>

Studi Baixue Du (2020) pada populasi asia mendapatkan fakta bahwa 88,8% pasien berada pada fase inaktif dan 11,2% pasien berada pada aktif (atau *plateau*).<sup>(73)</sup>

Mayoritas pasien orbitopati grave mengalami gejala berupa retraksi kelopak mata, paparan bola mata, peradangan pada otot ekstraokular yang menyebabkan terjadinya eksoftalmus,<sup>(74)</sup> dimana retraksi kelopak mata dapat dikatakan sebagai manifestasi tersering orbitopati grave, terjadi pada 90-98% pasien orbitopati



grave.<sup>(75)</sup> Presentasi klinis orbitopati grave cenderung berkembang secara bertahap selama beberapa bulan.<sup>(76)</sup>

Namun, dalam penelitian oleh Muralidhar *et al*, didapatkan hasil yang berbeda, dimana dalam penelitian ini didapatkan 3 keluhan tersering adalah proptosis (65,1%), gejala mata kering seperti epifora (50,9%) dan rasa berpasir disertai sensasi terbakar (43,4%). Dalam penelitian ini juga didapatkan insidensi diplopia sebesar 23,6%.<sup>(77)</sup>

Dalam studi Baixue Du (2020), didapatkan perbedaan manifestasi pada perempuan dan laki-laki, dimana manifestasi diplopia, diskinesia restriktif, adanya kantong lemak pada mata, retraksi kelopak mata bawah, kongesti konjunktiva, kemosis, karunkel hiperemis dan strabismus lebih sering pada laki-laki dibanding perempuan. Sedangkan manifestasi retraksi kelopak mata atas lebih sering pada perempuan dibanding laki-laki.<sup>(73)</sup>

Manifestasi klinis orbitopati grave juga dipengaruhi lokasi jaringan lunak orbital yang terkena.<sup>(74)</sup> Studi Baixue Dua (2020) mendapatkan bahwa sekitar 50% pasien orbitopati grave mengalami pembesaran otot ekstraokular, dengan otot yang terbanyak mengalami kelainan adalah *m. rectus inferior* (79,9%), diikuti *m. rectus superior* (55,6%), *m. rectus medial* (49,5%), dan *m. rectus lateral* (28,2%). Dalam analisa lebih lanjut didapatkan bahwa sebanyak 27,4% mata mengalami pembesaran hanya 1 otot ekstraokular, 20,1% mengalami pembesaran 2 otot ekstraokular, 20,3% mengalami pembesaran 3 otot ekstraokular, dan 21,0% mengalami pembesaran 4 otot ekstraokular.<sup>(73)</sup> Studi Baixue tersebut berbeda dengan studi Davies (2013) yang mendapatkan bahwa kompleks otot rektuslevator superior yang menjadi otot yang paling sering terkena orbitopati grave. Menurut Davies, pembesaran kompleks otot rektuslevator superior juga menjadi penyebab utama retraksi kelopak mata atas.<sup>(78)</sup>

**Tabel 3.** Gejala klinis orbitopati grave pada perempuan dan laki-laki serta persentasenya.<sup>(73)</sup>

Gejala Klinis	Insidensi pada Perempuan (%)	Insidensi pada Laki-laki (%)	P-value	Insidensi keseluruhan (%)
Nyeri pada mata	25,10	24,10	0,49	24,80
Epifora	23,30	24,00	0,65	23,60
Diplopia	24,80	41,90	***	30,90
Mata kering	4,70	3,50	0,08	4,30
Fotofobia	11,10	9,60	0,18	10,60
Sensai mata berpasir	12,70	9,60	0,006	11,60
Proptosis	67,30	70,20	0,07	68,30
Pandangan kabur	8,60	10,40	0,07	9,20

**Tabel 4.** Tanda klinis orbitopati grave pada perempuan dan laki-laki serta persentasenya.<sup>(73)</sup>

Tanda Klinis	Insidensi pada Perempuan (%)	Insidensi pada Laki-laki (%)	P-value	Insidensi keseluruhan (%)
<i>Lid lag</i>	86,10	81,30	***	84,40
Retraksi kelopak mata atas	72,90	65,00	***	70,10
Kelopak mata bengkak	68,90	65,40	0,032	67,60
Diskinesia restriktif	55,40	76,10	***	62,70
Lagoftalmus	17,80	19,40	0,229	18,30
Kantong lemak pada mata	16,40	27,40	***	20,30
Retraksi kelopak mata bawah	10,90	16,10	***	12,70
Kongesti konjunktiva	10,60	22,80	***	14,90
Kemosis	10,10	15,70	***	12,10
Kelopak mata hiperemis	0,60	0,50	0,617	0,60
Karunkel hiperemis	0,90	3,50	***	1,80
Keterlibatan korneal	15,00	14,40	0,623	14,80

Strabismus	7,60	17,60	***	11,20
Trikiasis	5,50	5,10	0,622	5,30
Postur kepala kompensatik	2,20	3,00	0,166	2,50

Pembengkakan jaringan lunak orbital ekstrim, dikombinasikan dengan septum orbital yang ketat menyebabkan peningkatan tekanan intra-orbital dan terjadinya penekanan saraf optik dan mengakibatkan neuropati optik kompresif.<sup>(1,79)</sup> Manifestasi klinis yang terjadi akibat neuropati optik kompresif berupa penurunan ketajaman penglihatan, kelainan pupil aferen relatif, dan kelainan pada lapang pandang.<sup>(79)</sup> Manifestasi ini terjadi pada 3-5% pasien GO.<sup>(1,73,80)</sup>

Meskipun hampir 80% kasus GO terjadi bilateral, sebagian kasus GO dapat pula terjadi asimetris maupun unilateral.<sup>(73)</sup> GO asimetris terjadi pada 4-14% kasus,

sedangkan GO unilateral terjadi pada 9-34% kasus.<sup>(81-83)</sup> Penyebab terjadinya GO asimetris ini belum diketahui pasti, mungkin disebabkan perbedaan anatomi dan vaskularisasi.<sup>(9)</sup> Namun, pada beberapa kasus, GO unilateral dan asimetris dapat berkembang menjadi GO bilateral.<sup>(83,84)</sup> Menariknya, pada pasien manifestasi orbitopati unilateral ini lebih sering ditemukan pada GO eutiroid dan hipotiroid non-iatrogenik.<sup>(85)</sup>

Selain kelainan pada mata dan otot ekstraokular, pada GO dapat pula terjadi pembesaran kelenjar air mata, dimana hal ini ditemukan pada 11,7 pasien dengan GO.<sup>(73)</sup>

**Tabel 5.** Manifestasi Klinis Orbitopati Grave

**Manifestasi Klinis Graves' Ophthalmopathy**

**Perubahan pada Kelopak Mata**

1. Lateral flare – perubahan kontur kelopak mata atas, karena adanya jaringan parut antara glandula lakrimal dan aponeurosis m. levator
2. Lid lag – keterlambatan penutupan kelopak mata atas pada saat adanya gerakan bola mata ke bawah
3. Lagofthalmus – penutupan kelopak mata yang tidak sempurna
4. Retraksi kelopak mata bawah – pada 49% kasus GO
5. Retraksi kelopak mata atas – pada 90-98% kasus GO

**Perubahan pada Permukaan Bola Mata (Fase Aktif GO)**

1. Gejala sindroma mata kering – terjadi pada 13-20% pasien
2. Keratokonjungtivitis – pada 0,9% pasien
3. Mata kering yang persisten dengan adanya keratopati – pada 1-8% pasien
4. Ulserasi kornea, perforasi kornea, dan endoftalmitis – pada kasus yang sangat parah

**Perubahan pada Bola Mata**

1. Proptosis – penonjolan bola mata ke depan
2. Kongesti vena – kemerahan dan bengkak pada kelopak mata, kemosis
3. Peningkatan tekanan v. episklera – peningkatan tekanan bola mata, glaukoma sudut terbuka
4. Fraktur spontan dari dinding orbita media atau inferior – karena adanya dekompresi

**DIAGNOSIS**

Diagnosa *Graves' orbitopathy* (GO) ditegakkan apabila didapatkan:<sup>(86)</sup>

- a. Adanya tanda dan gejala abnormalitas pada mata
- b. Terdapat penyakit tiroid autoimun (*grave disease* atau tiroiditis hasimoto)
- c. Dieklusikannya diagnosa alternatif yang lain

Meskipun tidak ada tanda dan gejala yang spesifik untuk GO, diagnosa GO dapat langsung ditegakkan apabila ditemukan orbitopati bilateral yang simetris pada pasien hipertiroid akibat *Graves' Disease*.<sup>(86)</sup>

Meskipun keberadaan hipertiroid pada GO sangat mendukung diagnosa GO, keadaan eutiroid tidak mengeklusikan GO,<sup>(86,87)</sup> sekitar 10% pasien GO tidak

mengalami abnormalitas kadar tiroid.<sup>(87)</sup> Sehingga pada keadaan terdapat gambaran GO dengan keadaan eutiroid, pemeriksaan antibodi reseptor TSH untuk menegakkan diagnosa grave sangat membantu.<sup>(87)</sup>

Begitupun dengan obitopati unilaterial juga tidak mengeklusikan GO, dimana sekitar 15% pasien GO bisa saja mengalami orbitopati unilateral. Memang benar, GO adalah penyebab paling sering dari proptosis unilateral pada pasien grave. Dalam kasus seperti ini, sebuah hal yang bijaksana apabila dilakukan pencitraan orbital untuk menyingkirkan penyakit lain.<sup>(86)</sup>

Menurut Mourits, diagnosa GO yang akurat dapat ditegakkan apabila didapatkan kombinasi manifestasi berikut:<sup>(88)</sup>

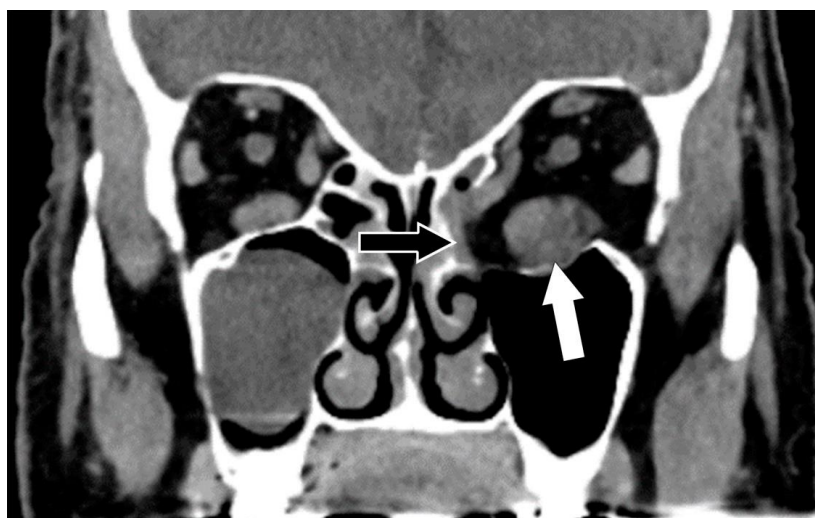
1. Retraksi kelopak mata atas
2. Eksoftalmus
3. Menurunnya gerakan mata, terutama restriksi elevasi mata
4. Terdapat riwayat *Graves' disease* (pada pasien atau keluarga)
5. Pembesaran otot extraokular pada pemeriksaan CT scan atau MRI
6. Adanya autoantibodi: TBII (*TSH-receptor-binding immunoglobulins*) atau anti-TPO (thyroid per-oxidase antibodies)

## PENCITRAAN

Pencitraan seperti USG, CT, dan MRI dapat membantu diagnosis GO.<sup>(76)</sup> Dengan penggunaan pencitraan, keterlibatan orbita bilateral dapat ditemukan pada 50-75% pasien GO.<sup>(86,89)</sup> Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan modalitas pencitraan orbital, terutama CT scan, membantu dalam menyingkirkan diagnosis banding GO.<sup>(90)</sup>

Selain membantu diagnosis yang tepat, pencitraan juga dapat membedakan antara fase inflamasi aktif dan tahap akhir fibrotik, merencanakan dekompresi bedah orbital dan penilaian tindak lanjut setelah perawatan.<sup>(76)</sup>

CT adalah metode pilihan untuk mengevaluasi struktur tulang orbital, termasuk remodeling dan perubahan pasca operasi setelah dekompresi orbital (Gambar 1). CT juga dapat secara akurat menunjukkan edema kelopak mata, prolaps kelenjar lakrimal, dan peningkatan lemak orbital yang dapat menyebabkan peregangan saraf optik.<sup>(87)</sup> Kerugiannya adalah beban radiasi. Sedangkan, MRI tidak memiliki beban radiasi sama sekali dan dapat membantu membedakan GO aktif dan *burned-out* GO.<sup>(88)</sup>



**Gambar 1.** CT Coronal dengan kontras menunjukkan pembesaran otot rektus inferior kiri (panah putih) dan perubahan pasca operasi setelah operasi dekompresi pada dinding orbital kiri infero-medal dan aspek medial dasar orbital kiri (panah hitam).<sup>(87)</sup>

Apabila diperlukan evaluasi struktur jaringan lunak pada pasien GO, MRI lebih baik dibandingkan CT karena MRI memiliki resolusi spasial yang tinggi dan menawarkan kontras jaringan lunak yang lebih luas dibandingkan CT serta lebih mampu memberikan gambaran pada area yang tertutup oleh tulang.<sup>(87)</sup>

### DERAJAT KEPARAHAN

Penilaian derajat keparahan merupakan hal yang penting dalam menentukan rencana terapi dan prognosis pasien.<sup>(1)</sup> Terdapat beberapa pedoman klasifikasi derajat GO yang digunakan, diantaranya adalah klasifikasi EUGOGO, VISA, dan NOSPECS dimofikasi.<sup>(91)</sup> Klasifikasi EUGOGO cenderung lebih mudah digunakan dalam praktik klinis sehingga memudahkan klinis dalam menggunakan sebagai pedoman untuk terapi GO. Selain derajat keparahan, penting pula dilakukan penilaian apakah GO sedang aktif atau inaktif, penilaian tersebut dapat dinilai menggunakan CAS (*Clinical Activity Score*).<sup>(1,91)</sup> Klasifikasi derajat keparahan GO menurut EUGOGO sebagai berikut:<sup>(1)</sup>

### GO Ringan

Pada GO ringan, pasien tidak mengalami gejala, walaupun ada tanda hanya bersifat ringan dan tidak atau hampir tidak mengganggu aktivitas kehidupan sehari-hari. Gambaran klinis pasien GO ringan adalah: retraksi kelopak mata ringan (<2mm), keterlibatan jaringan lunak derajat ringan, eEksoftalmus <3mm (dibandingkan ras dan jenis kelamin sesuai pasien), tidak terdapat diplopia atau diplopia hanya bersifat intermiten dan paparan kornea responsif terhadap lubrikan.<sup>(1)</sup>

### GO Sedang

Pada GO derajat sedang, GO berdampak signifikan terhadap kehidupan sehari-hari, sehingga memerlukan terapi imunomodulasi (jika aktif) atau bedah (jika tidak aktif). Namun tidak terdapat keadaan yang mengancam penglihatan. Biasanya terdapat ≥ 2 gambaran berikut: retraksi kelopak mata ≥ 2mm, keterlibatan jaringan lunak derajat sedang atau berat, exophthalmos ≥ 3mm (dibandingkan ras dan jenis kelamin sesuai pasien), diplopia lebih sering dibanding GO ringan, dapat berupa Diplopia tidak konstan maupun konstan.<sup>(1)</sup>

**Tabel 6,** Derajat keparahan Orbitopati Grave menurut EUGOGO<sup>(1)</sup>

Klasifikasi	Gambaran klinis
<b>GO Ringan</b>	GO tidak berdampak signifikan terhadap aktivitas sehari-hari, sehingga tidak memerlukan terapi imunomodulasi atau bedah. Biasanya terdapat satu atau lebih gambaran berikut: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraksi kelopak mata ringan (&lt;2mm)</li> <li>• Keterlibatan jaringan lunak derajat ringan</li> <li>• Eksoftalmus &lt;3mm (dibandingkan ras dan jenis kelamin sesuai pasien)</li> <li>• Tidak terdapat diplopia atau diplopia hanya bersifat intermiten dan paparan kornea responsif terhadap lubrikan</li> </ul>
<b>GO Sedang-Berat</b>	GO berdampak signifikan terhadap kehidupan sehari-hari, sehingga memerlukan terapi imunomodulasi (jika aktif) atau bedah (jika tidak aktif). Namun tidak terdapat keadaan yang mengancam penglihatan. Biasanya terdapat ≥ 2 gambaran berikut: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraksi kelopak mata ≥ 2mm</li> <li>• Keterlibatan jaringan lunak derajat sedang atau berat</li> <li>• Exophthalmos ≥ 3mm (dibandingkan ras dan jenis kelamin sesuai pasien)</li> <li>• Diplopia lebih sering dibanding GO ringan, dapat berupa Diplopia tidak konstan maupun konstan</li> </ul>
<b>GO sangat berat (mengancam penglihatan)</b>	Terdapat neuropati optik distiroid dan/atau kerusakan kornea

### GO Sangat Berat

GO Sangat Berat (Mengancam Penglihatan) disebut juga Neuropati Optik Dis-

tiroid (DON). Pembengkakan jaringan lunak orbital ekstrim, dikombinasikan dengan septum orbital yang ketat mengakibatkan

peningkatan tekanan intra-orbital, saraf optik menjadi teregang atau tertekan, sehingga menyebabkan kebutaan. GO sangat berat terjadi pada sekitar 5% pasien GO. Menariknya, proptosis pada pasien GO

derajat sangat berat biasanya tidak berlebihan. Septum orbital yang ketat diyakini dapat mencegah auto-dekompresi, sehingga menyebabkan lebih sedikit eksoftalmus dan DON <sup>(1)</sup>.

**Tabel 7.** Klasifikasi NO SPECS untuk tingkat keparahan GO<sup>(91)</sup>

Kelas	Grade	Deskripsi
<b>0</b>		Tidak tampak gejala dan tanda
<b>I</b>		Hanya tampak tanda saat pemeriksaan, tidak ada gejala
<b>II</b>		Melibatkan jaringan ikat
	0	Tidak ada
	a	Minimal
	b	Derajat Sedang
	C	Tampak jelas
<b>III</b>		Terjadi protosis
	0	Tidak ada
	a	3-4 cm diatas batas normal
	b	5-7 cm diatas batas normal
	C	≥ 8 cm diatas batas normal
<b>IV</b>		Keterlibatan otot ekstrapuskular
	0	Tidak ada
	a	Keterbatasan gerak pada pandangan yang ekstrem
	b	Terdapat bukti keterbatasan gerak otot ekstrapuskular
	C	Mata tidak dapat digerakkan
<b>V</b>		Keterlibatan kornea
	0	Tidak ada
	a	Penebalan kornea
	b	Ulserasi
	C	Berkabut, nekrosis dan perforasi
<b>VI</b>		Kehilangan penglihatan (akibat keterlibatan nervus optikus)
	0	Tidak ada
	a	Diskus tampak pucat, terdapat penurunan lapang pandang, tajam penglihatan 20/20-20/60
	b	Deskripsi sama dengan grade a, namun tajam penglihatan 20/60-20/200
	C	Tajam penglihatan kurang dari 20/200, kebutaan

\*. *NO SPECS, No signs or symptoms, Only signs no symptoms, Soft issue involvement, Proptosis, Extraocular muscle involvement, Corneal involvement, Sight loss.*

**Tabel 8.** Penilaian GO aktif atau inaktif menggunakan skor *Clinical Activity Score (CAS)* <sup>(4,91)</sup>

**Untuk penilaian CAS awal, score hanya boleh berkisar antara 1-7**

- 1 Nyeri orbital spontan
- 2 Nyeri orbital muncul saat pasien menatap sesuatu
- 3 kelopak mata bengkak, yang disebabkan GO aktif
- 4 Eritema pada kelopak mata
- 5 Konjungtiva kemerahan, yang disebabkan GO aktif
- 6 Kemosis (pembengkakan pada konjungtiva)
- 7 Peradangan pada karunkel atau plika

**Skor 8 hingga 10 diberikan apabila pasien telah mendapatkan terapi selama 1-3 bulan**

- 8 Proptosis, > 2 cm diatas batas normal
- 9 Penurunan ekskursi mata pada satu arah >8°, pada salah satu mata
- 10 Penurunan ketajaman setara 1 garis Snellen (dibanding sebelum muncul gejala GO)

\*GO dinyatakan aktif apabila CAS ≥ 3/7 pada kunjungan pertama atau CAS > 4/10 pada saat evaluasi; GO dinyatakan inaktif apabila CAS < 3/7 pada kunjungan pertama atau CAS < 4/10 pada saat evaluasi.

## TATALAKSANA

Penatalaksanaan GO bergantung pada gejala dan tingkat keparahan pasien, yang terdiri dari perawatan dasar, medis, dan bedah. Tujuan pengobatan yang ideal

adalah menghambat perkembangan atau menghindari kekambuhan GO untuk mengurangi risiko komplikasi penglihatan, dan menghilangkan kebutuhan akan intervensi bedah, dengan sebisa mungkin meminimal-

kan efek samping terapi.<sup>(76)</sup>

Salah satu pedoman yang menjadi acuan pengobatan GO di dunia adalah pedoman yang dikeluarkan EUGOGO (*European Group on Graves' Orbitopathy*) pada tahun 2021, Pedoman tersebut membagi pengobatan GO menjadi 2, yaitu terapi umum (yang diberikan kesemua derajat keparahan GO) dan terapi sesuai derajat keparahan GO.<sup>(1)</sup>

Secara umum pasien GO disarankan untuk berhenti merokok.<sup>(1,2)</sup> Rokok merupakan faktor risiko yang berpotensi meningkatkan progresivitas GO dan meningkatkan risiko GO berkembang menjadi lebih berat.<sup>(19)</sup>

Pada pasien GD dengan GO sering kali pasien juga mengalami hipertiroid, sehingga sebaiknya juga dilakukan penanganan terhadap hipertiroid (jika ada), namun sebisa mungkin hindari hipotiroid iatrogenik.<sup>(1)</sup>

Selain itu, pada pasien harus dilakukan identifikasi, apakah terdapat *sindroma mata kering*. Rujukan ke fasilitas kesehatan yang menyediakan layanan oftalmologi juga merupakan hal yang penting.<sup>(1)</sup>

Selain terapi umum, harus dilakukan pula terapi sesuai derajat keparahan GO, yaitu sebagai berikut:

### Tatalaksana GO ringan

Pada GO ringan, pasien tidak mengalami gejala, walaupun ada tanda hanya bersifat ringan dan tidak atau hampir tidak mengganggu aktivitas kehidupan sehari-hari. Gejala GO ringan kadang dapat hilang spontan, namun penanganan tepat tetap diperlukan. Gejala yang mungkin muncul ialah sindroma mata kering dan fotofobia.<sup>(1)</sup>

Penggunaan air mata buatan (diberikan 4-6 kali sehari) atau gel (dioleskan pada malam hari) bermanfaat untuk gejala mata kering dan fotofobia.<sup>(1,92)</sup> Penggunaan gel sebelum tidur berguna untuk pasien dengan lagophthalmos nokturnal, yang biasanya memiliki gejala yang lebih menonjol saat bangun tidur. Penggunaan kompres dingin dan kacamata hitam juga membantu mengatasi iritasi mata. Pertolongan sementara terhadap diplopia dapat diatasi dengan menyuntikkan toksin botulinum A ke dalam otot ekstraokular, dan retraksi kelopak mata yang simtomatik dapat membaik dengan penyuntikan ke levator palpebralis.<sup>(92)</sup> EUGOGO juga menyarankan pemberian selenium saat perut kosong sebagai terapi tambahan pada GO derajat ringan yang aktif.<sup>(1)</sup>

Sekitar dua pertiga pasien dengan penyakit ringan mengalami perbaikan spontan dalam waktu 6 bulan, sehingga tidak memerlukan pengobatan selain tindakan lokal. Observasi setiap beberapa bulan diperlukan hingga tahap tidak aktif tercapai, dan pembedahan rehabilitatif dapat dilakukan jika diperlukan.<sup>(92)</sup>

**Tabel 9.** Manajemen GO Ringan<sup>(1)</sup>

Terapi Umum	Manajemen sesuai Severitas	Apabila Terdapat Gangguan Kualitas Hidup
<ul style="list-style-type: none"> <li>Berhenti merokok</li> <li>Tangani Hipertiroid</li> <li>Hindari Hipotiroid iatrogenik</li> <li>Tangani sindroma mata kering</li> <li>Rujuk ke Faskes tersedia oftalmologi</li> </ul>	<p>Terapi Lokal</p> <p>Terapi sistemik</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Air mata artifisial, terutama apabila terdapat mata kering</li> <li>Gel mata, untuk melindungi kornea saat malam (tidur)</li> <li>Suplementasi selenium (diminum saat perut kosong) untuk GO aktif</li> </ul> <p>Diskusikan pemberian imunomodulator pada GO aktif atau pembedahan rehabilitatif pada GO inaktif</p>

### Tatalaksana GO Sedang-Berat dan Kasus Aktif

Setelah fase awal terjadi inflamasi dengan manifestasinya yang tampak jelas (fase aktif), GO menjadi stabil (fase *plateau*) dan kemudian perlahan-lahan meninggalkan tanda dan gejala sisa yang khas (fase tidak aktif); keseluruhan proses tersebut diyakini berlangsung 18-24 bulan pada pasien yang tidak diobati.<sup>(9)</sup> Pada pasien dengan GO sedang hingga berat dan aktif, tujuan terapi awal adalah memperpendek fase aktif penyakit dan mengurangi manifestasi mata sisa pada fase inaktif.<sup>(1)</sup> Secara garis besar, penanganannya dibagi menjadi lini pertama dan lini kedua jika lini pertama belum berhasil.<sup>(1)</sup>

#### Terapi Lini Pertama

Pilihan terapi lini pertama adalah kombinasi steroid dan mmF (*Mycophenolate mofetil*) atau steroid saja (tanpa mmF). Pada kombinasi steroid dan mmF, metilprednisolon IV 0,5 gram per minggu diberikan bersama mmF 720 mg per hari selama 6 minggu. Pada pemberian steroid tanpa mmF, diberikan metilprednisolon 0,75 gram IV per minggu selama 6 minggu. Apabila terdapat perbaikan pada kombinasi steroid dan mmF, terapi dapat diteruskan dengan pemberian metilprednisolon 0,25 gram IV per minggu dan mmF 720 mg per hari selama 6 minggu. Sedangkan apabila terdapat perbaikan pada kombinasi steroid tanpa mmF, terapi diteruskan dengan pemberian metilprednisolon 0,5 gram IV per minggu selama 6 minggu. Apabila tidak terdapat perbaikan atau malah terjadi penurunan penglihatan, maka terapi beralih ke lini kedua.<sup>(1)</sup>

Selain EUGOGO, terdapat literatur lain yang memberikan alternatif pemberian steroid, yang menyarankan pemberian kor-

tikosteroid IV diberikan dalam 12 infus metilprednisolon mingguan (enam dosis menggunakan 500 mg dan enam dosis sisanya menggunakan 250 mg, dosis kumulatif: 4,5g). Dosis yang lebih tinggi dapat digunakan untuk bentuk yang lebih parah dalam spektrum GO sedang hingga berat, namun dosis kumulatif tidak boleh melebihi 8 g per siklus, dan dosis tunggal tidak boleh >750 mg untuk meminimalkan terjadinya efek samping.<sup>(76)</sup>

#### Terapi Lini Kedua

Terapi lini kedua diberikan apabila terapi lini 1 tidak berhasil. Pilihan terapi lini kedua adalah<sup>(1)</sup>:

1. Pemberian steroid intravena sesi kedua (dosis sama dengan terapi lini pertama)
2. Pemberian steroid oral (prednisone atau prednisolone) dikombinasikan dengan siklosporin atau azatrioprin
3. Glukokortikoid IV atau oral dikombinasikan dengan radioterapi orbital
4. Rituxumab
5. Teprotumumab
6. Tocilizumab

Pemberian steroid intravena dengan dosis yang sama dengan pemberian steroid intravena tanpa mmF lini pertama (0,75 gram/minggu) dapat dipertimbangkan apabila alternatif lain tidak memungkinkan. Alternatif lain adalah steroid oral (prednisone atau prednisolone) dikombinasikan dengan siklosporin atau azatrioprin.<sup>(1)</sup>

Rituximab dapat direkomendasikan sebagai pengobatan lini kedua dengan dosis 500 mg atau pada dosis yang lebih rendah yaitu 100 mg. Tocilizumab juga dapat dipertimbangkan pada pasien yang resisten glukokortikoid, meskipun data kuat mengenai efikasi dan keamanan masih belum ada.<sup>(1)</sup>

**Tabel 10.** Manajemen GO derajat sedang-berat, lini pertama <sup>(1)</sup>

Terapi umum	Manajemen sesuai Severitas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berhenti merokok</li> <li>• Tangani Hipertiroid</li> <li>• Hindari Hipotiroid iatrogenik</li> <li>• Rujuk ke Faskes tersedia oftamologi</li> </ul>	Pilihan I Metilprednisolon 500 mg IV/minggu dikombinasikan dengan mmF 720 mg/hari selama 6 minggu ↓ Terdapat respon/respon parsial ↓ Metilprednisolon 250mg IV/minggu selama 6 minggu Dikombinasikan dengan mmF 720 mg/hari selama 18 minggu ↓ Respon ↓ Stop terapi ↓	Pilihan II Metilprednisolon 750 mg IV/minggu selama 6 minggu ↓ Terdapat respon/respon parsial ↓ Metilprednisolon 500mg IV/minggu selama 6 minggu ↓ Respon ↓ Stop terapi ↓ ↓ ↓ ↓
	Tidak ada respon/perburukan ↓ Terapi lini kedua	Tidak ada respon/perburukan ↓ Terapi lini kedua
<b>GO inaktif</b> Operasi rehabilitatif jika diperlukan		

**Tatalaksana GO Sangat Berat**

Pada GO sangat berat terjadi DON yang dapat mengakibatkan kebutaan sehingga penanganan GO harus lebih agresif. Pada GO sangat berat, terapi yang diberikan adalah metilpredisolon 0,5-1 gram per hari yang diberikan 3 hari berturut-turut atau diberikan selang 1 hari (diberikan hari ke-1, hari ke-3 dan hari ke-5). Apabila didapatkan respon perbaikan

maka dilanjutkan metilprednisolon 0,5 gram per minggu, dengan dosis keseluruhan tidak boleh lebih dari 8 gram. Apabila tidak terdapat perbaikan atau perbaikan parsial, maka dipertimbangkan dilakukan operasi untuk dekompresi orbital urgen.<sup>(1)</sup>

Secara garis besar, indikasi untuk dekompresi orbital pada kasus GO inaktif adalah keratopati akibat paparan dan sebagai lini kedua.<sup>(1)</sup>

**Tabel 11.** Manajemen GO derajat sangat berat<sup>(1)</sup>

Terapi umum	Manajemen sesuai Severitas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berhenti merokok</li> <li>• Tangani Hipertiroid</li> <li>• Hindari Hipotiroid iatrogenik</li> <li>• Hindari terapi radioiodine aktif</li> <li>• Rujuk ke Faskes tersedia oftamologi</li> </ul>	Metilprednisolon IV 500-1000 mg diberikan 3 hari berturut-turut atau diberikan selang 1 hari (diberikan hari ke-1, hari ke-3 dan hari ke-5) ↓ Dilakukan monitoring keadaan mata setiap hari ↓ Setelah 1 minggu, lakukan penilaian progresivitas ↓	
	Terdapat Perbaikan ↓ Metilprednisolon IV 500 mg per minggu ↓ Respon ↓ Lanjutkan hingga membaik, dosis kumulatif tidak boleh > 8000 mg per siklus	Tidak membaik atau perburukan ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ Lakukan operasi dekompresi orbital urgensi



## Pencegahan

Berhenti merokok menjadi hal yang penting dalam pencegahan GO primer, sekunder, dan tersier. Oleh karena itu, semua pasien GO harus disarankan untuk berhenti merokok. Selain itu, diagnosis dini dan pemilihan terapi optimal untuk hipertiroidisme dapat memperbaiki perjalanan penyakit ini secara signifikan.<sup>(76)</sup>

## PROGNOSIS

GO ringan dapat sembuh dengan sendirinya, dan pasien sering kali pulih secara spontan dalam waktu 2-5 tahun. Pengobatan cenderung relatif efektif, dan tingkat kekambuhan GED kurang dari 10%.<sup>(87)</sup> Faktor lingkungan utama yang dapat dimodifikasi dan menghasilkan prognosis yang lebih buruk pada pasien GO adalah merokok. Efektivitas nasihat medis untuk berhenti merokok pada pasien dengan GO dapat membuat 42% berhenti merokok dan menurunkan 30% konsumsi rokok.<sup>(2)</sup>

## RINGKASAN

Orbitopati Graves (*Graves' orbitopathy, GO*), disebut juga *thyroid eye disease* atau *thyroid-associated orbitopathy* suatu kondisi terjadinya inflamasi, hipertrofi otot ocular, adipogenesis, dan edema (akibat akumulasi glikosaminoglikan), yang menyebabkan *remodelling*, ekspansi jaringan, dan/atau fibrosis jaringan fibroadiposa maupun otot ekstraokular di orbit, yang terjadi sebagai manifestasi ekstra tiroid dari penyakit tiroid autoimun, baik *grave disease* (GD), maupun tiroiditis hashimoto.

Penilaian derajat keparahan merupakan hal yang penting dalam menentukan rencana terapi dan prognosis pasien. Terdapat beberapa pedoman klasifikasi derajat GO yang digunakan, diantaranya adalah klasifikasi EUGOGO, VISA, CAS (*Clinical Activity Score*) dan NOSPECS dimodifikasi. Klasifikasi EUGOGO cenderung lebih mudah digunakan dalam praktik klinis

sehingga memudahkan klinis dalam menggunakan sebagai pedoman untuk terapi GO.

Penatalaksanaan GO cenderung sulit dan kompleks, sehingga memerlukan kerja sama interdisiplin di bidang endokrinologi, oftalmologi, radiasi, dan pembedahan. Penelitian yang lebih luas masih sangat diperlukan. Kedepannya diharapkan pemahaman mengenai *Graves' orbitopathy* dapat semakin meningkat

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(4):G43-67.
2. González-García A, Sales-Sanz M. Treatment of Graves' ophthalmopathy. *Med Clínica (English Ed)*. 2021;156(4):180-6.
3. Macovei ML, Azis Ū, Gheorghe A, Burcea M. A systematic review of euthyroid Graves' disease (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(5).
4. Kahaly GJ, Diana T, Glang J, Kunitz M, Pitz S, König J. Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in Hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1998-2004.
5. Hou TY, Wu SB, Kau HC, Tsai CC. The role of oxidative stress and therapeutic potential of antioxidants in graves' ophthalmopathy. *Biomedicines*. 2021;9(12):1-14.
6. Ren Z, Zhang H, Yu H, Zhu X, Lin J. Roles of four targets in the pathogenesis of graves' orbitopathy. *Heliyon*. 2023;9(9):e19250.
7. Savitri AD, Sutjahjo A, Soelistijo SA, Baskoro A. Comparison of thyroid stimulating hormone receptor antibody (Trab) in graves' disease patients with and without ophthalmopathy. *New Armen Med J*. 2019;13(4):39-46.
8. Subekti I, Boedisantoso A, Moeloek ND, Waspadji S, Mansyur M. Association of TSH receptor antibody, thyroid stimulating antibody, and thyroid blocking antibody with clinical activity score and degree of severity of Graves ophthalmopathy. *Acta Med Indones*. 2012;44(2):114-21.
9. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(November):1-10.
10. Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. *J Intern Med*. 2022;292(5):692-716.
11. Smith TJ. New advances in understanding thyroid-associated ophthalmopathy and the potential role for insulin-like growth factor-I receptor. *F1000Research*. 2018;7(0):1-9.
12. Muñoz-Ortiz J, Sierra-Cote MC, Zapata-Bravo E, Valenzuela-Vallejo L, Marin-Noriega MA, Uribe-

- Reina P, et al. Prevalence of hyperthyroidism, hypothyroidism, and euthyroidism in thyroid eye disease: A systematic review of the literature. *Syst Rev*. 2020;9(1).
13. Turck N, Eperon S, De Los Angeles Gracia M, Obéric A, Hamédani M. Thyroid-associated orbitopathy and biomarkers: Where we are and what we can hope for the future. *Dis Markers*. 2018;2018.
  14. Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2001;2(9):777–80.
  15. Vermeulen A, Kaufman JM, Goemaere S, Van Pottelberg I. Estradiol in elderly men. *Aging Male*. 2002;5(2):98–102.
  16. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Phipps K, Blank J, Barrett-Connor E, et al. Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1336–44.
  17. Chailurkit LO, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. The relationship between circulating estradiol and thyroid autoimmunity in males. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(1):63–7.
  18. Khong JJ, Finch S, De Silva C, Rylander S, Craig JE, Selva D, et al. Risk factors for graves' orbitopathy; The australian thyroid-associated orbitopathy research (ATOR) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2711–20.
  19. Mathur C, Singh S, Sharma S. Prevalence and risk factors of thyroid-associated ophthalmopathy among Indians. *Int J Adv Med*. 2016;3(3):662–5.
  20. Lat AMM, Jauculan MC, Sanchez CA, Jimeno C, Sison-Peña CM, Pe-Yan MR, et al. Risk factors associated with the activity and severity of graves' ophthalmopathy among patients at the university of the Philippines Manila-Philippine general hospital. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2017;32(2):151–7.
  21. Xia N, Zhou S, Liang Y, Xiao C, Shen H, Pan H, et al. CD4+ T cells and the Th1/Th2 imbalance are implicated in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Int J Mol Med*. 2006;17(5):911–6.
  22. Fang S, Lu Y, Huang Y, Zhou H, Fan X. Mechanisms That Underly T Cell Immunity in Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(April):1–17.
  23. Huang Y, Fang S, Li D, Zhou H, Li B, Fan X. The involvement of T cell pathogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye*. 2019;33(2):176–82.
  24. Salvi M, Covelli D. B cells in Graves' Orbitopathy: more than just a source of antibodies? *Eye*. 2019;33(2):230–4.
  25. Tang F, Chen X, Mao Y, Wan S, Ai S, Yang H, et al. Orbital fibroblasts of Graves' orbitopathy stimulated with proinflammatory cytokines promote B cell survival by secreting BAFF. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;446:1–11.
  26. Chen G, Ding Y, Li Q, Li Y, Wen X, Ji X, et al. Defective Regulatory B Cells Are Associated with Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):4067–77.
  27. Fang S, Huang Y, Liu X, Zhong S, Wang N, Zhao B, et al. Interaction between CCR6 + TH17 cells and CD34 + fibrocytes promotes inflammation: Implications in graves' orbitopathy in Chinese population. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(6):2604–14.
  28. Wang Y, Chen Z, Wang T, Guo H, Liu Y, Dang N, et al. A novel CD4+ CTL subtype characterized by chemotaxis and inflammation is involved in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(3):735–45.
  29. Smith TJ. Potential Roles of CD34 + Fibrocytes Masquerading as Orbital Fibroblasts in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;104(2):581–94.
  30. Douglas RS, Gianoukakis AG, Kamat S, Smith TJ. Aberrant Expression of the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor by T Cells from Patients with Graves' Disease May Carry Functional Consequences for Disease Pathogenesis. *J Immunol*. 2007;178(5):3281–7.
  31. Douglas RS, Naik V, Hwang CJ, Afifiyan NF, Gianoukakis AG, Sand D, et al. B Cells from Patients with Graves' Disease Aberrantly Express the IGF-1 Receptor: Implications for Disease Pathogenesis. *J Immunol*. 2008;181(8):5768–74.
  32. Tsui S, Naik V, Hoa N, Hwang CJ, Afifiyan NF, Sinha Hikim A, et al. Evidence for an Association between Thyroid-Stimulating Hormone and Insulin-Like Growth Factor 1 Receptors: A Tale of Two Antigens Implicated in Graves' Disease. *J Immunol*. 2008;181(6):4397–405.
  33. Pritchard J, Horst N, Cruikshank W, Smith TJ. Igs from Patients with Graves' Disease Induce the Expression of T Cell Chemoattractants in Their Fibroblasts. *J Immunol*. 2002;168(2):942–50.
  34. Fernando R, Caldera O, Smith TJ. Therapeutic IGF-I receptor inhibition alters fibrocyte immune phenotype in thyroid-associated ophthalmopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(52):1–10.
  35. Smith TJ, Hoa N. Immunoglobulins from patients with graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):5076–80.
  36. Niedermeier M, Reich B, Gomez MR, Denzel A, Schmidbauer K, Göbel N, et al. CD4+ T cells control the differentiation of Gr1+ monocytes into fibrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(42):17892–7.
  37. Abe R, Donnelly SC, Peng T, Bucala R, Metz CN. Peripheral Blood Fibrocytes: Differentiation Pathway and Migration to Wound Sites. *J Immunol*. 2001;166(12):7566–7562.
  38. Fernando R, Grisolia ABD, Lu Y, Atkins S, Smith TJ. Slit2 Modulates the Inflammatory Phenotype of Orbit-Infiltrating Fibrocytes in Graves' Disease. *J Immunol*. 2018;200(12):3942–9.
  39. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494.
  40. Zhang X, Liu Z, Li W, Kang Y, Xu Z, Li X, et al. MAPKs/AP-1, not NF- $\kappa$ B, is responsible for MCP-1 production in TNF- $\alpha$ -activated adipocytes. *Adipocyte*. 2022;11(1):477–86.
  41. Luo X, Gao ZX, Lin SW, Tong ML, Liu LL, Lin LR, et al. Recombinant *Treponema pallidum* protein Tp0136 promotes fibroblast migration by modulating MCP-1/CCR2 through TLR4. *J Eur*

- Acad Dermatology Venereol. 2020;34(4):862-72.
42. Xin Z, Hua L, Yang YL, Shi TT, Liu W, Tuo X, et al. A pathway analysis based on genome-wide DNA methylation of Chinese patients with graves' orbitopathy. *Biomed Res Int.* 2019;2019.
  43. Cao JM, Wang N, Hou SY, Qi X, Xiong W. Epigenetics effect on pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol.* 2021;14(9):1441-8.
  44. Matheis N, Lantz M, Grus FH, Ponto KA, Wolters D, Brorson H, et al. Proteomics of orbital tissue in thyroid-associated orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):E1523-30.
  45. Zhu FF, Yang LZ. Bioinformatic analysis identifies potentially key differentially expressed genes and pathways in orbital adipose tissues of patients with thyroid eye disease. *Acta Endocrinol (Copenh).* 2019;15(1):1-8.
  46. Lee JY, Gallo RA, Ledon PJ, Tao W, Tse DT, Pelaez D, et al. Integrating differential gene expression analysis with perturbation-response signatures may identify novel therapies for thyroid-associated orbitopathy. *Transl Vis Sci Technol.* 2020;9(9):1-12.
  47. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Antonucci E, Erba N, Poli D, et al. Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *Int J Lab Hematol.* 2016;38(1):42-9.
  48. Kwak EA, Pan CC, Ramonett A, Kumar S, Cruz-Flores P, Ahmed T, et al.  $\beta$ IV-spectrin as a stalk cell-intrinsic regulator of VEGF signaling. *Nat Commun.* 2022;13(1).
  49. Tamura K, Miyata K, Sugahara K, Onishi S, Shuin T, Aso T. Identification of EloA-BP1, a novel Elongin A binding protein with an exonuclease homology domain. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(1):189-95.
  50. Boyer DS, Rippmann JF, Ehrlich MS, Bakker RA, Chong V, Nguyen QD. Amine oxidase copper-containing 3 (AOC3) inhibition: a potential novel target for the management of diabetic retinopathy. *Int J Retin Vitreol.* 2021;7(1):1-12.
  51. Park BS, Im HL, Yoon NA, Tu TH, Park JW, Kim JG, et al. Developmentally regulated GTP-binding protein-2 regulates adipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;578:1-6.
  52. Bunker RD, Bulloch EMM, Dickson MJ, Loomes KM, Baker EN. Structure and function of human xylulokinase, an enzyme with important roles in carbohydrate metabolism. *J Biol Chem.* 2013;288(3):1643-52.
  53. Besant PG, Attwood P V. Histone H4 histidine phosphorylation: Kinases, phosphatases, liver regeneration and cancer. *Biochem Soc Trans.* 2012;40(1):290-3.
  54. Bolz H, Ramírez A, Von Brederlow B, Kubisch C. Characterization of ADAMTS14, a novel member of the ADAMTS metalloproteinase family. *Biochim Biophys Acta - Gene Struct Expr.* 2001;1522(3):221-5.
  55. Qazi S, Jit BP, Das A, Karthikeyan M, Saxena A, Ray MD, et al. BESFA: bioinformatics based evolutionary, structural & functional analysis of prostrate, Placenta, Ovary, Testis, and Embryo (POTE) paralogs. *Heliyon.* 2022;8(9):e10476.
  56. Raz A, Nakahara S. Biological Modulation by Lectins and Their Ligands in Tumor Progression and Metastasis. *Anticancer Agents Med Chem.* 2008;8(1):22-36.
  57. Kaur S, Van Bergen NJ, Verhey KJ, Nowell CJ, Budaitis B, Yue Y, et al. Expansion of the phenotypic spectrum of de novo missense variants in kinesin family member 1A (KIF1A). *Hum Mutat.* 2020;41(10):1761-74.
  58. Lim HI, Hajjar KA. Annexin A2 in fibrinolysis, inflammation and fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):1-14.
  59. Jung IH, Jung DWE, Chung YY, Kim KS, Park SW. Iroquois Homeobox 1 Acts as a True Tumor Suppressor in Multiple Organs by Regulating Cell Cycle Progression. *Neoplasia (United States).* 2019;21(10):1003-14.
  60. Luo B, Feng S, Li T, Wang J, Qi Z, Zhao Y, et al. Transcription factor HOXB2 upregulates NUSAP1 to promote the proliferation, invasion and migration of neuroblastoma cells via the PI3K/Akt signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2022;25(6):1-10.
  61. Langeh U, Singh S. Targeting S100B Protein as a Surrogate Biomarker and its Role in Various Neurological Disorders. *Curr Neuropharmacol.* 2020;19(2):265-77.
  62. Zhang C, Li T, Chiu KY, Wen C, Xu A, Yan CH. FABP4 as a biomarker for knee osteoarthritis. *Biomark Med.* 2018;12(2):107-18.
  63. Li J, Guo C, Wu J. The Agonists of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  for Liver Fibrosis. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:2619-28.
  64. Blom JMC, Ottaviani E. Immune-Neuroendocrine Interactions: Evolution, Ecology, and Susceptibility to Illness. *Med Sci Monit Basic Res.* 2017;23:362-7.
  65. Saini DK, Karunarathne WKA, Angaswamy N, Saini D, Cho JH, Kalyanaraman V, et al. Regulation of Golgi structure and secretion by receptor-induced G protein  $\beta\gamma$  complex translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(25):11417-22.
  66. Liu Y, Feng Q, Miao J, Wu Q, Zhou S, Shen W, et al. C-X-C motif chemokine receptor 4 aggravates renal fibrosis through activating JAK/STAT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway. *Oncol Lett.* 2018;16:3976-82.
  67. He W, Yang T, Gong XH, Qin RZ, Zhang XD, Liu WD. Targeting CXC motif chemokine receptor 4 inhibits the proliferation, migration and angiogenesis of lung cancer cells. *Oncol Lett.* 2018;16(3):3976-82.
  68. Rogeromm, Calder PC. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients.* 2018;10(4):1-19.
  69. Kumari A, Silakari O, Singh RK. Recent advances in colony stimulating factor-1 receptor/c-FMS as an emerging target for various therapeutic implications. *Biomed Pharmacother.* 2018;103(April):662-79.
  70. Fayyaz S, Japtok L, Schumacher F, Wigger D, Schulz TJ, Haubold K, et al. Lysophosphatidic Acid Inhibits Insulin Signaling in Primary Rat Hepatocytes via the LPA 3 Receptor Subtype and is Increased in Obesity. *Cell Physiol Biochem.* 2017;43(2):445-56.
  71. Shano S, Hatanaka K, Ninose S, Moriyama R, Tsujiuchi T, Fukushima N. A lysophosphatidic

- acid receptor lacking the PDZ-binding domain is constitutively active and stimulates cell proliferation. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2008;1783(5):748-59.
72. Goldsmith ZG, Ha JH, Jayaraman M, Dhanasekaran DN. Lysophosphatidic Acid Stimulates the Proliferation of Ovarian Cancer Cells via the gep Proto-Oncogene Gα12. *Genes Cancer.* 2011;2(5):563-75.
  73. Du B, Wang Y, Yang M, He W. Clinical features and clinical course of thyroid-associated ophthalmopathy: a case series of 3620 Chinese cases. *Eye.* 2021;35(8):2294-301.
  74. Li X, Li S, Fan W, Rokohl AC, Ju S, Ju X, et al. Recent advances in graves ophthalmopathy medical therapy: a comprehensive literature review. *Int Ophthalmol.* 2023;43(4):1437-49.
  75. Maheshwari R, Weis E. Thyroid associated orbitopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2012;60(2):87-93.
  76. Gontarz-Nowak K, Szychlińska M, Matuszewski W, Stefanowicz-Rutkowska M, Bandurska-Stankiewicz E. Current knowledge on graves' orbitopathy. *J Clin Med.* 2021;10(1):1-23.
  77. Muralidhar A, Das S, Tiple S. Clinical profile of thyroid eye disease and factors predictive of disease severity. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(8):1629-34.
  78. Davies MJ, Dolman PJ. Levator Muscle Enlargement in Thyroid Eye Disease-Related Upper Eyelid Retraction. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2017;33(1):35-9.
  79. Rashad R, Pinto R, Li E, Sohrab M, Distefano AG. Thyroid eye disease. *life.* 2022;12(2):2084.
  80. Bahn RS. Graves' Ophthalmopathy-Mechanism of Disease. *N Engl J Med.* 2010;362(8):726-38.
  81. Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: The first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):491-5.
  82. Soroudi AE, Goldberg RA, McCann JD. Prevalence of asymmetric exophthalmos in Graves orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2004;20(3):224-5.
  83. Daumerie C, Duprez T, Boschi A. Long-term multidisciplinary follow-up of unilateral thyroid-associated orbitopathy. *Eur J Intern Med.* 2008;19(7):531-6.
  84. Strianese D, Piscopo R, Elefante A, Napoli M, Comune C, Baronissi I, et al. Unilateral proptosis in thyroid eye disease with subsequent contralateral involvement: Retrospective follow-up study. *BMC Ophthalmol.* 2013;13(1).
  85. Eckstein AK, Lösch C, Glowacka D, Schott M, Mann K, Esser J, et al. Euthyroid and primarily hypothyroid patients develop milder and significantly more asymmetrical Graves ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(8):1052-6.
  86. Mourits MP. Diagnosis and Differential Diagnosis of Graves' Orbitopathy. In: Wiersinga WM, Kahaly GJ, editors. *Graves' Orbitopathy.* 3rd ed. Basel: Karger; 2017. p. 74.
  87. Hutchings KR, Fritzhand SJ, Esmaeli B, Koka K, Zhao J, Ahmed S, et al. Graves' Eye Disease: Clinical and Radiological Diagnosis. *Biomedicines.* 2023;11(2).
  88. Mourits MP. Diagnosis of Graves' Orbitopathy. In: Gooris PJ, Mourits MP, Bergsma J, editors. *Surgery in and around the Orbit.* Breda: Springer Cham; 2023. p. 271-277.
  89. Tortora F, Cirillo M, Ferrara M, Belfiore MP, Carella C, Caranci F, et al. Disease activity in graves' ophthalmopathy: Diagnosis with orbital MR imaging and correlation with clinical score. *Neuroradiol J.* 2013;26(5):555-64.
  90. Chng CL, Seah LL, Khoo DHC. Ethnic differences in the clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(3):249-58.
  91. Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, Velázquez-Villoria Á, Galofré JC. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management. *J Ophthalmol.* 2015;2015.
  92. Hoang TD, Stocker DJ, Chou EL, Burch HB. 2022 Update on Clinical Management of Graves' Disease and Thyroid Eye Disease. *J Pediatr.* 2022;51(2):287-304.

## Diagnosis dan Tatalaksana Terkini Glaukoma

### *Diagnosis and Recent Management of Glaucoma*

Azkiya Zahra<sup>1</sup><sup>1</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.

Diterima 7 Januari 2024; direvisi 30 Januari 2024; publikasi 25 Februari 2024

#### INFORMASI ARTIKEL

##### Penulis Koresponding:

Azkiya Zahra, Fakultas Kedokteran  
Universitas Brawijaya, Malang.

##### Email:

dr.azkiyazahra@gmail.com

#### ABSTRAK

Glaukoma merupakan salah satu penyebab utama kebutaan pada populasi dunia yang tidak dapat disembuhkan. Glaukoma umumnya ditandai dengan peningkatan tekanan intraokular (TIO), kerusakan papil saraf optik, dan penurunan lapangan pandang. TIO yang meningkat terus menerus dapat menekan papil saraf mata dan sel ganglion retina dan menyebabkan kerusakan yang tidak dapat diperbaiki. Berdasarkan perubahan anatomis, glaukoma diklasifikasikan menjadi glaukoma sudut terbuka dan glaukoma sudut tertutup. Glaukoma umumnya baru terdiagnosis ketika sudah memasuki stadium lanjut. Tatalaksana glaukoma saat ini, baik terapi farmakologi, terapi laser, maupun terapi pembedahan, bertujuan untuk mencegah progresivitas glaukoma dengan manajemen TIO untuk mencapai kisaran target. Manajemen glaukoma dengan intervensi TIO kurang memberikan hasil optimal pada mata yang sudah mengalami kerusakan yang tidak dapat diperbaiki. Saat ini sedang dikembangkan beberapa terapi baru sebagai upaya untuk mengembalikan penglihatan yang hilang akibat glaukoma.

*Kata Kunci:* Glaukoma, diagnosis, tatalaksana terkini

#### ABSTRACT

*Glaucoma is one of the leading cause of irreversible blindness in global population. Glaucoma is usually characterized with elevated intraocular pressure (IOP), optic nerve head damage, and decrease of visual field. Continuously high IOP might compress optic nerve head and retinal ganglion cells, causing an irreversible damage. Based on anatomical changes, glaucoma is classified into open angle glaucoma and angle-closure glaucoma. Glaucoma is commonly diagnosed when it is already on advanced stage. Current management of glaucoma, consisting of pharmacology treatment, laser treatment, and surgery treatment, is focusing to prevent glaucoma progressivity by managing TIO to achieve target range. Glaucoma management using IOP intervention only would not provide optimal results on eyes that underwent irreversible damage. New management strategies are currently being developed, in an effort to restore vision lost due to glaucoma.*

*Keywords:* Glaucoma, diagnosis, recent management

#### PENDAHULUAN

Glaukoma merupakan penyebab utama kebutaan masyarakat dunia yang tidak dapat disembuhkan. Pada tahun 2010, data dari WHO melaporkan sekitar 60,5 juta orang terdampak glaukoma, baik glaukoma

sudut terbuka primer maupun glaukoma sudut tertutup primer.<sup>(1)</sup> Jumlah tersebut meningkat menjadi sekitar 76,02 juta di tahun 2020 dan diprediksi menjadi 111,8 juta di tahun 2040.<sup>(2)</sup> Angka peningkatan insiden ini penting bagi dunia kesehatan untuk



menentukan desain *screening*, pengobatan, dan strategi kesehatan masyarakat terkait dengan glaukoma.

Diagnosis glaukoma ditegakkan berdasarkan riwayat klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Glaukoma kerap kali terdiagnosa pada stadium yang sudah cukup lanjut. Hal ini dikarenakan glaukoma pada stadium awal tidak menimbulkan tanda dan gejala pada pasien.<sup>(3)</sup> Tatalaksana terkini pada glaukoma banyak berfokus pada pengendalian tekanan intraokular (TIO), yang merupakan faktor risiko utama dari glaukoma.<sup>(4)</sup> Semakin lambat glaukoma ditangani, maka semakin berat kerusakan yang terjadi pada mata, sehingga kerusakan yang sudah terjadi tidak dapat kembali lagi. Saat ini, sistem untuk membantu penegakan diagnosis glaukoma dan beberapa terapi baru sedang dikembangkan untuk penatalaksanaan glaukoma yang lebih menyeluruh. Karenanya, penulis ingin memahami lebih lanjut anatomi dan fisiologi dasar serta patofisiologi dari glaukoma untuk menentukan diagnosis dan tatalaksana yang tepat.

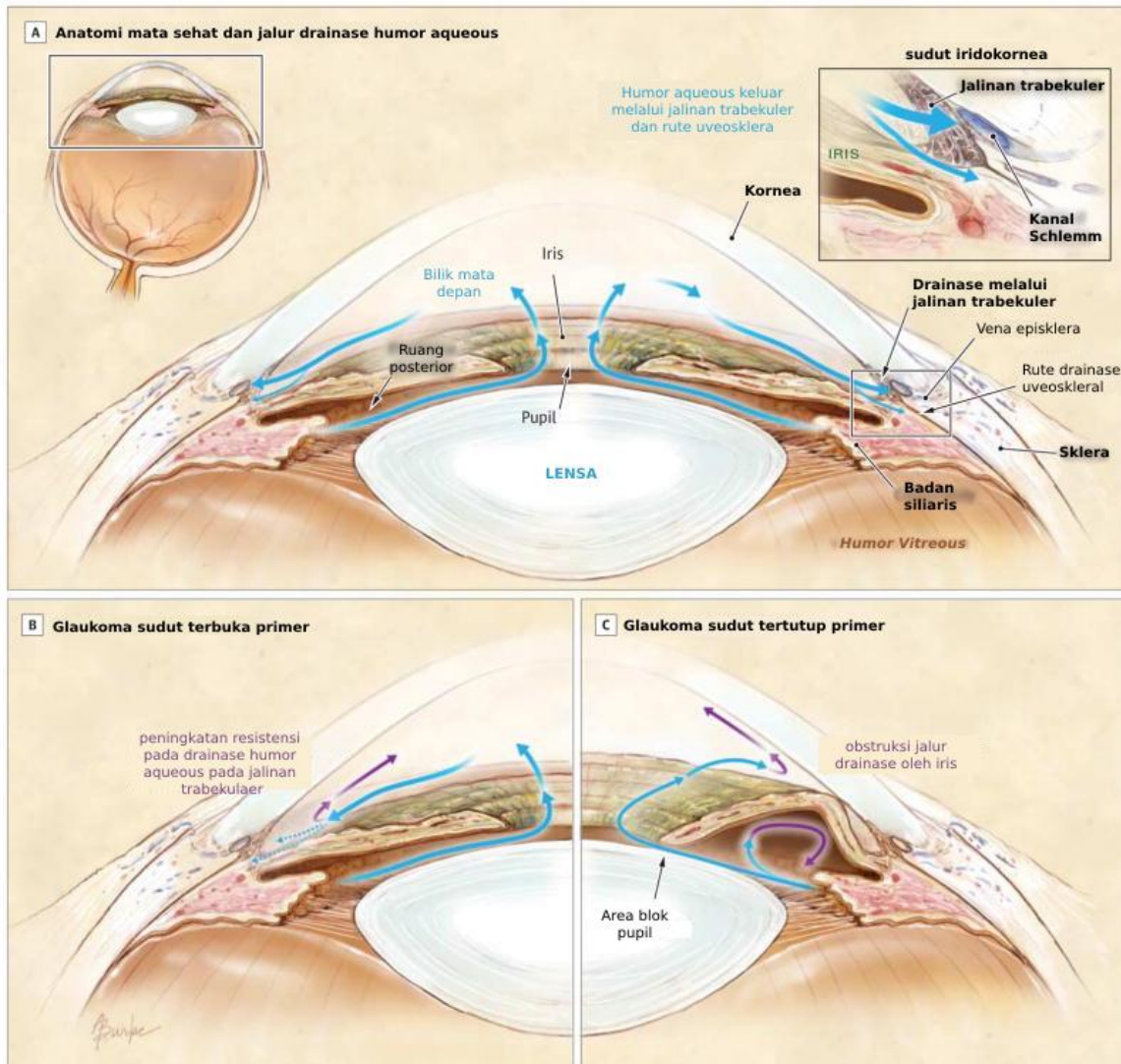
### **PATOFISIOLOGI GLAUKOMA**

Peningkatan TIO merupakan kunci utama terjadinya penyakit glaukoma. Secara fisiologis, TIO terjaga dalam proses homeostatis dan hal ini merupakan mekanisme utama yang menjelaskan mengapa kebanyakan orang tidak mengalami glaukoma.<sup>(5)</sup> Pemahaman mengenai homeostasis TIO dapat menjadi panduan kuat dalam meningkatkan pendekatan terapeutik terhadap glaukoma. Hal tersebut karena glaukoma merupakan penyakit dimana kemampuan homeostatis TIO telah terganggu atau hilang.<sup>(5)</sup>

Glaukoma merupakan penyebab utama hilangnya penglihatan permanen masyarakat di seluruh dunia.<sup>(1)</sup> Penyakit ini mungkin tidak menunjukkan gejala pada tahap awal dan gejala baru muncul ketika penyakit sudah masuk dalam stadium

lanjut. Oleh karena itu, sangat diperlukan pemahaman umum tentang patofisiologi penyakit untuk dapat membantu dokter dalam merujuk pasien berisiko tinggi untuk pemeriksaan oftalmologi komprehensif dan lebih aktif berpartisipasi dalam perawatan pasien yang terkena penyakit ini. Glaukoma disebut sebagai glaukoma primer bila penyebabnya tidak diketahui, dan disebut glaukoma sekunder apabila diakibatkan oleh kondisi lain, seperti akibat trauma, obat-obatan tertentu seperti kortikosteroid, peradangan, tumor, atau kondisi-kondisi seperti *pigment dispersion* atau pseudoeksofoliasi.<sup>(6)</sup> Glaukoma juga diklasifikasikan menjadi 2 kelompok besar (gambar 1), yaitu glaukoma sudut terbuka dan glaukoma sudut tertutup.<sup>(6)</sup>

Keseimbangan antara sekresi *humor aqueous* oleh badan siliaris dengan aliran keluar melalui 2 jalur independen (jaluran trabekuler dan uveoskleral) menentukan TIO, dan peningkatan TIO berhubungan dengan kematian sel ganglion retina (RGC).<sup>(7)</sup> Pada pasien dengan glaukoma sudut terbuka, terjadi peningkatan resistensi terhadap aliran keluar melalui jaringan trabekuler. Sebaliknya, pada pasien dengan glaukoma sudut tertutup, akses menuju ke bilik mata anterior biasanya terhambat oleh iris. Kedua kondisi tersebut menyebabkan peningkatan TIO dan merupakan patofisiologi dasar terjadinya glaukoma.<sup>(8)</sup> Peningkatan TIO memberikan stres mekanis pada struktur posterior mata, termasuk *lamina cribrosa* (LC) dan jaringan di sekitarnya. *Lamina* merupakan titik yang rentan, sehingga stres yang diakibatkan oleh peningkatan TIO dapat menyebabkan deformasi, kompresi, *remodelling* dari LC, dan kerusakan aksonal secara mekanis yang dapat mengganggu transport aksonal.<sup>(6)</sup>



**Gambar 1.** Jalur Drainase *Humor Aqueous* pada Mata Sehat dan Mata Glaukoma. Gambar merupakan modifikasi dari sumber.<sup>(6)</sup>

### Faktor Genetik

Beberapa gen, termasuk *myocilin*, *optineurin*, dan *WD repeat domain 36* berhubungan dengan trait dominan autosomal monogenik. Namun, gen-gen ini menyumbang hanya kurang dari 10% dari seluruh kasus glaukoma.<sup>(9)</sup> Glaukoma sudut terbuka primer yang berasosiasi dengan mutasi *myocilin* biasanya dikarakteristikan dengan level TIO yang sangat tinggi. Mekanismenya masih belum diketahui, namun tampaknya mutasi yang merubah protein *myocilin* dapat mengganggu regulasi normal dari TIO. Individu dengan gen *optineurin* umumnya memiliki TIO normal. Mekanisme glaukoma terhadap varian gen

*optineurin* masih belum diketahui, namun terdapat bukti menyarankan bahwa *optineurin* mungkin memiliki peran neuroprotektif dengan mengurangi kerentanan RGC terhadap stimulasi apoptosis.<sup>(10)</sup>

### MANIFESTASI KLINIS GLAUKOMA

Manifestasi klinis yang muncul pada glaukoma tergantung kepada tipenya. Glaukoma tidak akan menimbulkan gejala hingga kerusakan neural yang diakibatkan oleh glaukoma cukup besar. Kerusakan neural tersebut dapat menimbulkan gejala kehilangan penglihatan yang menyebabkan turunnya kualitas hidup dan kemampuan untuk beraktivitas sehari-hari, seperti me-

nyetir.<sup>(6)</sup> Dengan kematian RGC dan hilangnya serabut saraf optik pada glaukoma, perubahan penampakan kepala saraf optik dan lapisan serabut saraf retina yang khas dapat terlihat pada pemeriksaan funduskopi. Kepala saraf optik dengan glaukoma akan menunjukkan hilangnya tepi retina saraf dan penggaungan dengan pembesaran *cup*. Defek lapisan serabut saraf retina juga dapat terlihat berupa area gelap berbentuk baji yang berasal dari kepala saraf optik.<sup>(11)</sup> Hasil pemeriksaan lapangan pandang akan menunjukkan defek yang berkorespondensi dengan defek lapisan serabut saraf retina. Hilangnya RGC menyebabkan penurunan lapangan pandang, biasanya bermula di midperifer dan berproses sentripetal, hingga menyisakan penglihatan sentral.<sup>(6)</sup>

Pada glaukoma sudut tertutup, karakteristik utamanya adalah tempat keluarnya aliran *aqueous* tertutup oleh penempatan iris. Hal ini menjadi sudut tertutup secara anatomis, yang didefinisikan sebagai setidaknya 270° sudutnya tertutup.<sup>(6)</sup> Pada sekitar kurang dari satu pertiga kasus glaukoma sudut tertutup, pasien dapat datang dengan glaukoma sudut tertutup akut primer. Glaukoma sudut tertutup akut primer merupakan kondisi yang dikarakteristikan dengan hiperemi konjungtiva, edema kornea, pupil middilatasi tidak reaktif, bilik mata depan dangkal, dan TIO yang sangat tinggi (lebih dari 30 mmHg). Pasien dengan kondisi tersebut biasanya mengeluhkan nyeri, mual, muntah, dan pandangan kabur intermiten dengan halo disekitar cahaya.<sup>(6)</sup>

### KLASIFIKASI GLAUKOMA

Berdasarkan status anatomis dari sudut bilik mata depan (sudut iridokornea), glaukoma dapat diklasifikasikan menjadi glaukoma sudut terbuka dan glaukoma sudut tertutup. Masing-masing dari kelompok ini akan dibagi kembali menjadi primer dan sekunder, berdasarkan ada atau

tidaknya gangguan okular atau sistemik yang teridentifikasi secara klinis.<sup>(12)</sup>

Pada mata dengan glaukoma biasanya didapatkan peningkatan resistensi aliran keluar melalui jalinan trabekuler, yang diasosiasikan dengan meningkatnya TIO.<sup>(12)</sup> Pada glaukoma sudut terbuka, peningkatan resistensi tidak disertai dengan obstruksi sudut yang terlihat secara klinis. Sedangkan glaukoma sudut tertutup merujuk kepada status anatomi di mana iris perifer bersentuhan dengan jalinan trabekuler, sehingga menghalangi aliran keluar dari *humor aqueous*.<sup>(12)</sup>

**Tabel 1.** Klasifikasi Glaukoma<sup>(12)</sup>

Glaukoma Sudut Terbuka	Glaukoma Sudut Tertutup
<b>Glaukoma sudut terbuka primer</b>	<b>Glaukoma sudut tertutup primer</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blok pupil</li> <li>• Plateau iris</li> </ul>
<b>Glaukoma sudut terbuka sekunder</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Glaukoma pigmentasi</li> <li>• Glaukoma pseudoeksfoliasi</li> <li>• Glaukoma uveitis</li> <li>• Glaukoma diinduksi steroid</li> <li>• Glaukoma traumatis</li> <li>• Glaukoma akibat peningkatan tekanan vena episklera</li> </ul>	<b>Glaukoma sudut tertutup sekunder</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diinduksi obat-obatan</li> <li>• Diinduksi lensa</li> <li>• Neovaskuler</li> <li>• Sindrom iridokornea endotel</li> <li>• Tumor/kista badan siliaris/iris</li> </ul>

### DIAGNOSIS GLAUKOMA

Glaukoma yang menunjukkan gejala umumnya terjadi pada stadium yang sudah lanjut. Pemeriksaan skrining disarankan pada populasi usia >40 tahun, terutama populasi berisiko untuk deteksi awal. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah penggalan riwayat klinis, pemeriksaan stereoskopis pada papil dan lapisan saraf peripapiler, tonometri, dan pemeriksaan lampu celah pada mata.<sup>(3)</sup>

Penegakan diagnosis glaukoma utamanya dilakukan dengan pemeriksaan

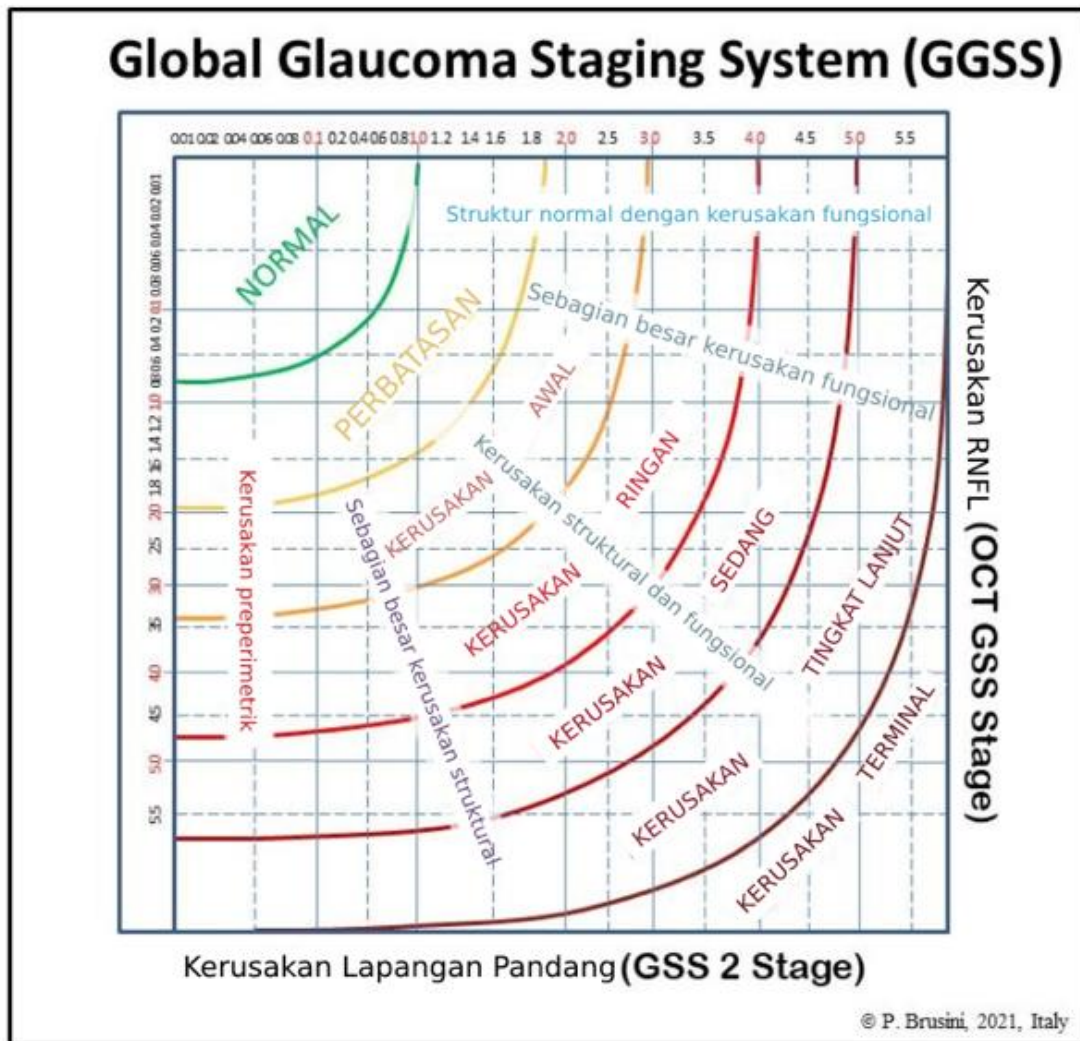


funduskopi pada diskus optik dan lapisan serabut saraf retina. Perubahan glaukomatosa dapat dilihat dari hilangnya jaringan pada tepi neuroretina dan pembesaran penggaungan saraf optik, adanya perbedaan penggaungan saraf optik non fisiologis pada dua mata, perdarahan di tepi diskus optik, penipisan lapisan serabut saraf retina, dan atrofi jaringan parapapiler.<sup>(13)</sup> Pemeriksaan *optical coherence tomography* (OCT) menggunakan teknik morfometrik, memungkinkan pemeriksaan kuantitatif pada diskus optik dan pengukuran lapisan serabut saraf retina dan tepi retina. Pemeriksaan objektif dilakukan pada pemeriksaan pertama untuk menentukan perjalanan penyakit pada pasien.<sup>(3)</sup>

Pengukuran TIO wajib dilakukan pada diagnosis awal. Saat ini, TIO adalah satu-satunya faktor risiko dari glaukoma yang dapat dimodifikasi. Ketebalan dan kelengkungan kornea diukur bersamaan untuk menentukan kemungkinan pengukuran TIO yang terlalu tinggi atau rendah.<sup>(14)</sup> Pemeriksaan gonioskopi sudut bilik mata depan dapat membantu menentukan patogenesis dari glaukoma. Pemeriksaan lapangan pandang dapat membantu menentukan derajat kerusakan fungsional akibat

hilangnya serabut saraf optik. Pemeriksaan lapangan pandang disarankan untuk dilakukan setidaknya 3 kali pada tahun pertama setelah diagnosis glaukoma ditegakkan.<sup>(3)</sup>

Pada tahun 2021, Brusini mendesain sistem untuk memetakan glaukoma sudut terbuka kronis berdasarkan kerusakan struktural dan kerusakan fungsional pada mata pasien. *Global Glaucoma Staging System* (GGSS) didesain dengan integrasi sistem data dari *Glaucoma Staging System 2* (GSS 2) dan *OCT Glaucoma Staging System* (OCT GSS) untuk mencapai kategorisasi global dari kerusakan glaukomatosa.<sup>(15)</sup> GGSS menunjukkan tingkat keparahan kerusakan dalam 6 kelompok, dan tipologinya, dalam 5 kelompok kerusakan yang mengindikasikan apakah kerusakan tersebut dominan fungsional atau struktural, atau kombinasi seimbang dari keduanya. GGSS dapat membantu untuk membedakan mata yang sehat dan yang sakit, memfasilitasi pembentukan diagnosis dan prognosis penyakit yang lebih dapat diandalkan, menentukan tipe dan agresivitas terapi, dan merekam serta menyimpan data fungsional dan struktural dengan format yang sederhana dan jelas.<sup>(15)</sup>



**Gambar 2.** Global Glaucoma Staging System (GGSS). Gambar merupakan modifikasi dari sumber. RNFL, *retinal nerve fiber layer* (lapisan serabut saraf retina); OCT, *optical coherence tomography* (tomografi koherensi optik); GSS, *glaucoma staging system* (sistem penentuan stadium glaukoma).<sup>(15)</sup>

**TATALAKSANA GLAUKOMA**

Tujuan utama dari penatalaksanaan glaukoma adalah untuk memperlambat atau menghentikan kerusakan struktural dan fungsional mata, sembari mempertahankan atau meningkatkan kualitas hidup pasien.<sup>(16)</sup> Manajemen glaukoma ditargetkan pada menurunkan TIO, satu-satunya faktor risiko glaukoma yang dapat dimodifikasi. Mempertahankan TIO pada kisaran stabil dapat mencegah terjadinya kerusakan yang lanjut pada saraf optik. Namun, target kisaran TIO seharusnya disesuaikan dengan tiap individu dan kerap dievaluasi, mempertimbangkan stadium penyakit, TIO pasien saat ini, faktor risiko pasien, kemungkinan harapan hidup, dan keadaan sosial.<sup>(3)</sup>

Target TIO secara umum adalah <21 mmHg pada glaukoma *early*, <18 mmHg pada glaukoma *moderate*, dan <15 mmHg pada glaukoma *advanced*.<sup>(3)</sup> Menurunkan TIO sampai lebih dari sama dengan 25% dapat memperlambat perkembangan glaukoma pada banyak pasien. Namun, tren akhir-akhir ini adalah dengan terapi agresif yang dilakukan sejak awal untuk mencegah kerusakan lebih lanjut dan mempertahankan penglihatan. Dalam memilih pendekatan terapeutik, mempertimbangkan fluktuasi tekanan diurnal turut direkomendasikan.<sup>(3)</sup>

Glaukoma masih dapat berkembang walaupun TIO dalam kisaran target. Selain pemeriksaan TIO, pemeriksaan lapangan pandang merupakan standar baru dalam

perawatan glaukoma, dan disarankan untuk dilakukan sebanyak 6 kali dalam 2 tahun pertama setelah terdiagnosis.<sup>(3)</sup>

### Terapi Farmakologi

Terapi medis merupakan terapi lini utama untuk menurunkan TIO dengan menggunakan agen topikal sebagai tetes mata. Golongan obat yang dapat menurunkan TIO paling besar adalah analog prostaglandin, disusul dengan penghambat beta, agonis adrenergik alfa 2, dan inhibitor karbonat anhidrase.<sup>(17)</sup>

Prostaglandin analog, seperti latanoprost, bimatoprost, dan travoprost, bekerja dengan cara meningkatkan aliran keluar uveoskleral dan jalinan trabekular sehingga menurunkan TIO. Efek terapeutik obat ini bekerja 2-4 jam setelah administrasi pertama, dan memuncak setelah 8-12 jam. Golongan obat ini juga dapat meminimalisir fluktuasi TIO selama 24 jam. Beberapa studi menunjukkan bahwa pemberian obat topikal travanoprost dapat menurunkan rerata TIO 25-32%.<sup>(17)</sup> Beberapa efek samping yang dapat disebabkan oleh golongan obat prostaglandin analog adalah hiperemi konjungtiva, bulu mata yang memanjang dan menggelap, serta menginduksi menggelapnya iris. Periorbitopati terkait prostaglandin memberikan penampakan mata yang terlihat cekung akibat pendalaman sulkus kelopak mata atas, ptosis, enoftalmus, dan hilangnya bantalan lemak orbital inferior.<sup>(3,17)</sup>

Golongan obat penghambat beta dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit jantung atau paru-paru. Penghambat beta menurunkan TIO dengan cara mengurangi produksi *humor aqueous*.<sup>(17)</sup> Efek samping lokal yang sering terjadi adalah mata kering atau eksaserbasi dari mata kering yang sudah terjadi sebelumnya. Penghambat beta juga dapat mengeksaserbasi hiperglikemi atau menyamarkan gejala hipoglikemi pada pasien diabetik.<sup>(3,17)</sup>

Agonis alfa 2 menurunkan TIO dengan cara mengkonstriksi vaskulatur siliasi aferen sehingga menurunkan produksi *humor aqueous*, serta meningkatkan aliran keluar uveoskleral. Brimonidine, salah satu obat golongan agonis alfa 2, dapat menurunkan TIO dasar sebanyak 17%.<sup>(3)</sup> Efek samping lokal yang sering adalah diskolorasi pada konjungtiva. Dalam penggunaan jangka lama, 1 dari 3 pasien dapat mengembangkan intoleransi topikal. Kontraindikasi sistemik dalam penggunaan golongan obat ini adalah tatalaksana yang simultan dengan penghambat monoamin oksidase, obat-obatan simpatomimetik, atau antidepresan trisiklik, di mana dapat mempengaruhi transmisi noradrenergik.<sup>(3,17)</sup>

Saat ini, banyak pedoman merekomendasikan monoterapi sebagai terapi lini pertama pada glaukoma. Namun, banyak pasien yang membutuhkan lebih dari 1 obat untuk mencapai target TIO. Walaupun terapi kombinasi dosis tetap mungkin kurang manjur dibandingkan terapi kombinasi dosis bervariasi, terapi kombinasi tetap dapat memberikan beberapa keuntungan.<sup>(17)</sup> Kombinasi dosis tetap dapat menurunkan risiko hiperemia, menghindari kemungkinan pencucian obat tetes mata pertama saat penggunaan obat tetes mata kedua, untuk kenyamanan pasien hanya menggunakan satu botol obat tetes mata dibandingkan dua botol atau lebih, berpotensi menurunkan biaya karena pembayaran yang lebih sedikit, dan mengurangi paparan mata terhadap preservatif.<sup>(17)</sup> Sebuah studi dengan 27 pasien dengan POAG yang belum pernah diterapi sebelumnya menunjukkan bahwa terapi dengan timolol-dorzolamide kombinasi tetap menurunkan TIO 24 jam lebih rendah dibandingkan latanoprost.<sup>(18)</sup>

Sebuah studi menunjukkan bahwa penggunaan latanoprost bermerek dapat menurunkan TIO lebih baik dibandingkan latanoprost generik pada pasien dengan POAG dan hipertensi okular.<sup>(19)</sup> Perbedaan

ini dapat diakibatkan oleh perbedaan pada bahan tambahan dan/atau stabilitas dari bahan aktif ketika botol obat di buka. Perbedaan pada bahan tambahan dapat mengakibatkan perbedaan pada viskositas, tegangan permukaan, dan pH, yang mana dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan.<sup>(17)</sup>

### Terapi Laser

Terapi laser dapat dipertimbangkan apabila terapi dengan obat-obatan tidak dapat menurunkan TIO secara adekuat atau gagal mencapai target. Terapi laser dapat menurunkan TIO secara moderate dengan meningkatkan aliran keluar *humor aqueous* setelah laser trabekuloplasti.<sup>(3)</sup> Cara yang lain adalah mengurangi produksi *humor aqueous* setelah siklofotokoagulasi yang dapat menurunkan TIO sebanyak 20%-47%. Komplikasi yang dapat terjadi adalah menurunnya TIO yang kurang adekuat atau berlebihan, inflamasi, dan deformitas pupil yang dapat menyebabkan *glare* yang cukup mengganggu.<sup>(3)</sup>

### Terapi Pembedahan

Terapi pembedahan glaukoma diindikasikan apabila opsi tatalaksana non-pembedahan tidak cukup dalam menurunkan TIO mencapai target, atau menimbulkan efek samping pada pasien yang tidak dapat ditoleransi.<sup>(3)</sup> Salah satu prosedur invasif minimal adalah menempatkan *stent* pada kanal Schlemm untuk menurunkan resistensi aliran keluar melalui jalinan trabekular. Pada trabekulektomi, jalur aksesori dibuat agar *humor aqueous* mengalir keluar dari mata ke bawah konjungtiva. Prosedur pembedahan seperti lensektomi dengan implantasi lensa intraokular atau pembukaan sudut tertutup secara mekanikal (iridotomi, iridektomi) juga termasuk dalam tatalaksana glaukoma primer sudut tertutup akut.<sup>(3)</sup>

## PERKEMBANGAN TERBARU TATALAKSANA GLAUKOMA

Saat ini, lini pertama dalam tatalaksana glaukoma adalah menurunkan TIO dengan menggunakan agen topikal sebagai obat tetes mata. Kepatuhan pasien dalam penggunaan obat tetes mata penurunan TIO yang tepat dan rutin merupakan kunci utama dalam tatalaksana glaukoma. Penggunaan obat tetes mata yang tidak benar dan ketidakpatuhan pasien erat kaitannya dengan cepatnya progresivitas glaukoma pada pasien.<sup>(20)</sup> Beberapa faktor dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dalam menggunakan obat, seperti efek samping dari obat, banyaknya jumlah obat yang diberikan, serta biaya yang tidak murah. Penggunaan obat tetes mata glaukoma saat ini mengharuskan penggunaan harian yang teratur, yang apabila faktor-faktor tersebut terganggu dapat turut serta mempengaruhi kepatuhan pasien.<sup>(21)</sup>

Perkembangan terbaru tatalaksana glaukoma saat ini memfokuskan pada strategi untuk mengurangi atau menghindari kebutuhan penggunaan obat tetes mata dan efek sampingnya. Alat pengamat, sistem pengantar obat, prosedur glaukoma invasif minimal mulai dikembangkan sebagai bagian dari strategi ini.<sup>(22)</sup> Perkembangan terbaru ini juga memungkinkan adanya terapi yang dapat mempengaruhi glaukoma baik pada stadium awal maupun lanjut, di mana lesi yang terjadi pada stadium lanjut sudah cukup parah dan tidak dapat kembali seperti semula. Terapi rehabilitasi juga dikembangkan untuk pasien dengan gangguan penglihatan yang lebih lanjut.<sup>(20)</sup>

### Terapi Farmakologi

Penghambat *rho kinase* menghambat kerja dari *rho kinase* yang berperan dalam meregulasi aliran keluar pada trabekular. Penghambat *rho kinase* bekerja dengan cara meningkatkan aliran keluar *aqueous* dan menurunkan resistensi aliran keluar dengan cara meningkatkan kemampuan sel

endotel kanal Schlemm membentuk pori-pori. Mekanisme lain dari penghambat *rho kinase* adalah menyebabkan relaksasi pada serabut otot polos di jalinan trabekular sehingga meningkatkan aliran keluar.<sup>(23)</sup> Penggunaan penghambat *rho kinase* sebagai terapi tambahan merupakan hal yang signifikan karena mekanisme obat yang berbeda. Komplians jangka panjang dalam penggunaan obat golongan ini dapat dipengaruhi oleh tingginya insiden efek samping seperti hiperemi konjungtiva dan perdarahan subkonjungtiva. Keamanan dan efikasi dari penghambat *rho kinase* pada individu <18 tahun, wanita hamil, dan wanita menyusui masih belum diketahui.<sup>(23)</sup>

*Latanoprostene bunod* (LBN) dimetabolisme menjadi analog prostaglandin, asam latanoprost, dan butanediol mononitrat. Butanediol mononitrat akan dimetabolisme lebih lanjut menjadi butan 1,4 diol dan oksida nitrat (NO). Asam latanoprost berikatan dengan reseptor F Prostaglandin dan meningkatkan aliran keluar uveoskleral dengan *remodelling* matriks ekstraseluler otot siliaris yang dimediasi oleh matriks metalloproteinase (MMPs).<sup>(23)</sup> Sintase NO dapat ditemukan di kanal Schlemm, jalinan trabekular, dan badan siliaris. NO dapat menyebabkan vasodilatasi dan relaksasi sel otot polos, menurunkan kontraktilitas dan volume sel, sehingga meningkatkan aliran keluar trabekular.<sup>(24)</sup> Efek samping yang sering dilaporkan adalah hiperemia, pertumbuhan bulu mata, iritasi pada mata, nyeri pada mata, dan peningkatan pigmentasi iris.<sup>(23)</sup>

Kanabinoid berinteraksi dengan reseptor kanabinoid 1 dan 2, di mana pada mata diekspresikan di retina, badan siliaris, iris, kanal Schlemm, jalinan trabekular, dan epitel pigmen retina.<sup>(25)</sup> Efek neuroprotektif kanabinoid berhubungan dengan inhibisi pelepasan glutamat. Beberapa studi menunjukkan penggunaan kanabinoid dapat menurunkan TIO dalam jangka pendek. Penggunaan kanabinoid dalam jangka pan-

jang dapat menyebabkan pusing, kebingungan, kantuk, kecemasan, dan depresi.<sup>(23)</sup>

Agonis reseptor adenosin bekerja dengan cara meningkatkan fasilitas pengeluaran aliran konvensional dengan cara menyusutkan volume sel dan *remodelling* matriks ekstraseluler di sel-sel jalinan trabekular.<sup>(22)</sup> Agonis reseptor prostanoid menurunkan TIO dengan cara meningkatkan aliran keluar konvensional dan uveoskleral, dengan efek samping umum yang dikeluhkan adalah hiperemi konjungtiva, peningkatan ketebalan kornea, dan fotofobia. *SYL040012* adalah *siRNA* yang dikembangkan khusus untuk menghambat reseptor adrenergik beta 2 di badan siliaris, sehingga mengurangi produksi humor aqueous.<sup>(23)</sup>

Memantin adalah antagonis reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA), mencegah kematian RGC dengan cara influks kalsium. Namun, studi menunjukkan memantin tidak dapat mencegah atau menurunkan progresivitas glaukoma berdasarkan perimetri otomatis standar dan penemuan pada fotografi diskus optik.<sup>(26)</sup> Brimonidin memiliki efek neuroprotektif, bekerja dengan cara upregulasi faktor-faktor antiapoptotik, modulasi eksitotoksitas terinduksi glutamat, menghambat sintesis NO, dan menghambat aktivitas glia. Asam valproat telah didemonstrasikan menginduksi neuroproteksi dengan cara menstimulasi jalur *brain-derived neurotrophic factors-tyrosine protein kinase* (BDNF-TrkB).<sup>(23)</sup> Obat tetes faktor pertumbuhan saraf (NGF) topikal diketahui menunjukkan perkembangan pada lapangan pandang, sensitivitas kontras, dan tes elektrofungsional pada beberapa pasien dengan glaukoma tingkat lanjut.<sup>(27)</sup>

Terapi gen untuk glaukoma masih dalam penelitian tahap awal. Terapi gen dengan RNA CRISPR-Cas9 yang mengganggu *Aquaporin 1* dilaporkan dapat menurunkan TIO pada model hewan.<sup>(23)</sup> *Aquaporin 1* merupakan protein pada badan

siliaris yang terlibat dalam produksi *aqueous* dengan cara memfasilitasi transport transmembran cairan. Injeksi intravitreal terapi gen virus *adeno-associated* (AAV) 2 meningkatkan produksi BDNF dan meningkatkan durasi aksi BDN dengan cara upregulasi reseptor kinase B yang berhubungan dengan tropomiosin.<sup>(22,23)</sup>

Terapi sel induk memberikan kemungkinan untuk regenerasi dan repopulasi RGC dan memungkinkan untuk mengembalikan penglihatan yang hilang akibat glaukoma. Studi preklinis menunjukkan bahwa sel induk mesenkimal (MSCs) mengeluarkan neurotropin yang meningkatkan kelangsungan hidup sel dan dapat merepopulasi RGC di retina.<sup>(23)</sup> Bukti terkini menunjukkan adanya sejumlah sel induk dewasa pada cincin Schwalbe dan jalinan trabekuler anterior. Sel induk dewasa ini memerankan peran penting dalam perbaikan jaringan dan mungkin dapat dikembangkan pada regenerasi jaringan *in vitro*.<sup>(28)</sup> Beberapa studi menunjukkan bahwa MSCs mengeluarkan eksosom. Eksosom merupakan vesikel ekstraselular berukuran kecil yang berasal dari endositik, dengan selubung membran dan mengandung protein, mRNA, dan miRNA. Sebuah studi menggunakan eksosom yang berasal dari MSC sumsum tulang (BMSC) yang diinjeksikan secara intravitreal pada model hewan murin, menunjukkan adanya efek neuroprotektif yang signifikan.<sup>(29)</sup> Injeksi intravitreal eksosom yang berasal dari BMSC diasosiasikan dengan mekanisme yang bergantung pada *miRNA*, dapat meningkatkan keberlangsungan hidup RGC, regenerasi akson, pencegahan parsial hilangnya akson RGC, dan preservasi fungsi RGC.<sup>(22)</sup>

Sebuah strategi sebagai pengembangan saraf optik adalah pembentukan saluran yang dapat digunakan sebagai panduan perbaikan dan regenerasi saraf. Banyak studi yang fokus pada chitosan, yang merupakan derivat chitin yang diekstraksi

dari kerang. Studi mendemonstrasikan utilitasnya pada regenerasi neural di sistem saraf perifer dan pusat.<sup>(30)</sup>

Asam alfa lipoat sebagai suplementasi makanan diketahui menurunkan stres oksidasi dan meningkatkan keberlangsungan RGC pada hewan model glaukoma.<sup>(31)</sup> Selain itu, suplemen yang mengandung forskolin diketahui menurunkan TIO. Ekstrak *gingko biloba* memiliki dampak positif pada aliran darah okular, dan memiliki efek neuroproteksi dan anti inflamasi pada sel ganglion retina pada studi hewan.<sup>(32)</sup> Sitikolin diketahui meningkatkan level dopamin, serotonin, dan noradrenalin pada sistem saraf pusat. Beberapa studi menunjukkan efek administrasi sitikolin baik melalui injeksi maupun oral dapat meningkatkan fungsi visual dan mengurangi kecepatan progresi perburukan lapangan pandang.<sup>(22,23)</sup>

### Sistem Pengantar Obat Baru

Pengobatan glaukoma saat ini merupakan pengobatan jangka panjang, sehingga kompliance pasien merupakan salah satu masalah utama dalam penanganan glaukoma. Sistem pemberian obat berkelanjutan yang baru berusaha dikembangkan sebagai upaya mempermudah penggunaan obat-obatan kronis pada glaukoma. Mikroteknologi dan nanoteknologi dikembangkan sebagai alternatif dari administrasi obat tetes mata topikal yang dapat bekerja sebagai reservoir dan pemberian obat secara kontinyu.<sup>(33)</sup>

Sistem pemasangan *in situ* terdiri dari solusio atau dispersi obat pada material terbiodegradasi, polimerik, atau non polimerik. Material yang umum digunakan adalah dimetil sulfoksida (DMSO) dan triasetin. Setelah diinjeksikan dan mengalami kontak dengan medium *aqueous*, partikel akan mengeras dan menyelubungi obat sehingga dapat mengontrol pelepasan obat.<sup>(33)</sup> Emulsom merupakan tipe transport koloidal yang lain, tersusun atas lipid yang

dikelilingi dua lapisan fosfolipid. Inti emulsi lebih stabil dibandingkan liposom dan emulsi cair karena inti bagian dalam terbuat dari lipid pada fase kristalin padat atau cair pada suhu 25°C. Formulasi ini dapat bekerja sebagai reservoir yang melepaskan obat secara kontinyu setelah injeksi intraokular atau aplikasi obat tetes mata topikal.<sup>(33)</sup>

Implan bimatropost diadministrasikan pada bilik mata depan menggunakan aplikator satu kali pakai berukuran 28G yang sudah terisi sebelumnya. Sistem pemberian obat menggunakan polimer yang dapat terbiodegradasi oleh hidrolisis menjadi karbon dioksida dan air. Sebuah percobaan menunjukkan subjek dengan glaukoma sudut terbuka primer dan hipertensi okuli menerima implant 3 kali dalam interval 16 minggu, dan tidak membutuhkan medikasi penurun TIO selama 1 tahun setelah administrasi implant ketiga. Efek samping yang dikhawatirkan adalah menurunnya densitas sel endotel kornea.<sup>(34)</sup>

Contoh yang lain adalah cincin okular bimatoprost (cincin BIM), yaitu cincin yang terbuat dari silikon dan polipropilena diisi dengan bimatoprost dan dirancang untuk dimasukkan di antara forniks atas dan bawah. Cincin BIM akan mengelusi bimatoprost secara kontinyu selama 6 bulan.<sup>(35)</sup> *Plug punctum travoprost* merupakan batang hidrogel berisi polietilen glikol yang dapat diserap yang dimasukkan pada punctum atas atau punctum bawah. Partikel travoprost terselubungi oleh mikropartikel asam polilaktat, yang akan terhidrolisis dalam 90 hari. Masalah utama yang sering dikeluhkan dalam penggunaan plug ini adalah retensi plug. Efek samping yang dikeluhkan adalah sensasi benda asing, gatal, dan epifora.<sup>(36)</sup>

### Stimulasi Elektrik Jalinan Trabekuler

Stimulasi elektrik transpalpebral (TES) diketahui memiliki efek signifikan dalam menurunkan TIO pada pasien dengan glaukoma sudut terbuka. TES bekerja

dengan cara mereproduksi peran penghambat tirosin kinase dengan menstimulasi reaktivasi kanal kalium teraktivasi kalsium pada sel jalinan trabekular. Hal ini menyebabkan relaksasi dan memfasilitasi aliran keluar *humor aqueous* pada kanal Schlemm.<sup>(37)</sup>

### Siklofotokoagulasi *Micropulse* dan Siklodulasi *Ultrasound*

Siklofotokoagulasi (CPC) laser dioda pada badan siliaris dapat menurunkan aktivitas sekretori pada epitel siliaris sehingga menurunkan TIO. CPC laser *Micropulse Diode* transkleral memancarkan serangkaian sinar energi yang pendek dan repetitif, sehingga efek termalnya terbatas pada jaringan target dan difusi panas pada struktur berdekatan menjadi minimal.<sup>(22)</sup> Upaya pencarian alternatif dari prosedur yang siklodestruktif untuk mengurangi kerusakan jaringan akhirnya mencapai penggunaan *ultrasound* intensitas tinggi (HIFU) sebagai tatalaksana glaukoma. Komponen dari alat ini (*EyeOP1, EyeTechCare, Rillieux-la-Pape, France*) terdiri dari generator yang memberikan daya pada transduser piezoelektrik, dan sistem penurunan tekanan yang memodulasi hisapan *probe* dengan sinar ultrasonik. Alat ini menggunakan siklokoagulasi *ultrasound* sirkuler dan secara simultan melepaskan dosis yang dapat dititrisasi dari 6 sinar energi ultrasonik yang berbeda pada seluruh badan siliaris.<sup>(38)</sup>

### Terapi Rehabilitasi

Terapi rehabilitasi bertujuan untuk mereedukasi pasien untuk menggunakan penglihatan residual melalui stimulasi visual berulang. Teknik ini berdasarkan plastisitas neuronal pada sistem penglihatan, bahwa serabut saraf yang rusak dapat mengenali kerusakannya sendiri dan memperbaiki cedera tersebut dengan membentuk koneksi baru atau menemukan jaringan yang sebelumnya sudah ada namun baru sedikit terpakai.<sup>(22)</sup> Beberapa metode dapat

dilakukan, seperti stimulasi arus otak non-invasif. Rangsangan arus langsung maupun rangsangan arus bolak-balik (ACS) dapat digunakan untuk mengembangkan eksitabilitas otak atau sinkronisasi ulang osilasi saraf. ACS menggunakan arus lemah yang disalurkan melalui elektroda yang terpasang di dahi selama beberapa menit yang dilakukan setiap hari, dengan periode rata-rata 10 hari. Pemeriksaan dengan EEG dan resonansi magnetik fungsional menunjukkan aktivasi lokal pada korteks visual, reorganisasi jalur neural, dan meningkatkan aliran darah pada area terstimulasi. Penggunaan ACS menunjukkan efek progenerasi dalam percobaan terkontrol pada pasien dengan glaukoma dan neuropati optik.<sup>(22,39)</sup>

## RINGKASAN

Glaukoma merupakan salah satu penyebab kebutaan utama pada masyarakat. Individu dengan glaukoma biasanya akan mengalami keluhan ketika perjalanan penyakit sudah cukup lanjut, sehingga tatalaksana yang dapat diberikan kurang maksimal. Karena itu, penting untuk dilakukannya deteksi dini dan tatalaksana dini, terutama pada kelompok berisiko tinggi. Hingga saat ini, TIO merupakan satu-satunya faktor risiko utama dari glaukoma yang dapat dimodifikasi. Target tatalaksana glaukoma saat ini menargetkan untuk menurunkan TIO dalam upaya pencegahan progresivitas glaukoma. Banyak jenis pengobatan dan modalitas terapi yang saat ini sedang dikembangkan untuk memberikan opsi keamanan dan efikasi pengobatan yang sesuai untuk setiap kebutuhan pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Steinmetz JD, Bourne RRA, Briant PS, Flaxman SR, Taylor HRB, Jonas JB, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden

- of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144–60.
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081–90.
3. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Mar 27;117(13):225–34.
4. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *The Lancet*. 2017 Nov;390(10108):2183–93.
5. Acott TS, Kelley MJ, Keller KE, Vranka JA, Abu-Hassan DW, Li X, et al. Intraocular Pressure Homeostasis: Maintaining Balance in a High-Pressure Environment. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2014 Mar;30(2–3):94–101.
6. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1901–11.
7. Costagliola C, dell’Omo R, Agnifili L, Bartollino S, Fea AM, Uva MG, et al. How many aqueous humor outflow pathways are there? *Surv Ophthalmol*. 2020 Mar;65(2):144–70.
8. Shahida, Qadir MI. Glaucoma: Etiology, Pathophysiology and Management. *Biomed J Sci Tech Res*. 2020 Sep 29;30(5).
9. Zukerman R, Harris A, Vercellin AV, Siesky B, Pasquale LR, Ciulla TA. Molecular Genetics of Glaucoma: Subtype and Ethnicity Considerations. *Genes (Basel)*. 2020 Dec 31;12(1).
10. Wang R, Wiggs JL. Common and rare genetic risk factors for glaucoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Sep 18;4(12):a017244.
11. Bourne RR, Khatib T. The optic nerve head in glaucoma. *Community Eye Health*. 2021;34(112):36–9.
12. Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Medical Clinics of North America*. 2021 May;105(3):493–510.
13. Gandhi M, Dubey S. Evaluation of the Optic Nerve Head in Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*. 2013;7(3):106–14.
14. Brusini P, Salvat ML, Zeppieri M. How to Measure Intraocular Pressure: An Updated Review of Various Tonometers. *J Clin Med*. 2021 Aug 27;10(17):3860.
15. Brusini P. Global Glaucoma Staging System (GGSS): A New Method to Simultaneously Assess the Severity of Both



- Functional and Structural Damage in Glaucoma. *J Clin Med.* 2021 Sep 26;10(19).
16. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults—Screening, Diagnosis, and Management. *JAMA.* 2021 Jan 12;325(2):164.
  17. Harasymowycz P, Birt C, Gooi P, Heckler L, Hutnik C, Jinapriya D, et al. Medical Management of Glaucoma in the 21st Century from a Canadian Perspective. *J Ophthalmol.* 2016;2016:6509809.
  18. Quaranta L, Miglior S, Floriani I, Pizzolante T, Konstas AGP. Effects of the Timolol-Dorzolamide Fixed Combination and Latanoprost on Circadian Diastolic Ocular Perfusion Pressure in Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2008 Oct 1;49(10):4226.
  19. Narayanaswamy A, Neog A, Baskaran M, George R, Lingam V, Desai C, et al. A randomized, crossover, open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan® in comparison with generic Latanoprost (Latanoprost) in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(2):127.
  20. Cvenkel B, Kolko M. Going for Gaps in Glaucoma. *J Clin Med.* 2023 Aug 24;12(17).
  21. Musa I, Bansal S, Kaleem MA. Barriers to Care in the Treatment of Glaucoma: Socioeconomic Elements That Impact the Diagnosis, Treatment, and Outcomes in Glaucoma Patients. *Curr Ophthalmol Rep.* 2022;10(3):85–90.
  22. Nuzzi R, Marolo P, Nuzzi A. What Is New in Glaucoma: From Treatment to Biological Perspectives. *J Ophthalmol.* 2021;2021:5013529.
  23. Mohan N, Chakrabarti A, Nazm N, Mehta R, Edward DP. Newer advances in medical management of glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Jun;70(6):1920–30.
  24. Erdinest N, London N, Ovidia H, Levinger N. Nitric Oxide Interaction with the Eye. *Vision (Basel).* 2021 Jun 9;5(2).
  25. Passani A, Posarelli C, Sframeli AT, Perciballi L, Pellegrini M, Guidi G, et al. Cannabinoids in Glaucoma Patients: The Never-Ending Story. *J Clin Med.* 2020 Dec 8;9(12):3978.
  26. Weinreb RN, Liebmann JM, Cioffi GA, Goldberg I, Brandt JD, Johnson CA, et al. Oral Memantine for the Treatment of Glaucoma. *Ophthalmology.* 2018 Dec;125(12):1874–85.
  27. Rocco ML, Soligo M, Manni L, Aloe L. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. *Curr Neuropharmacol.* 2018 Nov 2;16(10):1455–65.
  28. Sun H, Zhu Q, Guo P, Zhang Y, Tighe S, Zhu Y. Trabecular meshwork cells are a valuable resource for cellular therapy of glaucoma. *J Cell Mol Med.* 2019 Mar;23(3):1678–86.
  29. Mead B, Tomarev S. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes Promote Survival of Retinal Ganglion Cells Through miRNA-Dependent Mechanisms. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Apr 1;6(4):1273–85.
  30. Gnavi S, Barwig C, Freier T, Haastert-Talini K, Grothe C, Geuna S. The Use of Chitosan-Based Scaffolds to Enhance Regeneration in the Nervous System. In 2013. p. 1–62.
  31. Inman DM, Lambert WS, Calkins DJ, Horner PJ.  $\alpha$ -Lipoic Acid Antioxidant Treatment Limits Glaucoma-Related Retinal Ganglion Cell Death and Dysfunction. *PLoS One.* 2013 Jun 5;8(6):e65389.
  32. Labkovich M, Jacobs EB, Bhargava S, Pasquale LR, Ritch R. Ginkgo Biloba Extract in Ophthalmic and Systemic Disease, With a Focus on Normal-Tension Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020;9(3):215–25.
  33. El Hoffy NM, Abdel Azim EA, Hathout RM, Fouly MA, Elkheshen SA. Glaucoma: Management and Future Perspectives for Nanotechnology-Based Treatment Modalities. *Eur J Pharm Sci.* 2021 Mar 1;158:105648.
  34. Craven ER, Walters T, Christie WC, Day DG, Lewis RA, Goodkin ML, et al. 24-Month Phase I/II Clinical Trial of Bimatoprost Sustained-Release Implant (Bimatoprost SR) in Glaucoma Patients. *Drugs.* 2020 Feb 28;80(2):167–79.
  35. Brandt JD, DuBiner HB, Benza R, Sall KN, Walker GA, Semba CP, et al. Long-term Safety and Efficacy of a Sustained-Release Bimatoprost Ocular Ring. *Ophthalmology.* 2017 Oct;124(10):1565–6.
  36. Perera SA, Ting DS, Nongpiur ME, Chew PT, Aquino MCD, Sng CC, et al. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:757–64.
  37. Gil-Carrasco F, Ochoa-Contreras D, Torres MA, Santiago-Amaya J, Pérez-Tovar FW, Gonzalez-Salinas R, et al. Transpalpebral Electrical Stimulation as

- a Novel Therapeutic Approach to Decrease Intraocular Pressure for Open-Angle Glaucoma: A Pilot Study. *J Ophthalmol.* 2018 Jul 19;2018:1–6.
38. Aptel F, Charrel T, Lafon C, Romano F, Chapelon JY, Blumen-Ohana E, et al. Miniaturized High-Intensity Focused Ultrasound Device in Patients with Glaucoma: A Clinical Pilot Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2011 Nov 11;52(12):8747.
39. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2013 Dec;1(6):e339–49.

Tinjauan Pustaka

## Tantangan Dalam Penilaian Klinis Gejala Depresi pada Usia Lanjut *Challenging Task of Depressive Symptoms Assessment in the Elderly*

Sri Sunarti<sup>1</sup>, Siti Fatma Prehatiningsih<sup>1</sup>, Fairuz Faadhilah Mardhiyah<sup>2</sup>, Astika Wirabhatari<sup>2</sup>, Brian Winstonly<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

<sup>2</sup> Mahasiswa Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia

Diterima 2 Februari 2024; direvisi 15 Februari 2024; publikasi 25 Februari 2024

### INFORMASI ARTIKEL

**Penulis Koresponding:** Siti Fatma Prehatiningsih, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia  
**Email:** [stfatma@yahoo.com](mailto:stfatma@yahoo.com)

### ABSTRAK

Depresi adalah salah satu gangguan suasana hati yang umum terjadi pada lansia, yang dapat mengurangi kemampuan untuk merehabilitasi diri dan meningkatkan kemungkinan kematian akibat penyakit fisik. Lansia yang mengalami depresi cenderung tidak menunjukkan gejala afektif dan lebih cenderung menunjukkan perubahan kognitif, gejala somatik, dan kehilangan minat dibandingkan lansia yang lebih muda. Hal ini juga sering disalahartikan sebagai efek dari penyakit multipel dan obat-obatan yang digunakan untuk mengobatinya. Factor gejala yang tumpang tindih, komorbid dengan penyakit medis lain, gejala somatik, ditambah penyangkalan dari pasien ini merupakan tantangan tersendiri dalam identifikasi depresi pada usia lanjut. Faktor risiko yang menyebabkan depresi pada usia lanjut adalah kerentanan genetik, penurunan kognitif, perubahan neurobiologis yang berkaitan dengan usia, insomnia, dan peristiwa yang membuat stres. Terapi kombinasi yaitu terapi perilaku kognitif atau terapi penerimaan dan komitmen dengan obat antidepresan.

**Kata Kunci:** depresi, lansia, somatik

### ABSTRACT

Depression is one of the common mood disorder of the elderly, which can reduced the ability to rehabilitate and increased the likelihood of death from physical illness. Depressed older adults are less likely to endorse affective symptoms and more likely to display cognitive changes, somatic symptoms, and loss of interest than are younger adults. It is also frequently confused with the effects of multipel illness and the medicines use to treat them. These overlapping symptoms, comorbid diseases, somatic symptoms, and patient denial, made diagnosing depression in elderly become challenging. Risk factors leading to late life depression are genetic vulnerabilities, cognitive diathesis, age associated neurobiological changes, insomnia, and stressful events. Combination therapy is cognitive behavioral therapy or acceptance and commitment therapy with antidepressant drugs.

**Keywords:** Depression, Elderly, somatic



## PENDAHULUAN

Depresi adalah salah satu penyakit mental yang sering dijumpai pada pasien berusia di atas 60 tahun dan merupakan penyakit paling umum dengan gejala tidak spesifik/tidak khas pada populasi lanjut usia; oleh karena itu sulit diidentifikasi sehingga tidak/terlambat diterapi. Selain itu depresi pada usia lanjut sering tidak diakui pasien dan tidak dikenali dokter karena gejala yang tumpang tindih, sering komorbid dengan penyakit medis lain sehingga lebih menonjolkan gejala somatik daripada gejala depresinya.<sup>(1)</sup>

Lanjut usia adalah seseorang yang telah mencapai usia 60 (enam puluh) tahun keatas, menurut Kemenkes.<sup>(2)</sup> Depresi adalah perasaan sedih, ketidakberdayaan, dan pesimis, yang berhubungan dengan suatu penderitaan. Dapat berupa serangan yang ditujukan kepada diri sendiri atau perasaan marah yang dalam.<sup>(3)</sup> Depresi pada lansia adalah gangguan mental yang dialami individu usia 60 tahun ke atas seperti perasaan sedih, adanya kecemasan, sulit tidur dan tidak memiliki harapan.

## EPIDEMIOLOGI, FAKTOR RISIKO DAN KOMORBIDITAS

Prevalensi depresi di Indonesia berdasarkan hasil laporan riset kesehatan dasar, untuk lansia berusia 55-64 tahun yaitu sebesar 15,9%, lansia usia 65-74 tahun sebesar 23,2%, dan lansia usia di atas 75 tahun sebesar 33,7%.<sup>(4)</sup> Kurang dikenalnya depresi pada lansia dapat terjadi karena gangguan ini lebih sering muncul dengan keluhan somatik pada kelompok usia yang lebih tua daripada kelompok usia yang lebih muda. Selain itu, penuaan dapat mempengaruhi dan menyebabkan dokter menerima gejala depresi sebagai hal yang biasa pada pasien yang lebih tua.<sup>(3)</sup>

Faktor risiko timbulnya gejala depresi pada lansia selain karena faktor usia, adalah wanita (tak menikah dan jan-

da), lebih banyak disabilitas fisik (adanya penyakit fisik, ada gangguan kognitif atau demensia, problem tidur kronik dan ansi-etas), status sosial ekonomi yang kurang, adanya kehilangan (pasangan atau orang terdekat), stres kronik atau mengalami kehidupan yang penuh stresor, kurangnya dukungan psikososial (*loneliness /social isolation*). Sedangkan abnormalitas kepribadian, riwayat gangguan psikiatri sebelumnya, disfungsi perkawinan lebih sebagai faktor risiko pada depresi dengan onset yang lebih muda.<sup>(5)</sup>

Beberapa kondisi lingkungan juga berkaitan dengan meningkatnya tingkat depresi. Orang yang tinggal di kota dua kali lebih depresi dibanding di desa, orang yang tinggal sendiri, orang yang bercerai, kondisi ekonomi miskin, tidak punya tempat tinggal, dan tidak bekerja selama enam bulan atau lebih tiga kali lebih sering depresi dibanding populasi umum.

Istilah komorbiditas digunakan untuk menyatakan adanya dua atau lebih penyakit. Depresi biasanya terjadi bersamaan dengan kondisi medis, terutama pada orang yang lebih tua. Ketika depresi dan kondisi medis muncul berdampingan, dokter harus mencoba menentukan apakah kondisi medis yang mendasari secara patofisiologis terkait dengan depresi atau apakah obat yang dikonsumsi pasien untuk kondisi medis tersebut menyebabkan depresi. Banyak penelitian menunjukkan bahwa pengobatan gangguan depresi mayor yang terjadi bersamaan dapat memperbaiki perjalanan gangguan medis yang mendasarinya, termasuk kanker.<sup>(3)</sup>

## ETIOPATOFISIOLOGI

Hipotesis terbanyak etiologi depresi disebabkan oleh gangguan regulasi serotonin. Pada percobaan hewan dan pemeriksaan jaringan otak setelah kematian menunjukkan bahwa pada keadaan depresi terjadi gangguan serotonergik termasuk jumlah metabolit, jumlah reseptor, dan respons

neuro-endokrin. Selain itu, pada lansia depresi terjadi perubahan struktur otak. Perubahan tersebut berdampak pada perubahan neurotransmitter yang menyebabkan lansia depresi. (3)

Sekitar tiga puluh neurotransmitter telah diketahui dan tiga di antaranya mempengaruhi terjadinya depresi, yaitu serotonin, norepinefrin, dan dopamin. Secara umum ketiga neurotransmitter berperan dalam mengatur emosi, reaksi terhadap stres, tidur, dan nafsu makan. Jumlah serotonin yang tinggi menyebabkan agresivitas dan gangguan tidur, sedangkan jumlah rendah menyebabkan iritabilitas, ansietas, letargi, dan tindakan atau pemikiran bunuh diri. Pada keadaan depresi, norepinefrin yang berperan dalam regulasi respons "*fight or flight*" terganggu. Fungsi dopamin untuk mengatur emosi, pergerakan motor, pembelajaran, berpikir, memori, dan perhatian. Jumlah dopamin rendah akan mempengaruhi fungsi tersebut yang dapat menyebabkan depresi. (3)

Dari gejala dari depresi akan mengakibatkan gangguan pada afektif, fisiologis, kognitif dan perilaku. Karena tertekan akan tidak adanya dukungan keluarga, teman dan atau karena masalah yang dihadapi, lansia akan mengalami kehilangan semangat dan murung yang paling parah pada lansia akan menyendiri dan terjadinya harga diri rendah pada dirinya, jika berkelanjutan akan menyebabkan lansia merasa asing di kehidupan luar sehingga dia menarik diri dari lingkungan dia tinggal. Di saat lansia sudah tidak memikirkan dirinya sendiri akan menyebabkan lansia tidak peduli lagi dengan perawatan pada dirinya sendiri, terutama pada mandi dan makan. Penurunan nafsu memang sering terjadi pada lansia. Sehingga akan mengakibatkan lansia tidak memiliki energi untuk melakukan aktivitas. Energi yang tidak tersimpan dalam tubuh secara cukup akan mengakibatkan nutrisi ke otak mengalami gangguan. Sirkulasi udara dalam otak akan

terganggu dan seseorang akan merasa pusing, jika berkelanjutan pusing itu terus dialami sampai kronis. Tidak Adanya nutrisi juga bisa mengakibatkan seseorang mengalami anemia.

Dari segi kognitif seseorang yang mengalami depresi akan mengalami permasalahan pada konsentrasi yang tidak fokus karena kebingungan terhadap masalah yang tidak terselesaikan. Sehingga lansia tidak mendapatkan jalan dari permasalahannya sendiri yang dapat mengakibatkan lansia kurang percaya diri pada dirinya. Karena merasa bersalah terhadap sesuatu sehingga menyebabkan percobaan bunuh diri hal ini yang menyebabkan koping yang tidak efektif. (1)

#### DIAGNOSIS DEPRESI SECARA UMUM

Gejala depresi secara umum menurut PPDGJ dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan derajat tingkatan episode depresi dengan beracuan pada kriteria diagnosis gejala utama dan gejala lainnya. Meskipun terkadang gejala depresi sulit atau tidak pasti muncul diketahui, beberapa kriteria dapat membantu untuk menegakkan diagnosis bahwa pasien mengalami episode depresi. Berikut merupakan kriteria gejala utama dan gejala lainnya pada depresi :

- Gejala Utama (pada derajat ringan, sedang, dan berat);
- Afek depresif;
- Kehilangan minat dan kegembiraan, dan

Berkurangnya energi yang menuju meningkatnya keadaan mudah lelah (rasa lelah yang nyata sesudah bekerja sedikit saja) dan menurunnya aktivitas gejala lainnya :

- Konsentrasi dan perhatian berkurang
- Harga diri dan kepercayaan diri berkurang
- Gagasan tentang rasa bersalah dan tidak berguna

- Pandangan masa depan yang suram dan pesimis
- Gagasan atau perbuatan membahayakan diri atau bunuh diri
- Tidur terganggu
- Nafsu makan berkurang

Untuk episode depresif dari ketiga tingkat keparahan yang ada, diperlukan masa sekurang-kurangnya 2 minggu untuk penegakkan diagnosis, akan tetapi periode lebih pendek dapat dibenarkan apabila jika gejala terlihat luar biasa beratnya dan berlangsung cepat.

Episode depresif biasanya harus berlangsung sekurang-kurangnya 2 minggu namun, apabila gejala yang ditunjukkan sangat berat dan beronset cepat, maka masih dimasukkan dan dibenarkan untuk ditegakkannya diagnosis tingkat berat.

Menurut PPDGJ-III (Pedoman Penggolongan Diagnosis Gangguan Jiwa di Indonesia), DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual*), dan ICD-10 (*International Classification of Diseases*) individu depresi sering mengalami suasana perasaan (*mood*) depresif, kehilangan minat dan kegembiraan, berkurangnya energi, mudah lelah, dan berkurangnya aktivitas.

Depresi pada usia lanjut lebih sulit dideteksi karena penyakit fisik yang diderita sering mengacaukan gambaran depresi yakni antara lain mudah lelah dan penurunan berat badan usia lanjut sering menutupi rasa sedihnya dengan justru lebih aktif. Kecemasan, histeria, dan hipokondria yang merupakan gejala depresi justru sering menutupi depresinya dan masalah sosial sering membuat depresi menjadi lebih rumit.

Diperkirakan hampir 40% depresi pada usia lanjut tidak dapat terdiagnosis karena dokter, pasien, keluarga menganggap gejala depresi adalah normal pada usia lanjut. Gambaran depresi pada usia lanjut berbeda dari pasien muda (dalam kriteria ICD 10 maupun DSM IV).

## **PENDEKATAN DIAGNOSIS DEPRESI PADA LANSIA**

Anamnesis psikiatri dan pemeriksaan status mental pada lansia mengikuti format yang sama dengan dewasa muda; namun, karena tingginya prevalensi gangguan kognitif pada lansia, psikiater harus menentukan apakah pasien memahami sifat dan tujuan pemeriksaan. Bila pasien mengalami gangguan kognitif, riwayat independen harus diperoleh dari anggota keluarga atau wali. Pasien tetap harus diperiksa sendiri-bahkan dalam kasus-kasus dengan bukti gangguan yang jelas-untuk menjaga privasi hubungan dokter-pasien dan untuk memperoleh pemikiran untuk bunuh diri atau ide paranoid, yang mungkin tidak disuarakan di hadapan keluarga atau perawat.

### **ANAMNESIS**

Riwayat lengkap meliputi identifikasi awal (nama, usia, jenis kelamin, status pernikahan), keluhan utama, riwayat penyakit saat ini, riwayat penyakit sebelumnya, riwayat pribadi, dan riwayat keluarga. Tinjauan terhadap obat-obatan (termasuk obat tanpa resep), baik yang sedang dikonsumsi maupun yang baru saja dikonsumsi, juga penting.

Pasien yang berusia di atas 65 tahun sering kali memiliki keluhan subyektif tentang gangguan memori ringan, seperti lupa nama orang atau salah meletakkan benda. Masalah kognitif ringan juga dapat terjadi karena kecemasan dalam situasi wawancara. Gangguan memori terkait usia ini tidak penting; istilah pikun telah digunakan untuk menggambarannya.

### ***Mental Status Examination (MSE)***

*The mental status examination* atau pemeriksaan status mental memberikan gambaran tentang bagaimana pasien berpikir, merasa, dan berperilaku selama pemeriksaan. Pada lanjut usia mungkin tidak dapat mengandalkan pemeriksaan tung-

gal untuk menjawab semua pertanyaan diagnostik. Pemeriksaan status mental yang berulang mungkin diperlukan karena perubahan yang berubah-ubah dalam keluarga pasien.

#### KONDISI UMUM

Gambaran umum pasien meliputi penampilan, aktivitas psikomotorik, perilaku terhadap pemeriksa, dan aktivitas bicara. Gangguan motorik (misalnya, cara berjalan terseok-seok, postur membungkuk, gerakan "melinting pil" pada jari-jari tangan, tremor, dan asimetri tubuh) perlu diperhatikan. Pergerakan mulut atau lidah yang tidak disengaja mungkin merupakan efek samping dari obat fenotiazin. Banyak pasien depresi tampak lambat dalam berbicara dan bergerak. *Mask-like facies* seperti topeng terjadi pada penyakit Parkinson.

Cara bicara pasien mungkin tertekan dalam keadaan gelisah, manik, dan cemas. Air mata dan tangisan yang terang-terangan terjadi pada gangguan depresi dan kognitif, terutama jika pasien merasa frustrasi karena tidak dapat menjawab salah satu pertanyaan pemeriksa. Keberadaan alat bantu dengar atau indikasi lain bahwa pasien memiliki masalah pendengaran (misalnya, meminta pengulangan pertanyaan) sebaiknya diperhatikan.

Perilaku pasien terhadap pemeriksa apakah kooperatif, curiga, waspada, dan penuh perhatian dapat memberikan petunjuk tentang kemungkinan reaksi transferensi. Karena transferensi, orang dewasa yang lebih tua dapat bereaksi terhadap dokter yang lebih muda seolah-olah dokter tersebut adalah figur orang tua, terlepas dari perbedaan usia.

#### PENILAIAN FUNGSIONAL

Pasien yang berusia lebih dari 65 tahun perlu dievaluasi untuk mengetahui kemampuannya dalam kemandirian dan melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari, yang termasuk buang air kecil, menyiapkan

makanan, berpakaian, berdandan, dan makan. Tingkat kompetensi fungsional dalam perilaku sehari-hari mereka merupakan pertimbangan penting dalam menentukan rencana perawatan untuk pasien.

#### *Mood, Feelings, and Affect*

Gangguan pada kondisi *mood*, terutama depresi dan kecemasan, dapat mengganggu fungsi memori. Perasaan gembira atau euforia dapat mengindikasikan episode manik atau menandakan gangguan demensia. Disfungsi lobus frontal sering kali menghasilkan *witzelsucht*, yaitu kecenderungan untuk membuat permainan kata-kata dan lelucon, lalu menertawakannya dengan keras.

Afek pasien mungkin datar, tumpul, menyempit, dangkal, atau tidak tepat, yang semuanya dapat mengindikasikan gangguan depresi, skizofrenia, atau disfungsi otak. Pengaruh tersebut merupakan temuan abnormal yang signifikan, meskipun tidak patognomonik untuk gangguan tertentu. Disfungsi lobus dominan menyebabkan disprosy, ketidakmampuan untuk mengekspresikan perasaan emosional melalui intonasi bicara.

#### **PRECEPTUAL DISTURBANCE**

Halusinasi dan ilusi oleh lansia dapat merupakan fenomena sementara yang diakibatkan oleh penurunan ketajaman indera. Pemeriksa harus memperhatikan apakah pasien kebingungan mengenai waktu atau tempat selama episode halusinasi; kebingungan menunjukkan kondisi organik. Penting sekali untuk menanyakan kepada pasien tentang persepsi tubuh yang menyimpang.

Penyakit otak menyebabkan gangguan persepsi; agnosia, ketidakmampuan untuk mengenali dan menginterpretasikan arti penting dari kesan sensorik, berhubungan dengan penyakit otak organik. Pemeriksa harus memperhatikan jenis agnosia. Jenis-jenis agnosia meliputi pen-

yangkalan terhadap penyakit (anosognosia), penyangkalan terhadap bagian tubuh (atopognosia), dan ketidakmampuan untuk mengenali objek (agnosia visual) atau wajah (prosopagnosia).

#### BAHASA

Kategori kemampuan bahasa pada pemeriksaan status mental geriatri mencakup afasia, yaitu gangguan kemampuan bahasa yang berhubungan dengan lesi organik pada otak.

#### *Visuospatial Functioning*

Beberapa penurunan kemampuan visuospasial diperkirakan terjadi seiring dengan penuaan. Meminta pasien untuk menyalin angka atau gambar dapat membantu menilai fungsi tersebut. Pemeriksaan neuropsikologis harus dilakukan bila fungsi visuospasial terganggu.

#### THOUGHT

Gangguan dalam berpikir meliputi neologisme, susunan kata, ketidaklangsungan, tangensialitas, pelonggaran asosiasi, pelarian ide, asosiasi dentang, dan pemblokiran. Hilangnya kemampuan untuk mengapresiasi nuansa bermakna (berpikir abstrak) dapat menjadi tanda awal demensia. Berpikir kemudian digambarkan sebagai konkret atau harfiah.

Pemikiran harus diperiksa untuk mengetahui adanya fobia, obsesi, keasyikan somatik, dan dorongan. Ide-ide tentang bunuh diri atau pembunuhan harus didiskusikan. Pemeriksa harus menentukan apakah ada waham dan bagaimana waham tersebut mempengaruhi kehidupan pasien. Delusi mungkin ada pada pasien panti jompo dan mungkin menjadi alasan untuk masuk. Ide-ide yang menjadi acuan atau pengaruh harus dijelaskan. Pasien yang sulit mendengar dapat diklasifikasikan secara keliru sebagai paranoid atau curiga.

#### SENSORIUM & COGNITION

Sensorium berkaitan dengan fungsi indera khusus; kognisi berkaitan dengan pemrosesan informasi dan kecerdasan. Pemeriksaan kedua area tersebut, yang dikenal sebagai pemeriksaan neuropsikiatri, terdiri dari penilaian dokter dan serangkaian tes psikologis yang komprehensif.

#### NEUROPSYCHOLOGICAL EVALUATION

Pemeriksaan neuropsikologi menyeluruh mencakup serangkaian tes komprehensif yang dapat direplikasi oleh berbagai pemeriksa dan dapat diulang dari waktu ke waktu untuk menilai perjalanan penyakit tertentu. Tes yang paling banyak digunakan untuk menilai fungsi kognitif saat ini adalah *Mini-Mental State Examination* (MMSE), yang menilai orientasi, perhatian, kalkulasi, ingatan jangka pendek dan jangka panjang, bahasa, dan kemampuan untuk mengikuti perintah sederhana. MMSE digunakan untuk mendeteksi gangguan, mengikuti perjalanan penyakit, dan memantau respons pengobatan pasien. MMSE tidak digunakan untuk membuat diagnosis formal. Skor MMSE maksimal adalah 30. Usia dan tingkat pendidikan mempengaruhi kinerja kognitif.

#### RIWAYAT MEDIS

Peninjauan yang menyeluruh terhadap penggunaan obat-obatan (termasuk obat yang dijual bebas, obat pencahar, vitamin, tonik, dan losion) dan bahkan obat-obatan yang baru saja dihentikan sangat penting. Peninjauan obat harus mencakup detail yang cukup untuk mengidentifikasi penyalahgunaan (overdosis, kurang dosis) dan mengaitkan penggunaan obat dengan diet khusus. Riwayat diet juga penting; kekurangan dan kelebihan (misalnya, protein, vitamin) dapat mempengaruhi fungsi fisiologis dan status mental.

Faktor Farmakologis yang terkait dengan Onset Depresi contohnya kontrasepsi steroid, metildopa, amfetamin atau kokain withdrawal, alkohol atau sedatif-



hipnotik withdrawal, cimetidin, indometasin, interferon.

Penyakit Fisik yang Terkait dengan Onset Depresi yaitu hipotiroid, hipertiroid, cushing sindrom, diabetes melitus, toxoplasmosis, AIDS, multiple sklerosis, parkinson disease, sleep apnea

### DIAGNOSIS DEPRESI PADA LANSIA

Gejala depresi terjadi pada sekitar 15% dari semua penghuni komunitas lansia dan pasien panti jompo. Usia itu sendiri bukan merupakan faktor risiko untuk pengembangan depresi, tetapi menjadi janda dan memiliki penyakit medis kronis dikaitkan dengan kerentanan terhadap gangguan depresi. Tingkat kekambuhan yang tinggi menjadi ciri depresi yang terjadi belakangan. Tanda dan gejala umum dari gangguan depresi termasuk berkurangnya energi dan konsentrasi, masalah tidur (terutama terbangun di pagi hari dan beberapa kali terbangun), berkurangnya nafsu makan, penurunan berat badan, dan keluhan somatik. Gejala yang muncul mungkin berbeda pada pasien depresi yang lebih tua dari yang terlihat pada orang dewasa yang lebih muda karena penekanan yang lebih besar pada keluhan somatik pada orang yang lebih tua. Orang yang lebih tua sangat rentan terhadap episode depresi mayor dengan ciri-ciri melankolis, yang ditandai dengan depresi, hipokondriasis, harga diri yang rendah, perasaan tidak berharga, dan kecenderungan menuduh diri sendiri (terutama mengenai seks dan keberdosaan) dengan paranoid dan keinginan untuk bunuh diri.

Gangguan kognitif pada pasien geriatri yang depresi disebut sebagai disfungsi kognitif yang berhubungan dengan depresi (kadang-kadang secara keliru disebut pseudodemensia), yang dapat dengan mudah dikacaukan dengan demensia yang tidak dapat dipulihkan. Pada demensia umum seperti yang disebabkan oleh penyakit Alzheimer, kinerja intelektual biasanya bersifat

global, dan gangguannya secara konsisten buruk; pada disfungsi kognitif yang berhubungan dengan depresi, defisit dalam perhatian dan konsentrasi bervariasi. Dibandingkan dengan pasien yang mengalami demensia neurodegeneratif, pasien dengan disfungsi kognitif terkait depresi lebih kecil kemungkinannya untuk mengalami gangguan bahasa dan mengoceh; ketika merasa tidak yakin, mereka lebih cenderung mengatakan "Saya tidak tahu"; dan kesulitan ingatannya lebih terbatas pada ingatan bebas daripada pengenalan pada tes ingatan dengan isyarat. Disfungsi kognitif yang berhubungan dengan depresi terjadi pada sekitar 15% pasien usia lanjut yang mengalami depresi, dan 25-50% pasien dengan demensia neurodegeneratif mengalami depresi.

Gejala depresi pada lansia dalam populasi bervariasi sekitar 19-94%, tergantung kemampuan diagnosis dokter. Klasifikasi dan diagnosis gangguan depresi pada lansia berdasarkan diagnosis depresi pada populasi umum dan lebih difokuskan pada kriteria yang sesuai dengan populasi lansia (Tabel 1).

**Tabel 1.** Klasifikasi dan diagnosis gangguan depresi pada lansia

---

#### Gangguan depresi mayor

- Harus terdapat lima dari gejala berikut, yaitu *mood* depresi, kehilangan kesenangan dalam semua atau sebagian besar kegiatan, berat badan berkurang atau bertambah (lebih dari 5%), insomnia atau hipersomnia, retardasi atau agitasi psikomotor, lelah, perasaan tidak berharga atau bersalah yang tidak jelas, penurunan kemampuan berkonsentrasi, pemikiran kematian atau bunuh diri yang berulang
- Harus terdapat satu dari gejala utama, yaitu *mood* depresi atau kehilangan minat atau kehilangan kesenangan
- Gejala tersebut setidaknya terjadi selama dua minggu, yang menyebabkan gangguan fungsi, dan tidak merupakan pengaruh penggunaan zat, kondisi medis, atau kehilangan (kematian)

#### Gangguan depresi minor

- Harus terdapat dua gejala namun kurang
-

dari lima gejala gangguan depresi mayor

- Gejala tersebut setidaknya terjadi selama dua minggu yang menyebabkan gangguan fungsi dan tidak merupakan pengaruh dan penggunaan zat, kondisi medis, atau kehilangan (kematian)
- Diagnosis ini hanya untuk penderita tanpa riwayat gangguan depresi mayor, distimik, bipolar, atau psikotik

**Gangguan distimik**

- Mood sedih yang menetap yang terdapat dua atau lebih gejala seperti peningkatan atau penurunan nafsu makan, peningkatan atau penurunan tidur, lelah atau kehilangan energy, penurunan kepercayaan diri, penurunan konsentrasi atau kesulitan memutuskan sesuatu, dan perasaan tidak ada harapan
- Mood sedih dan dua gejala tersebut tidak hilang selama dua bulan atau lebih dalam dua tahun
- Tidak ada episode depresi mayor selama dua tahun pertama

**Gangguan bipolar 1 (paling banyak episode depresi)**

- Terdapat kriteria gangguan depresi mayor dan terdapat riwayat setidaknya satu kali episode manis

**Gangguan penyesuaian dengan mood depresi**

- Terdapat mood depresi, rasa takut, atau tidak ada harapan dalam tiga bulan setelah ada sesaat
- Gejala tersebut menimbulkan gangguan atau disabilitas berat dan akan menghilang dalam enam bulan setelah hilangnya stressor
- Kehilangan (kematian) tidak dimasukkan sebagai stressor dalam gangguan penyesuaian

Gangguan depresi sering terdapat pada lansia dengan penyakit medis atau neurologis. Komorbiditas ini perlu mendapat perhatian karena depresi akan memperburuk morbiditas dan meningkatkan mortalitas. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa lansia dengan penyakit medis dua kali lebih berisiko depresi dibandingkan yang tanpa penyakit medis. Diagnosis depresi dengan komorbid penyakit medis atau neurologis ditegaskan apabila penyakit tersebut telah terjadi sebelum munculnya gejala depresi. Pada tabel 2, tercantum beberapa kondisi medis yang

berkaitan dengan mood depresi.

**Tabel 2.** Kondisi medis yang dapat menyebabkan depresi

- Infeksi virus
- Endokrinopati – hipotiroid, hipertiroid, hipoparatiroid, hipoadrenokortikoid, hiperadrenokortikoid
- Penyakit maligna – leukemia, limfoma, kanker pancreas
- Penyakit serebrovaskular – infark lakunar, stroke, demensia vaskular
- Infark miokard
- Penyakit metabolic – defisiensi B12, malnutrisi

Gejala depresi sering bersamaan dengan penurunan kognitif dan demensia, selain itu depresi mayor dan gangguan kognitif pada lansia dapat berkembang menjadi demensia dalam beberapa tahun setelah onset depresi. Hal tersebut dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit Alzheimer. Prevalensi depresi mayor pada penderita penyakit Alzheimer sekitar 17%

Pada umumnya lansia mengalami depresi ditandai oleh mood depresi menetap yang tidak naik, gangguan nyata fungsi atau aktivitas sehari-hari, dan dapat berpikiran atau melakukan percobaan bunuh diri. Pada lansia gejala depresi lebih banyak terjadi pada orang dengan penyakit kronik, gangguan kognitif, dan disabilitas. Kesulitan konsentrasi dan fungsi eksekutif lansia depresi akan membaik setelah depresi teratasi. Gangguan depresi lansia dapat menyerupai gangguan kognitif seperti demensia, sehingga dua hal tersebut perlu dibedakan (Tabel 3).

**Tabel 3.** Perbedaan Gangguan Depresi lansia dan Demensia

Depresi	Demensia
• Onset tiba-tiba	• Onset bertahap
• Kejadian berulang	• Kejadian progresif
• Penurunan memori minimal	• Penurunan memori jelas
• Mood sedih dan depresi	• Mood labil, kadang depresi
• Kecerdasan tidak terganggu	• Kecerdasan tidak terganggu

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemahaman baik</li> <li>• Abstraksi baik</li> <li>• Jarang bingung</li> <li>• Delusi konsisten dengan afek</li> <li>• Halusinasi jareng, dapat auditorik</li> <li>• Bicara lambat</li> <li>• Kemunduran psikomotor</li> <li>• Kemunduran personalitas sementara</li> <li>• Daya nilai sosial sedang-baik</li> <li>• Tilikan (<i>insight</i>) sedang-baik</li> <li>• Prognosis baik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemahaman bu-ruk</li> <li>• Abstraksi buruk</li> <li>• Sering bingung, terutama malam hari</li> <li>• Delusi paranoid (tersering) menetap</li> <li>• Halusinasi sewaktu-waktu, (audi-torik)</li> <li>• Bicara kacau, inkoheren, ter-lambat</li> <li>• Psikomotor tremor dan rigidi-tas</li> <li>• Kemunduran per-sonalitas menetap</li> <li>• Daya nilai sosial buruk</li> <li>• Tilikan (<i>insight</i>) buruk</li> <li>• Prognosis san-gat buruk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pikiran kacau, melambat dalam berpikir, berkonsentrasi, atau sulit mengingat in-formasi</li> <li>• Sulit dan sering menghindari mengambil keputusan</li> <li>• Pemikiran obsesif akan terjadi bencana atau malapetaka</li> <li>• Preokupasi atas kegagalan atau keku-rangan diri menyebabkan kehilanga ke-percayaan diri</li> <li>• Menjadi tidak adil dalam mengambil kepu-tusan</li> <li>• Hilang kontak dengan realitas, dapat men-jadi halusinasi (auditorik) atau delusi</li> <li>• Pikiran menetap tentang kematian, bunuh diri, atau mencoba melukai diri sendiri</li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Para lansia depresi sering menun-jukkan keluhan nyeri fisik tersamar yang bervariasi, kecemasan, dan perlambatan berpikir. Perubahan pada lansia depresi dapat dikategorikan menjadi perubahan fisik, perubahan dalam pemikiran, peru-bahan dalam perasaan, dan perubahan per-ilaku (Tabel 4).

**Tabel 4.** Perubahan pada lansia depresi

<p><b>Perubahan fisik</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perubahan nafsu makan sehingga berat ba-dan turun (lebih dari 5% dari berat badan bulan terakhir)</li> <li>• Gangguan tidur berupa gangguan untuk memulai tidur, tetap tertidur, atau tidur terlalu lama</li> <li>• Jika tidur, merasa tidak segar dan lebih bu-ruk di pagi hari</li> <li>• Penurunan energy dengan perasaan lemah dan kelelahan fisik</li> <li>• Beberapa orang mengalami agitas dengan kegelisahan dan bergerak terus</li> <li>• Nyeri, nyeri kepala dan nyeri otot dengan penyebab fisik yang tidak diketahui</li> <li>• Gangguan perut, konstipasi</li> </ul> <p><b>Perubahan pemikiran</b></p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Perubahan perasaan**

- Kehilangan minat dalam kegiatan yang du-lu merupakan sumber kesenangan
- Penurunan minat dan kesenangan seks
- Perasaan tidak berguna, putus asa, dan perasaan bersalah yang besar
- Tidak ada perasaan
- Perasaan akan terjadi malapetaka
- Kehilangan kepercayaan diri
- Perasaan sedih dan murung yang lebih bu-ruk di pagi hari
- Menangis tiba-tiba, tanpa alasan jelas
- Iritabel, tidak sabar, marah, dan perasaan agresif

**Perubahan perilaku**

- Menarik diri dari lingkungan sosial, kerja, atau kegiatan santai
- Menghindari mengambil keputusan
- Mengabaikan kewajiban seperti pekerjaan rumah, berkebun, atau membayar tagihan
- Penurunan aktivitas fisik dan olahraga
- Pengurangan perawatan diri seperti perawatan diri dan makan
- Peningkatan penggunaan alcohol atau obat-obatan

Diagnosis awal dan terapi segera terhadap depresi pada pasien geriatri dapat mem- perbaiki kualitas hidup, status fungsional, dan mencegah kematian dini. Ada beberapa cara penegakan diagnosis depresi antara lain:

Penggunaan DSM IV dan PPDGJ III dapat tidak spesifik karena depresi pada usia lanjut dapat muncul dalam bentuk keluhan fisik seperti insomnia, kelemahan umum, kehilangan nafsu makan, masalah pencernaan, dan sakit kepala, sehingga

digunakan instrumen skala Depresi Khusus Usia Lanjut (*Geriatric Depression Scale*) untuk menunjang diagnosis depresi pada lansia.

#### A. *Geriatric Depression Scale (GDS)*

Geriatric depression scale atau GDS merupakan salah satu instrumen pemeriksaan penunjang yang paling sering digunakan untuk mendiagnosis depresi pada usia lanjut. GDS dikembangkan dan divalidasi oleh dua studi. Dalam salah satu studi, dipilih 100 soal dengan tipe jawaban ya/tidak yang berguna untuk membedakan depresi pada usia lanjut dengan normal usia lanjut, kemudian dipilih 30 pertanyaan yang mempunyai korelasi tertinggi dengan total skor dengan 100 pertanyaan apabila diterapkan pada 100 volunteer usia lanjut di populasi. Dalam studi satunya, skala 30 pertanyaan divalidasi dengan skala depresi lain, seperti skala depresi Zung (SDS), dan skala depresi Hamilton (HAMD). Dari studi lain, didapatkan korelasi antara kriteria klasifikasi (tidak depresi, depresi ringan, dan depresi berat) dengan masing-masing skala GDS, SDS, dan HAMD didapatkan  $r=0,82$ ,  $r=0,69$ ,  $r=0,83$  dan semuanya secara statistik bermakna. Pada GDS-30 pertanyaan, didapatkan sensitivitas 84% untuk skor di atas 11 dan spesifisitas 95% dengan DSM III sebagai baku emas

Karena pertanyaan yang panjang dan banyak pada GDS-30 pertanyaan, dikembangkan versi yang lebih pendek, bervariasi antara 15 pertanyaan dan 1 pertanyaan. Di antara versi-versi tersebut, GDS 15 pertanyaan paling sering digunakan untuk mendeteksi depresi pada lanjut usia dan dapat berfungsi sebaik GDS 30 pertanyaan, meskipun fakta menunjukkan bahwa GDS-15 sedikit berbeda dari GDS-30 dalam kemampuannya mendeteksi depresi dan kapabilitasnya berbeda tergantung jenis kelamin, pengaturan, dan acuan baku yang digunakan (ICD atau DSM)

GDS-15 mempunyai sensitivitas

80,5% dan spesifisitas 75% pada titik potong skor 5/6, dengan Structure Clinical Interview for DSM IV (SCID) sebagai perbandingan. GDS-15 dan GDS-30 berkorelasi tinggi ( $r=0,89$ ) dan mempunyai tingkat sensitivitas mirip, tetapi spesifisitas GDS-15 sedikit menurun dibandingkan GDS-30. Sebuah studi di Yunani mendapatkan sensitivitas 92,23% dan spesifisitas 95,24% dengan konsistensi internal tinggi, yaitu Cronbach's Alpha=0,94 pada GDS-15 dengan titik potong 6/7.

Pada studi meta-analisis atas 15 studi yang menggunakan GDS-15, didapatkan sensitivitas 84,3% (95% CI 79,7-88,4%) dengan spesifisitas 73,8% (95% CI 68,0-79,2%). Jika responden menderita gangguan kognitif yang signifikan, sensitivitas turun menjadi 70,2% (95% CI 47,7-88,5%) dengan spesifisitas naik menjadi 74,5% (95% CI 61,2- 85,7%). Jika digunakan di perawatan rumah jangka panjang (*Long Term Care [LTC] Home*), sensitivitas dan spesifisitas menjadi 86,6% dan 72,3% dan jika digunakan pada pasien rawat jalan didapatkan sensitivitas dan spesifisitas menjadi 82,2% dan 74,5%

Penelitian lain membandingkan GDS-15 untuk mendeteksi depresi mayor di perawatan rumah jangka panjang dengan rawat jalan geriatri di Thailand. Didapatkan untuk GDS-15 hasilnya lebih baik pada rawat jalan geriatri dengan sensitivitas 92% dan spesifisitas 87% (titik potong  $\geq 5$ ), sedangkan pada kelompok perawatan rumah jangka panjang dengan kognitif masih intak, sensitivitasnya mencapai 100% dan spesifisitas 49% (titik potong  $\geq 8$ ). Nilai prediksi negatif baik pada kedua grup, tetapi nilai prediksi positif pada grup rawat jalan lebih baik daripada pada grup perawatan rumah jangka panjang (83,3% vs 31,2%)

Debruyne H. dkk meneliti reliabilitas GDS-30 untuk mendeteksi gejala depresi pada demensia dan gangguan kognitif ringan dengan menggunakan *Cornell Scale For Depression in Dementia* (CSDD) sebagai

baku emas: pada gangguan kognitif ringan, didapatkan korelasi sedang tetapi signifikan antara GDS-30 dengan CSSD (Pearson:  $r=0,565$ ,  $p<0,001$ ). Pada demensia Alzheimer ringan ( $r=0,294$ ;  $p=0,001$ ), sedang ( $r=0,273$ ,  $p=0,010$ ), dan berat ( $r=0,348$ ;  $p=0,032$ ), didapatkan korelasi lemah antara GDS-30 dengan CSSD. Analisis kurva ROC mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas 95% dan 67% jika diambil 8 sebagai titik potong GDS-30 pada gangguan kognitif ringan. Pada penderita demensia Alzheimer didapatkan sensitivitas rendah dan spesifisitas tidak dapat diambil titik potong optimalnya pada analisis kurva ROC. Pada penelitian ini disimpulkan dengan CSSD sebagai baku emas, GDS-30 dapat digunakan untuk mendeteksi gejala depresi pada gangguan kognitif ringan tetapi tidak pada penderita dengan demensia Alzheimer.

Untuk mendeteksi gejala depresi pada penderita demensia, disarankan menggunakan instrumen lain yang lebih spesifik seperti Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD).

#### *B. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*

*The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)* diciptakan untuk membantu mengidentifikasi gangguan kecemasan dan depresi pada orang yang menderita penyakit fisik. Untuk menghindari terjadinya tumpang tindih dengan kelainan fisik, HADS tidak mencakup gejala somatik, seperti insomnia, kehilangan nafsu makan, atau kelelahan. Sub-skala depresi dari HADS (HADS-D) adalah alat skrining yang paling sering digunakan sebagai alat skrining depresi pada pasien yang sakit secara klinis dan merupakan salah satu dari beberapa acuan yang telah divalidasi yang direkomendasikan untuk menilai tingkat keparahan gejala depresi oleh *United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*. Dalam studi validasi HADS-D pada awalnya

terlibat 100 peserta dan 12 dengan depresi berat, yang telah dikutip lebih dari 37.000 kali sejak dipublikasikan pada tahun 1983 (Google Scholar), para pengembang menyarankan agar *cut-off value* sebesar delapan atau lebih tinggi dapat digunakan untuk mengidentifikasi potensi adanya depresi, dan *cut-off value* sebesar 11 atau lebih tinggi untuk kemungkinan depresi. Nilai *cut-off* ini telah digunakan sebagai standar dalam penelitian dan praktik.

Pemeriksaan penunjang berupa HADS bertujuan untuk mengukur gejala kecemasan dan depresi dan terdiri dari 14 poin pertanyaan yang terdiri dari tujuh poin pertanyaan untuk subskala kecemasan (*HADS Anxiety*) dan tujuh poin pertanyaan untuk subskala depresi (*HADS Depression*). HADS Anxiety terutama berfokus pada gejala gangguan kecemasan umum dan HADS Depression berfokus pada anhedonia atau kehilangan minat dan kepercayaan diri sebagai gejala utama dari depresi. Setiap poin dinilai pada skala respons dengan empat alternatif mulai dari 0 hingga 3. Setelah disesuaikan dengan enam poin yang diberi skor terbalik, semua respons dijumlahkan untuk mendapatkan dua subskala. Nilai batas yang direkomendasikan menurut Zigmond & Snaith adalah 8-10 untuk kasus-kasus yang masih meragukan dan  $\geq 11$  untuk kasus-kasus yang sudah dipastikan depresi. Keseimbangan optimal antara sensitivitas dan spesifisitas ditemukan dengan menggunakan skor *cut-off* 8 atau lebih untuk HADS-A dan HADS-D.

#### *C. The Acceptance and Action Questionnaire (AAQ-II)*

*Acceptance and Action Questionnaire* adalah instrumen yang paling banyak digunakan untuk mengukur penghindaran pengalaman dan ketidakfleksibelan psikologis. Kumpulan poin orisinal untuk skala gaya Likert yang pendek ini (9 hingga 16 poin, tergantung versinya) dibuat oleh para terapis dan peneliti ACT untuk merep-

resentasikan jenis fenomena yang membentuk susunan unidimensi ini. Dengan demikian, skala akhir berisi poin-poin mengenai evaluasi negatif terhadap perasaan (misalnya, "Kecemasan itu buruk"), penghindaran terhadap pikiran dan perasaan (misalnya, "Saya mencoba menekan pikiran dan perasaan yang tidak saya sukai dengan tidak memikirkannya"), membedakan pikiran dari referensinya (misalnya, "Ketika saya mengevaluasi sesuatu secara negatif, saya biasanya menyadari bahwa ini hanyalah reaksi, bukan fakta objektif"), dan penyesuaian perilaku dengan adanya pikiran atau perasaan yang sulit (misalnya, "Saya dapat mengambil tindakan terhadap suatu masalah meskipun saya tidak yakin apa yang harus saya lakukan.").

AAQ telah terbukti bermanfaat secara luas. Sebuah meta-analisis dari 27 studi yang menggunakan instrumen ini menemukan bahwa AAQ dapat memprediksi berbagai macam hasil kualitas hidup (misalnya, depresi, kecemasan, kesehatan mental secara umum, kepuasan kerja, ketidakhadiran di tempat kerja di masa depan, dan performa kerja di masa depan), dengan ukuran efek rata-rata sebesar  $r = 0,42$ .<sup>(6,7)</sup> AAQ menunjukkan efek-efek ini bahkan setelah mengendalikan satu atau lebih karakteristik individu, seperti kecerdasan emosional, afektifitas negatif, penekanan pikiran, keinginan sosial, dan fokus kendali.

Hal yang penting, AAQ tidak hanya berkorelasi dengan kualitas hidup. Penelitian telah menunjukkan bahwa AAQ memediasi dampak dari proses coping lainnya seperti penilaian ulang kognitif,<sup>(8)</sup> memoderasi dampak pengobatan,<sup>(9)</sup> dan dalam beberapa penelitian memediasi dampak dari ACT.<sup>(10,11)</sup>

AAQ-II berisii tujuh item di mana responden menilai sejauh mana setiap pernyataan benar bagi mereka menggunakan skala tujuh poin, berkisar dari 1 (tidak

pernah benar) hingga 7 (selalu benar). AAQ-II dapat digunakan secara mingguan untuk melacak bagaimana individu menerapkan keterampilan fleksibilitas dalam kehidupan sehari-hari mereka dan sering digunakan untuk mengukur kemajuan dalam *Acceptance and Commitment Therapy (ACT)*. Skor total yang lebih tinggi pada AAQ-II menunjukkan tingkat ketidakmampuan psikologis yang lebih tinggi, eksperiensial *avoidance*, dan potensi distress psikologis yang lebih besar. Skor total yang lebih rendah berarti lebih banyak fleksibilitas psikologis. Ketidakmampuan psikologis dikatakan menjadi penentu distress psikologis dan ketidakefektifan perilaku. Oleh karena itu, tingkat ketidakmampuan psikologis yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan distress emosional (seperti tingkat depresi dan kecemasan yang lebih tinggi) dan fungsi hidup yang lebih buruk (misalnya, lebih sering absen dari pekerjaan).<sup>(12)</sup>

## TATALAKSANA DEPRESI PADA LANSIA

Tatalaksana depresi pada lansia dipengaruhi tingkat keparahan dan kepribadian masing-masing. Pada depresi ringan dan sedang, psikoterapi merupakan tata laksana yang sering dilakukan dan berhasil. Akan tetapi, pada kasus tertentu atau pada depresi berat, psikoterapi saja tidak cukup, diperlukan farmakoterapi

Banyak orang yang membutuhkan dukungan dari orang-orang terdekat terutama keluarga dan teman untuk mengatasi depresi. Selain itu, keikutsertaan profesional dalam kegiatan mengatasi masalah terisolasi ketika memasuki kelompok, atau berkonsultasi dengan tenaga usia lanjut merupakan salah satu bagian penting dalam penyembuhan dan dapat mencegah episode kekambuhan penyakit. Banyak penelitian menunjukkan bahwa aktif dalam kegiatan kelompok di lingkungan merupakan bagian penting dalam kesehatan dan dapat

meningkatkan kualitas hidup.

Pada umumnya, tatalaksana terapi hanya menggunakan obat antidepresan, tanpa perlunya untuk merujuk pasien untuk psikoterapi, tetapi pemberian obat hanya mengurangi gejala, dan tidak menyembuhkan. Antidepresan bekerja dengan cara menormalkan neurotransmitter di otak yang memengaruhi *mood*, seperti serotonin, norepinefrin, dan dopamin. Antidepresan harus digunakan pada lansia dengan depresi mayor dan *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRIs) merupakan obat pilihan lini pertama. Pemilihan obat tersebut disesuaikan dengan individu masing-masing dengan pertimbangan efek samping dari tiap golongan.

Pengobatan monoterapi dengan dosis yang minimal diberikan pada awal terapi, lalu setelahnya perlu untuk dievaluasi guna melihat apabila jika tidak ada perubahan bermakna dalam 6-12 minggu. Lansia yang tidak berespons pada pengobatan awal perlu mendapatkan obat antidepresan golongan lain dan dapat dipertimbangkan penggunaan dua golongan antidepresan. Lalu pada lansia yang responsif dengan obat antidepresan monoterapi, pemberian obat harus diberikan dengan dosis penuh (*full dose maintenance therapy*) selama 6-9 bulan sejak pertama kali hilangnya gejala depresi. Apabila mengalami kekambuhan, pemberian pengobatan dilanjutkan sampai satu tahun. Strategi pengobatan tersebut telah berhasil menurunkan risiko kekambuhan hingga 80%. Penghentian pemberian antidepresan harus dilakukan secara bertahap dengan tujuan mencegah menimbulkan gejala *withdrawal* seperti ansietas, nyeri kepala, mialgia, dan gejala mirip flu (*flu-like symptoms*). Namun, untuk lansia yang sering mengalami kekambuhan memerlukan terapi perawatan dosis penuh terapi selama hidupnya.

Selain tatalaksana farmakoterapi dengan pemberian obat antidepresan, tatalaksana non farmakologi dengan

psikoterapi (*talk therapy*) juga memiliki peranan penting dalam mengendalikan atau mengobati berbagai jenis depresi. Psikoterapi dilakukan oleh psikiater, psikolog terlatih, pekerja sosial, atau konselor. Pendekatan psikoterapi dibagi dua, yaitu *cognitive-behavioral therapy* (CBT) dan *interpersonal therapy*. CBT terfokus pada cara baru dalam berpikir untuk mengubah perilaku, lalu terapis membantu penderita mengubah pola negatif atau pola tidak produktif yang mungkin berperan dalam terjadinya depresi. *Interpersonal therapy* membantu penderita mengerti dan dapat menghadapi keadaan dan hubungan sulit yang mungkin berperan menyebabkan depresi. Banyak penderita mendapat manfaat dari terapi psikoterapi dalam membantu mengerti dan memahami cara menangani faktor penyebab depresi, terutama pada depresi tingkat ringan namun, jika depresi dengan tingkat berat, tatalaksana psikoterapi saja tidak cukup, dikarenakan akan menimbulkan risiko episode depresi yang berulang.

#### *Acceptance and Commitment Therapy (ACT)*

ACT adalah terapi perilaku, tentang tindakan yang dipandu oleh nilai-nilai inti diri sendiri berperilaku seperti orang yang kita inginkan. Tujuan dari ACT adalah untuk meningkatkan kemampuan seseorang dalam melakukan tindakan yang penuh kesadaran dan dipandu oleh nilai-nilai.

Pada awalnya, istilah ACT adalah istilah menyeluruh untuk model kesehatan psikologisnya adalah "*experiential avoidance*" yaitu upaya untuk mengubah bentuk, frekuensi, atau sensitivitas situasional dari kejadian-kejadian pribadi yang sulit (misalnya, pikiran, perasaan, dan sensasi fisiologis), bahkan ketika hal tersebut mengarah pada tindakan yang tidak sesuai dengan nilai dan tujuan seseorang (misalnya, menghindari kecemasan bahkan ketika hal tersebut menghalangi seseorang untuk mencapai tujuan yang sudah lama ia

inginkan).<sup>(13)</sup> "Acceptance" adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan model ini secara positif dan didefinisikan sebagai kesediaan untuk mengalami (yaitu, tidak mengubah bentuk, frekuensi, atau sensitivitas) peristiwa pribadi yang tidak diinginkan, untuk mengejar nilai dan tujuan seseorang (misalnya, bersedia untuk merasa takut dalam mengejar tujuan yang telah lama dipegang).<sup>(13)</sup>

Enam proses terapi utama dalam ACT adalah menghubungkan diri dengan saat ini, defusi, penerimaan, diri sebagai konteks, nilai-nilai, dan tindakan yang berkomitmen.

#### Komplikasi Depresi pada Lansia

Komplikasi yang dapat terjadi dari depresi pada geritari adalah kemungkinan malnutrisi dan adanya infeksi pneumonia diakibatkan dari penderita imobilitas atau berbaring terus-menerus, serta akibat sampingan dari pemberiannya obat anti-depresi.

Gangguan depresi mayor dapat memberikan dampak yang besar terhadap konsentrasi dan sampai daya ingat, dan terkadang dapat disalahartikan sebagai penyakit neurodegeneratif seperti misalnya gangguan Alzheimer. Kadang-kadang istilah "pseudodementia" telah digunakan untuk menggambarkan hal ini. Namun, istilah ini kurang tepat karena menyiratkan bahwa gejala kognitifnya tidak asli, padahal tidak demikian. Para dokter biasanya dapat membedakan gejala kognitif dari gangguan depresi mayor dari demensia suatu penyakit, seperti demensia tipe Alzheimer, berdasarkan alasan klinis. Gejala kognitif pada gangguan depresi mayor terjadi secara tiba-tiba, dan gejala lain dari gangguan ini, seperti menyalahkan diri sendiri, juga ada. Variasi diurnal dalam masalah kognitif, yang tidak terlihat pada demensia primer, dapat terjadi. Sementara pasien depresi dengan kesulitan kognitif sering tidak mencoba menjawab pertanyaan, pasien demen-

sia dapat mengoceh. Selama wawancara, pasien depresi terkadang dapat dibimbing dan didorong untuk mengingat, suatu kemampuan yang tidak dimiliki oleh pasien demensia.

Sebaliknya, depresi dapat menyebabkan penyakit fisik ataupun memperburuk gangguan fisik yang sudah ada. Misalnya ketidakpatuhan karena penurunan semangat dan penurunan aktivitas akibat gangguan depresi pada pasien berkomorbiditas dengan hipertensi dapat menyebabkan stroke atau gagal ginjal, juga dapat terjadi pada pasien diabetes mellitus dapat menjadi gangguan kardiovaskuler dan komplikasi lain.

Pasien dengan gangguan depresi memiliki risiko lebih tinggi untuk melakukan bunuh diri daripada populasi lainnya. Sepertiga pasien dengan usia lanjut melaporkan rasa kesepian sebagai alasan utama untuk melakukan bunuh diri, dan sepuluh%nya akibat masalah keuangan. 60% diantaranya yang melakukan bunuh diri merupakan laki-laki dan 75% yang ingin mencoba untuk melakukan bunuh diri adalah wanita.

#### Prognosis Depresi pada Lansia

Depresi pada geriatri sering berlanjut menjadi kronis dan kambuh-kambuhan atau relaps. Hal ini berhubungan dengan komorbiditas medis, kemunduran kognitif, dan faktor-faktor psikososial. Kemungkinan kekambuhan cukup tinggi pada pasien dengan riwayat episode yang berulang, awitan pada usia yang lebih tua, riwayat distimia, atau sakit medis yang sedang terjadi dapat mempengaruhi beratnya depresi dan kronsitas dari depresi.

Banyak dokter layanan primer yang secara signifikan memandang sebelah mata sejauh mana pasien yang mengalami depresi dan berusia lanjut akan merespons pengobatan seperti obat antidepresan, terapi psikososial, atau ECT. Prognosis untuk sembuh setara antara pasien muda dan tua,



meskipun pemulihan mungkin membutuhkan waktu lebih lama pada pasien yang lebih tua. Sebagian besar pasien (54 hingga 84%) sembuh, 12 hingga 24% kambuh, dan 4 hingga 28% tetap sakit atau cacat. Pada pasien dengan depresi psikotik, angka kesembuhan berkurang setengahnya, dan angka kekambuhan serta kecacatan dua kali lipat dari pasien dengan depresi non-psikotik. Tindak lanjut secara cermat dan peninjauan efek samping berperan penting ketika meresepkan antidepresan, karena hingga 40% pasien berhenti mengonsumsi antidepresan yang diresepkan dalam waktu dua minggu, dan hingga 70% pasien berhenti dalam waktu empat minggu.

## RINGKASAN

Depresi adalah salah satu penyakit mental yang sering dijumpai pada pasien berusia di atas 60 tahun dan merupakan penyakit paling umum dengan gejala tidak spesifik atau tidak khas pada populasi lanjut usia; oleh karena itu sulit diidentifikasi sehingga tidak atau terlambat diterapi. Selain itu depresi pada usia lanjut sering tidak diakui pasien dan tidak dikenali dokter karena gejala yang tumpang tindih, sering komorbid dengan penyakit medis lain sehingga lebih menonjolkan gejala somatik daripada gejala depresinya.

Depresi pada lansia adalah gangguan mental yang dialami individu usia 60 tahun ke atas seperti perasaan sedih, adanya kecemasan, sulit tidur dan tidak memiliki harapan. Faktor risiko timbulnya gejala depresi pada lansia yaitu faktor usia, adalah wanita (tak menikah dan janda), lebih banyak disabilitas fisik (adanya penyakit fisik, ada gangguan kognitif atau demensia, problem tidur kronik dan ansietas), status sosial ekonomi yang kurang, adanya kehilangan (pasangan atau orang terdekat), stres kronik atau mengalami kehidupan yang penuh stresor, kurangnya dukungan psikososial (*loneliness/social isolation*).

Anamnesis psikiatri dan pemerik-

saan status mental pada lansia mengikuti format yang sama dengan dewasa muda; namun, karena tingginya prevalensi gangguan kognitif pada lansia, dokter harus menentukan apakah pasien memahami sifat dan tujuan pemeriksaan. Bila pasien mengalami gangguan kognitif, riwayat independen harus diperoleh dari anggota keluarga atau wali.

Komplikasi yang dapat terjadi dari depresi pada geriatric adalah kemungkinan malnutrisi dan adanya infeksi pneumonia diakibatkan dari penderita imobilitas atau berbaring terus-menerus, serta akibat sampingan dari pemberiannya obat anti-depresi.

Tatalaksana depresi pada lansia dipengaruhi tingkat keparahan dan kepribadian masing-masing. Pada depresi ringan dan sedang, psikoterapi merupakan tata laksana yang sering dilakukan dan berhasil. Akan tetapi, pada kasus tertentu atau pada depresi berat, dibutuhkan kombinasi psikoterapi dan farmakoterapi

## DAFTAR PUSTAKA

1. Njoto EN. Mengenal Depresi pada Usia Lanjut Penggunaan Geriatric Depression Scale (GDS) untuk Menunjang Diagnosis. *Cermin Dunia Kedokt.* 2014;41(6).
2. Indonesia MKR. RENCANA AKSI NASIONAL KESEHATAN LANJUT USIA TAHUN 2016-2019. 2016.
3. Boland K, Smith C, Bond H, Briggs S, Walton J. Current concepts in the rehabilitation of rotator cuff related disorders. *J Clin Orthop trauma.* 2021 Jul;18:13-9.
4. Erwanto F, Fitri A, History A. Gambaran tingkat depresi pada lansia di wilayah kerja puskesmas sidomulyo rawat jalan. 2023;(2016).
5. Maramis MM. DEPRESI PADA LANJUT USIA \*. 2014;2(1):27-8.
6. Hayes SC, Luoma JB, Bond FW, Masuda A, Lillis J. Acceptance and commitment therapy: model, processes and outcomes. *Behav Res Ther.* 2006 Jan;44(1):1-25.
7. Chawla N, Ostafin B. Experiential avoidance as a functional dimensional approach to psychopathology: an empirical review. *J Clin Psychol.* 2007 Sep;63(9):871-90.
8. Kashdan TB, Barrios V, Forsyth JP, Steger MF. Experiential avoidance as a generalized psychological vulnerability: comparisons with coping and emotion regulation

- strategies. *Behav Res Ther.* 2006 Sep;44(9):1301–20.
9. Masuda A, Hayes SC, Fletcher LB, Seignourel PJ, Bunting K, Herbst SA, et al. Impact of acceptance and commitment therapy versus education on stigma toward people with psychological disorders. *Behav Res Ther.* 2007 Nov;45(11):2764–72.
  10. Bond FW, Bunce D. Mediators of change in emotion-focused and problem-focused worksite stress management interventions. *J Occup Health Psychol.* 2000 Jan;5(1):156–63.
  11. Flaxman PE, Bond FW. A randomised worksite comparison of acceptance and commitment therapy and stress inoculation training. *Behav Res Ther.* 2010 Aug;48(8):816–20.
  12. Bond FW, Hayes SC, Baer RA, Carpenter KM, Guenole N, Orcutt HK, et al. Preliminary psychometric properties of the Acceptance and Action Questionnaire-II: a revised measure of psychological inflexibility and experiential avoidance. *Behav Ther [Internet].* 2011;42(4):676–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beth.2011.03.007>
  13. Hayes SC, Wilson KG, Gifford E V, Follette VM, Strosahl K. Experimental avoidance and behavioral disorders: a functional dimensional approach to diagnosis and treatment. *J Consult Clin Psychol.* 1996 Dec;64(6):1152–68.

## Laporan Kasus

## Tinea Unguium yang Disebabkan *Microsporum sp.* pada Pasien Sistemik Lupus Eritematosus : Kasus Jarang

### *Tinea Unguium Caused by Microsporum sp. in Systemic Lupus Erythematosus Patient : a Rare Case*

Kaorie Bunga Saviestya<sup>1</sup>, Dhelya Widasmara<sup>1</sup><sup>1</sup> Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya / Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 13 November 2023; direvisi 28 Desember 2023; publikasi 25 Februari 2024

## INFORMASI ARTIKEL

## Penulis Koresponding:

Kaorie Bunga Saviestya, Departemen Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia.

## Email:

kaoriesaviestya@gmail.com

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Onikomikosis merupakan suatu infeksi jamur pada kuku yang dapat disebabkan oleh dermatofita, non-dermatofita, dan *yeast*, sedangkan tinea unguium merupakan suatu infeksi oleh golongan dermatofita pada kuku. Onikomikosis diketahui terjadi pada 2-18,5% populasi di seluruh dunia dimana 4-20 kali lebih sering terdapat pada kuku jari kaki dibandingkan kuku jari tangan. Pada pasien sistemik lupus eritematosus dilaporkan 25% mengalami adanya perubahan kuku dimana abnormalitas yang paling sering ditemukan adalah onikolisis.

**Ilustrasi kasus:** wanita berusia 27 tahun dengan keluhan kuku jari kaki kiri yang rusak dan rapuh disertai gatal. Dari pemeriksaan dermatologis digit I-V pedis sinistra didapatkan diskromia dan onikodistrofi. Pemeriksaan KOH 20% pada potongan kuku menunjukkan gambaran hifa panjang bercabang. Hasil kultur jamur menunjukkan pertumbuhan *Microsporum sp.* Pasien diberikan terapi Fluconazole 150mg per minggu selama 16 minggu.

**Diskusi:** Pada pasien *immunocompromised* 39,53% mengalami onikomikosis dengan tipe tersering pada jari kaki adalah total distrofi. Gejala yang ditimbulkan dapat berupa onikolisis, hiperkeratosis subungual, dan onikodistrofi. Pemeriksaan penunjang yaitu kultur jamur dengan media *Sabouraud Dextrose Agar* diperlukan untuk dapat menentukan etiologi onikomikosis. Penggunaan terapi antijamur sistemik diperlukan dalam terapi onikomikosis.

**Kesimpulan:** Kasus onikomikosis yang disebabkan *Microsporum sp.* jarang ditemukan sehingga diperlukan pemeriksaan kultur untuk menegakkan diagnosis dan etiologinya karena tidak dapat dibedakan secara langsung melalui manifestasi klinis.

**Kata Kunci:** Onikomikosis; tinea unguium; microsporum; onikodistrofi; sistemik lupus eritematosus

## ABSTRACT

**Introduction:** Onychomycosis is a fungal infection of the nails which can be caused by dermatophytes, non-dermatophytes, and yeast, while tinea unguium is an infection of the nails caused by the dermatophyte group. Onychomycosis is known to occur in 2-18.5% of the population worldwide where it is 4-20 times more common in toenails than fingernails. In patients with systemic lupus erythematosus, it was reported that 25% experienced nail changes where the most common abnormality was onycholysis.

**Case Illustration:** A 27-year-old female patient with complaints of damaged and brittle left toe nails accompanied by itching. From the dermatological examination of the left I-V digiti pedis, discoloration and onychodystrophy were found. Examination of 20% KOH on nail clippings shows long-branched hyphae. The results of the fungal culture showed the growth of *Microsporum sp.* The patient was given Fluconazole 150mg weekly for 16 weeks.

**Discussion:** In immunocompromised patients, 39,53% experienced onychomycosis with the most common type in the toes is total dystrophy. Symptoms can include onycholysis, subungual hyperkeratosis, and onychodystrophy. Fungal culture with Sabouraud Dextrose Agar media is needed to determine the etiology of onychomycosis.

**Conclusion:** Onychomycosis caused by *Microsporum sp.* is rarely found so a fungal culture examination is needed to establish the diagnosis and etiology because it can't be differentiated directly from the clinical manifestation.

**Keywords:** Onychomycosis; tinea unguium; microsporum; onychodystrophy; systemic lupus erythematosus

---

## PENDAHULUAN

Onikomikosis merupakan suatu infeksi jamur pada kuku yang dapat disebabkan oleh dermatofita, non-dermatofita, dan yeast, sedangkan tinea unguium merupakan suatu infeksi oleh golongan dermatofita pada kuku. Onikomikosis diketahui sebagai penyebab utama terjadinya kerusakan kuku (onikodistrofi).<sup>(1)</sup> Onikomikosis diketahui terjadi pada 2-18,5% populasi di seluruh dunia dimana 4-20 kali lebih sering terdapat pada kuku jari kaki dibandingkan kuku jari tangan. Lebih dari 90% kasus onikomikosis disebabkan oleh dermatofita, dimana spesies yang menjadi penyebab tersering adalah *Tricophyton rubrum* dan *Tricophyton mentagrophytes*, sedangkan onikomikosis yang disebabkan oleh dermatofita golongan *Microsporum sp.* sangat jarang terjadi.<sup>(2,3)</sup> Onikomikosis dapat terjadi pada usia berapapun namun insidennya meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Faktor risiko lain dari onikomikosis adalah riwayat trauma berulang pada kuku, psoriasis, diabetes, kondisi imunodefisiensi dan perokok. Hingga saat ini kasus rekurensi yang terjadi setelah pengobatan onikomikosis selesai masih sering terjadi sehingga menjadi tantangan bagi klinisi terkait penatalaksanaan yang berkelanjutan.<sup>(4)</sup>

Pada pasien sistemik lupus eritematosus dilaporkan 25% mengalami adanya perubahan kuku dimana abnormalitas yang paling sering ditemukan adalah onikolisis.<sup>(5)</sup> Gambaran klinis yang paling sering terjadi terkait onikomikosis pada pasien imuno-

defisiensi adalah subungual dan *white proximal deep onychomycosis* pada jari tangan (20%) dan *proximal subungual* dengan *total dystrophy* pada jari kaki (20%).<sup>(6)</sup> Pemilihan regimen terapi juga penting untuk diperhatikan. Pemilihan terapi antifungal topikal maupun sistemik dapat diberikan pada kasus onikomikosis, namun pada umumnya terapi diberikan lebih dari 6 minggu tergantung jenis antifungal yang diberikan dan onikomikosis yang terjadi. Selain itu pencegahan terjadinya rekurensi juga penting untuk dilakukan pada kasus onikomikosis. Pada laporan kasus ini akan dibahas mengenai sebuah kasus jarang pasien tinea unguium pada kuku jari kaki yang disebabkan oleh *Microsporum sp.*

## ILUSTRASI KASUS

Seorang wanita berusia 27 tahun dikonsultasikan ke poli rawat jalan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang dengan keluhan kuku jari kaki kiri yang rusak dan rapuh disertai gatal dengan VAS 5/10. Pasien merasakan keluhan tersebut sejak 2 bulan yang lalu. Awalnya muncul bintil-bintil berair di sekitar telapak kaki pasien kemudian pasien berobat ke dokter spesialis kulit dan kelamin di Lawang dan diberi salep (pasien lupa nama salep tersebut). Keluhan bintil berair dirasakan mengering tetapi kemudian kuku jari kaki pasien mulai rapuh dan berubah warna. Keluhan pada kuku ini muncul tiba-tiba, riwayat trauma atau infeksi sebelumnya disangkal. Pasien sebelumnya tidak pernah mengalami keluhan seperti ini. Riwayat ku-

ku terlepas sendiri, jamur kuku, atau kuku menjadi menebal disangkal oleh pasien. Pasien sempat beberapa kali merendam kakinya dengan air garam.

Pasien terdiagnosis sistemik lupus eritematosus sejak 4 tahun yang lalu dan rutin berobat ke poli penyakit dalam rumah sakit swasta dan mengkonsumsi obat-obatan untuk penyakit yang dialaminya saat ini, yaitu Hydroxychloroquine, Methylprednisolone, Asam Mikofenolat, Ramipril, Bisoprolol, Lansoprazole, dan suplemen Kalsium.

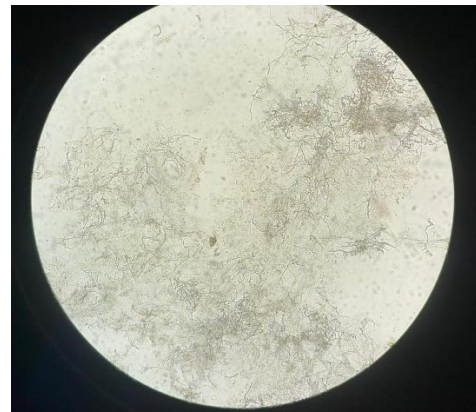
Dari riwayat keluarga, tidak ada keluarga pasien yang mengalami keluhan kuku serupa dengan pasien. Riwayat atopi (biduran, bersin-bersin pagi hari, atau sesak) dan alergi makanan atau obat disangkal oleh pasien. Pasien sehari-hari beraktivitas sebagai ibu rumah tangga yang tinggal bersama suaminya. Pasien lebih banyak aktivitas di dalam rumah. Pasien rutin mandi 2x sehari dengan sabun bayi dan air hangat.

Pemeriksaan umum pasien tampak sakit ringan. Pemeriksaan tanda vital didapatkan tekanan darah 152/104 mmHg, denyut nadi 92x/menit, laju pernafasan 18x/menit, suhu 36,2oC, dan saturasi O<sub>2</sub> 98% pada udara ruangan. Pada pemeriksaan kepala, leher, thorax, abdomen dan ekstremitas dalam batas normal dan tidak didapatkan pembesaran kelenjar getah bening regional.

Pada pemeriksaan dermatologis digiti I-V pedis sinistra didapatkan diskromia dan onikodistrofi. Pemeriksaan KOH 20% pada potongan kuku pasien didapatkan gambaran hifa panjang dan bersepta. Sampel kuku pasien juga dikirimkan ke Laboratorium Mikrobiologi Klinik Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang untuk dilakukan kultur jamur. Kultur jamur dilakukan pada media *Sabourad dextrose agar* pada suhu ruangan dan suhu inkubator. Dari hasil pemeriksaan kultur yang dilakukan, didapatkan spesies jamur yang tumbuh adalah *Microsporum sp.*



**Gambar 1.** Pemeriksaan dermatologis pada digiti I-V pedis sinistra didapatkan diskromia dan onikodistrofi. Sumber: Koleksi pribadi



**Gambar 2.** Pemeriksaan KOH 20% dari potongan kuku menunjukkan adanya gambaran hifa panjang dan bersepta. Sumber : Koleksi pribadi



**Gambar 3.** Hasil pemeriksaan kultur jamur pada media *Sabouraud Dextrose Agar* menunjukkan pertumbuhan *Microsporum sp.* Sumber : Koleksi pribadi

Dari pemeriksaan laboratorium, untuk pemeriksaan hematologi umum didapatkan kadar hemoglobin 8,90 g/dL, eritrosit 3,46 x 10<sup>6</sup>/μL, leukosit 9,87 x 10<sup>3</sup>/μL, hematokrit 27,20%, dan trombosit 291.000. Untuk pemeriksaan hitung jenis didapatkan eosinofil 0%, basofil 0,1%, neu-

trofil 78,6%, limfosit 11,8% dan monosit 9,5%. Pada pemeriksaan faal hati, didapatkan SGOT sebesar 27 U/L dan SGPT 32 U/L. Dan pada pemeriksaan fungsi ginjal didapatkan hasil Ureum 35,8 mg/dL dan Kreatinin 1,41 mg/dL serta eGFR 51,282 mL/menit

Berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, pasien didiagnosis dengan Tinea Unguium yang disebabkan oleh *Microsporum sp.* Pasien diberikan terapi Fluconazole 150mg per minggu yang direncanakan selama 16 minggu. Pasien juga diedukasi untuk mengevaluasi hasil pemberian terapi Fluconazole, jika terdapat reaksi alergi seperti biduran, mulut bengkak, atau sesak pasien disarankan untuk pergi ke rumah sakit atau kontrol ke poli rawat jalan Kulit dan Kelamin RSSA dan pasien disarankan untuk kontrol setiap 1 bulan sekali.

## PEMBAHASAN

Onikomikosis merupakan suatu infeksi jamur yang dapat disebabkan oleh golongan dermatofita, non-dermatofita, atau yeast, dan khusus menyerang area kuku, baik tangan atau kaki. Sedangkan istilah tinea unguium didefinisikan sebagai infeksi jamur golongan dermatofita pada kuku.<sup>(1)</sup> Onikomikosis diketahui merupakan penyebab utama terjadinya kerusakan kuku (onikodistrofi).<sup>(1)</sup> Onikomikosis diketahui terjadi pada 2-18,5% populasi di seluruh dunia dimana 4-20 kali lebih sering terdapat pada kuku jari kaki dibandingkan kuku jari tangan.<sup>(2)</sup>

Faktor risiko terjadinya onikomikosis diketahui karena adanya trauma, penambahan usia dan adanya riwayat tinea pedis sebelumnya. Kondisi *immunocompromised* (seperti HIV, diabetes melitus, atau dalam pengobatan immunosupresan), gangguan vaskular perifer, obesitas, dan keganasan juga diketahui meningkatkan angka kejadian onikomikosis. Onikomikosis juga dapat merupakan perluasan dari in-

feksi jamur pada area sekitar kuku (tinea pedis atau tinea manus).<sup>(1,2)</sup> Pada pasien dengan psoriasis, prevalensi onikomikosis juga meningkat sebesar 13-46%.<sup>(2)</sup>

Lebih dari 90% kasus onikomikosis disebabkan oleh dermatofita, dimana spesies yang menjadi penyebab tersering adalah *Tricophyton rubrum* (>50%) dan *Tricophyton mentagrophytes*, sedangkan onikomikosis yang disebabkan oleh dermatofita golongan *Microsporum sp.* sangat jarang terjadi.<sup>(2,3)</sup> Golongan non-dermatofita, seperti *Scopulariopsis brevicaulis* dan *Aspergillus sp.* juga diketahui dapat menyebabkan onikomikosis. Namun, onikomikosis dapat pula disebabkan oleh lebih dari 1 organisme pada pemeriksaan biologi molekular.<sup>(7)</sup> Pasien dengan onikomikosis akan mengeluhkan adanya perubahan warna pada area kuku, baik kuku tangan maupun kaki, kuku yang menjadi rapuh dan lebih mudah untuk patah, atau terjadi penebalan pada area kuku yang semakin lama semakin memberat. Pada pasien dengan onikomikosis juga dapat mengeluhkan rasa nyeri, parestesia, sulit untuk melakukan aktivitas sehari-hari, serta beberapa merasa malu terhadap kondisi kukunya.<sup>(7,8)</sup>

Pada kasus didapatkan seorang pasien wanita mengeluhkan kuku jari kaki kirinya yang rusak dan menjadi rapuh sejak 2 bulan terakhir. Keluhan disertai rasa gatal dengan VAS 5/10. Keluhan diawali dengan munculnya bintil-bintil berair di sekitar telapak kaki kemudian mengering tetapi kuku jari kakinya dirasakan mulai rapuh dan berubah warna. Tidak didapatkan kelainan pada kuku jari tangan.

Pada pasien dengan kecurigaan onikomikosis, evaluasi dilakukan pada seluruh kuku tangan dan kaki. Gambaran khas dari onikomikosis adalah hiperkeratosis pada bantalan kuku yang menyebabkan onikolisis pada lempeng kuku. Perubahan warna menjadi putih atau kuning pada lempeng kuku juga dapat ditemukan bersamaan dengan debris subungual. Pada oni-

komikosis yang lama, dapat ditemukan onikodistrofi, penebalan lempeng kuku, kuku menjadi kasar atau bergerigi, dan dapat pula terjadi kehilangan sebagian atau seluruh kuku.<sup>(7)</sup> Onikomikosis dibagi menjadi beberapa tipe berdasarkan lokasi dari infeksi kuku, yaitu *distal and lateral subungual onychomycosis* (DLSO), *superficial onychomycosis*, *proximal subungual onychomycosis* (PSO), *endonyx onychomycosis*, dan *total dystrophic onychomycosis* (TDO). *Distal and lateral subungual onychomycosis* (DLSO) merupakan tipe onikomikosis yang paling banyak dijumpai. Tanda utama dari DLSO adalah hiperkeratosis subungual, onikolisis, dan paronikia. Infeksi bermula dari kuku bagian distal atau lateral kemudian meluas ke arah proksimal hingga ke matriks kuku.<sup>(1)</sup> Salah satu teori menyebutkan proses inflamasi pada bantalan kuku menyebabkan hiperkeratosis subungual dapat menyebabkan terlepasnya lempengan kuku (onikolisis) hingga sudut 45 derajat. Pada infeksi onikomikosis yang rekuren, dapat ditemukan *Beau's lines* (garis putih pada kuku) dan distrofi pada lempeng kuku.<sup>(1)</sup> Pada kasus gambaran onikomikosis diperoleh dari adanya perubahan warna pada kuku serta kuku menjadi rusak dan rapuh. Tipe onikomikosis pada pasien ini adalah DLSO.

Pada kondisi *immunocompromised*, dapat ditemukan berbagai manifestasi pada kulit, kuku, bahkan rambut. Manifestasi ini sebagian besar disebabkan oleh kerusakan imunitas seluler, penurunan perfusi ke jaringan perifer, dan terjadinya perubahan morfologi kuku yang menimbulkan kemungkinan terjadinya infeksi jamur yang lebih tinggi. Seperti pada pasien dengan HIV, diabetes melitus, gagal ginjal kronis, penyakit autoimun serta pasien dengan pengobatan steroid jangka panjang atau obat-obat immunosupresan lain.<sup>(6)</sup>

Sebuah studi di Guatemala yang melibatkan 43 pasien dengan onikomikosis dan memiliki kondisi *immunocompromised*

(HIV/AIDS, diabetes melitus, keganasan darah, transplantasi ginjal, dan SLE), menunjukkan 39,53% terdiagnosis onikomikosis tipe DLSO dan PSO dan diagnosis ditegakkan melalui temuan positif dari KOH dan kultur jamur. Sementara studi kasus kontrol di Meksiko menunjukkan bahwa pada 24% pasien yang terdiagnosis Sistemik Lupus Eritematosus mengalami onikomikosis, dimana tipe tersering yang ditemukan adalah TDO (50%) dan DLSO (33%). Penyakit autoimun didefinisikan sebagai suatu respon tubuh yang tidak normal terhadap fungsi tubuh. Prevalensi autoimmune disease sekitar 3-5% pada seluruh populasi. Penyakit ini diklasifikasikan berdasarkan target organ dan jaringan yang terkena.<sup>(9)</sup> Durasi onikomikosis pada pasien dengan penyakit autoimun dilaporkan menjadi 2x lipat lebih lama dibandingkan populasi umum.<sup>(6)</sup> Pada kasus, pasien memiliki riwayat sistemik lupus eritematosus yang sudah dialami sejak 4 tahun lalu dan mendapatkan pengobatan berupa Hydroxychloroquine dan Asam Mikofenolat. Kondisi kesehatan pasien ini dapat menjadi faktor risiko pemberat munculnya onikomikosis. Menurunnya sistem imunitas tubuh akibat penggunaan obat-obatan immunodepressan juga merupakan faktor risiko terjadinya onikomikosis pada pasien.

Pemeriksaan penunjang dapat dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis onikomikosis, seperti pemeriksaan sampel kuku dengan KOH dibawah mikroskop, kultur jamur, histopatologi, PCR dan flow sitometri. Namun, standar baku untuk penegakan diagnosis onikomikosis adalah dengan pemeriksaan mikroskopi dan kultur jamur.<sup>(4)</sup> Potasium hidroksida atau KOH digunakan pada pemeriksaan bahan kuku dibawah mikroskop. KOH digunakan untuk menghancurkan keratinosit pada kuku, membuat kuku menjadi melebur, dan mengurangi refleksi dari dinding sel. Walaupun begitu, KOH tidak dapat menentukan karakteristik dan kemungkinan spesies yang me-

nyebabkan infeksi jamur sehingga diperlukan kultur jamur.<sup>(4,4)</sup> Kultur jamur menjadi *gold standard* karena kultur memungkinkan isolasi dan deteksi agen etiologis dan dalam banyak kasus dapat menentukan spesies.<sup>(10)</sup> Pecahan kuku akan disimpan dan dibiakkan pada media nutrisi agar. Media yang digunakan adalah *Sabouraud dextrose* yang dilengkapi dengan kloramfenikol untuk menghambat pertumbuhan bakteri. Perlu waktu 2-3 minggu untuk pertumbuhan dan identifikasi dari spesies jamur di agar.<sup>(11)</sup>

Pada hasil biakan kultur jamur dapat diperoleh morfologi koloni yang tumbuh di agar. Setiap spesies memiliki gambaran biakan yang berbeda-beda. Pada onikomikosis yang terjadi pada pasien autoimun diperoleh etiologi tersering adalah *Candida sp.* diikuti dengan *Trichophyton rubrum*.<sup>(4,6)</sup> Pada kasus, kuku pasien diambil sebagai bahan untuk dilakukan pemeriksaan KOH 20% dan kultur jamur. Pada pemeriksaan KOH dibawah mikroskop, didapatkan gambaran hifa panjang dan bercabang yang sesuai dengan gambaran infeksi jamur dermatofita. Kemudian, bahan kuku pasien dibiakkan di *Sabouraud dextrose agar* selama 4 minggu, dan pada agar didapatkan gambaran morfologi sesuai dengan *Microsporum sp.* *Microsporum* merupakan genus dermatofita yang termasuk golongan zoofilik. Zoofilik spesies didefinisikan sebagai spesies yang bertransmisi dari hewan ke manusia.<sup>(11)</sup>

Penyebab terjadinya infeksi jamur kuku diketahui karena adanya proses adhesi oleh jamur dan dilanjutkan oleh invasi ke lapisan yang lebih dalam. Jamur juga diketahui memiliki kemampuan untuk penetrasi pada kuku dan mengeluarkan enzim untuk menghancurkan komponen kuku tersebut. Jamur dermatofita diketahui memiliki peran keratinolitik, proteolitik, dan lipolitik. Keratin yang hancur karena adanya aktivitas jamur tersebut tidak hanya memberikan jalan masuk pada jamur tapi

juga memberikan nutrisi untuk pertumbuhan jamur.<sup>(12)</sup> Respon sistem imun terhadap masuknya jamur adalah dengan meningkatkan proliferasi jaringan, meningkatkan produksi peptida anti-mikroba untuk menghambat pertumbuhan dermatofita, dan meningkatkan sekresi sitokin-sitokin proinflamasi.<sup>(1)</sup>

Terapi untuk kasus onikomikosis pada pasien *immunocompromised* menunjukkan bahwa penggunaan agen antijamur konvensional dapat memberikan respon dengan baik. Penggunaan modalitas terapi ini didasarkan pada etiologi, efek samping, obat-obatan yang berpengaruh, pengalaman dokter, serta preferensi pasien. Tujuan dari pengobatan adalah untuk mengeradikasi organisme penyebab serta mengembalikan bentuk dan penampilan kuku agar kembali normal.<sup>(6,13,14)</sup>

Terapi antijamur sistemik merupakan terapi yang paling efektif untuk mengatasi kasus onikomikosis. Sebuah penelitian meta-analisis menunjukkan efektivitas 76% dengan penggunaan terbinafin, 63% dengan dosis denyut itraconazole, 59% dengan dosis kontinu itraconazole dan 48% untuk fluconazole. Sementara itu topikal ciclopirox kurang efektif untuk pengobatan kasus onikomikosis dan memiliki angka kegagalan lebih dari 60%. Pada kasus, pasien diberikan terapi Fluconazole 150 mg per minggu dengan rencana terapi 16 minggu. Fluconazole termasuk dalam golongan triazole yang bekerja dengan cara menghambat *lanosterol 14 - demethylase* dan mencegah perubahan lanosterol menjadi ergosterol. Untuk pasien dengan onikomikosis, Fluconazole dapat diberikan dengan dosis 150-450 mg per minggu selama 3 hingga 6 bulan pada dewasa, dan 3-6 mg/kgBB pada anak-anak selama 6 hingga 12 minggu.<sup>(14)</sup> Tingkat rekurensi akibat reinfeksi ataupun pengobatan yang tidak adekuat pada kasus onikomikosis cukup tinggi yaitu 10-50% kasus. Sebuah penelitian menunjukkan penurunan angka rekurensi yang signifikan pada



pasien yang menerima profilaksis dengan antijamur topikal walaupun masih belum dapat ditentukan durasi pemberian profilaksis tersebut.<sup>(14,15)</sup>

## KESIMPULAN

Onikomikosis adalah salah satu penyakit yang dapat ditemukan pada pasien dengan kondisi *immunocompromised* seperti sistemik lupus eritematosus yaitu sebesar 25%. Penyebab tersering dari onikomikosis adalah *Trichophyton rubrum* (>50%) dan *Trichophyton mentagrophytes* sementara pada kasus pasien dengan autoimun lebih sering disebabkan oleh *Candida sp.* Onikomikosis yang disebabkan oleh *Microsporum sp.* jarang ditemukan. Tidak didapatkan perbedaan khusus dari gejala klinis dan tipe onikomikosis dengan etiologi yang mendasari sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang mikrobiologis yaitu kultur kuku untuk menentukan etiologi. Penggunaan terapi antijamur sistemik dengan menggunakan terbinafin, itraconazole, atau fluconazole pada kasus onikomikosis terutama pada kondisi *immunocompromised* harus tepat karena tingginya angka rekurensi yang mencapai 10-50% serta durasi penyakit yang lebih panjang dan bila perlu dapat diberikan profilaksis dengan antijamur topikal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lauren N. Craddock & Stefan M. Schieke. Fitzpatrick's Dermatology 9th edition. Kang S et al, editor. Mc Graw-Hill Education; 2019. 2959-2983 hal.
2. Fike JM, Kollipara R, Alkul S, Stetson CL. Case report of onychomycosis and tinea corporis due to microsporum gypseum. J Cutan Med Surg. 2018;22(1):94-6.
3. Akpınar Kara Y. The change of causative pathogens in toenail onychomycosis. J Cosmet Dermatol. 2021;20(7):2311-6.
4. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, Shear NH, Piguet V, Tosti A, et al. Onychomycosis: a review. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2020;34(9):1972-90.
5. Tlacuilo-Parra A, Guevara-Gutierrez E, Mayorga J, Garcia-De La Torre I, Salazar-Paramo M. Onychomycosis in systemic lupus erythematosus: A case control study. J Rheumatol. 2003;30(7):1491-4.
6. Chang P, Ucelo ZMQ, del Pilar Garzaro Chávez HM. Onychomycosis and Immunodepression. Curr Fungal Infect Rep. 2017;11(4):252-7.
7. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. J Am Acad Dermatol. 2019;80(4):835-51.
8. Gupta AK, Mays RR, Versteeg SG, Piraccini BM, Takwale A, Shemer A, et al. Global perspectives for the management of onychomycosis. Int J Dermatol. 2019;58(10):1118-29.
9. Lipner SR. Pharmacotherapy for onychomycosis: new and emerging treatments. Expert Opin Pharmacother [Internet]. 2019;20(6):725-35. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1571039>
10. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: Why and where it occurs. Nat Med. 2001;7(8):899-905.
11. Velasquez-Agudelo V, Cardona-Arias JA. Meta-analysis of the utility of culture, biopsy, and direct KOH examination for the diagnosis of onychomycosis. BMC Infect Dis. 2017;17(1):1-11.
12. Monod M, Méhul B. Recent findings in onychomycosis and their application for appropriate treatment. J Fungi. 2019;5(1).
13. Grover C, Khurana A. Onychomycosis: Newer insights in pathogenesis and diagnosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012;78(3):263-70.
14. Lipner SR, Scher RK. Onychomycosis: Treatment and prevention of recurrence. J Am Acad Dermatol. 2019;80(4):853-67.
15. Asz-Sigall D, Tosti A, Arenas R. Tinea Unguium: Diagnosis and Treatment in Practice. Mycopathologia. 2017;182(1-2):95-100.

Laporan Kasus

**Prosedur TEVAR pada Diseksi Aorta Klasik Tipe B Kronis**  
*TEVAR Procedure in Classic Chronic Type B Aortic Dissection*

Merlita Herbani<sup>1</sup>, Novi Kurnianingsih<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departemen Jantung & Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 26 November 2023; direvisi 13 Januari 2024; publikasi 25 Februari 2024

INFORMASI ARTIKEL

ABSTRAK

Penulis Koresponding :

Merlita Herbani, Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang. Jl. Jaksa Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia.

Email :

[Merlita.cardio@gmail.com](mailto:Merlita.cardio@gmail.com)

**Pendahuluan:** Diseksi aorta tipe B masih menjadi beban kesehatan yang dapat merugikan kualitas hidup. Dalam kasus ini, prosedur TEVAR masih menjadi pengobatan pilihan jika diindikasikan. Namun TEVAR pada diseksi aorta tipe B kronis masih sering dipertanyakan antara keuntungan dan komplikasinya.

**Kasus:** Laki-laki 42 tahun dengan nyeri dada, didiagnosis dengan Diseksi Aorta tipe B Kronis. Prosedur TEVAR dilakukan pada pasien, dengan indikasi klinis dan radiologis. CT scan evaluasi dilakukan 3 bulan kemudian dan didapati penutupan false lumen, serta ginjal kiri menerima vaskularisasi kolateral dengan pengecilan ukuran. Saat ini pasien tidak mengeluhkan gejala apapun.

**Diskusi:** Prosedur TEVAR pada diseksi aorta tipe B kronis sesuai indikasi dapat meningkatkan harapan hidup pasien. Evaluasi berkala tetap diperlukan untuk deteksi awal komplikasi dan evaluasi vascular sekitar stent-graft.

**Kesimpulan:** Prosedur TEVAR pada pasien diseksi aorta tipe B kronis dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan harapan hidup pasien.

*Kata Kunci:* TEVAR, Diseksi Aorta tipe B, Kronis, malperfusi, surveillance.

ABSTRACT

**Introduction:** Type B aortic dissection still become health burden that can cost quality of life. In this case, TEVAR procedure still become treatment of choice if indicated. However, TEVAR in chronic type B aortic dissection still often questioned between advantage and complication.

**Case:** A 42 year old man with complaints of chest pain, was diagnosed with Chronic Type B Aortic Dissection. The TEVAR procedure is performed on the patient, with clinical and radiological indications. A CT scan evaluation was performed 3 months later and found closure of the false lumen, and the left kidney received collateral vascularization with a reduction in size. Currently the patient does not complain of any symptoms.

**Discussion:** The TEVAR procedure for chronic type B aortic dissection according to indications can increase the patient's life expectancy. Regular evaluation is still needed for early detection of complications and evaluation of the blood vessels around the stent-graft.

**Conclusion:** The TEVAR procedure in patients with chronic type B aortic dissection can be considered to increase patient survival.

*Keywords:* TEVAR, Type B Aortic Dissection, Chronic, Malperfusion, surveillance.

## PENDAHULUAN

Diseksi aorta dilaporkan terjadi 5 hingga 30 kasus per 1 juta orang per tahun<sup>(1)</sup>, dan dikaitkan dengan angka kematian yang tinggi.<sup>(2)</sup> Perkiraan keseluruhan kejadian *AD (aortic dissection)* tipe B akut adalah 2,1/100.000 orang-tahun, dan angka kejadian tertinggi ditemukan pada pria berusia 65-74 tahun (14,6/100.000 orang-tahun) dan wanita berusia 75-84 tahun (19,0/100.000 orang-tahun).<sup>(3)</sup> Diseksi aorta dengan lumen palsu yang persisten memiliki risiko komplikasi yang tinggi. Robekan besar yang terletak di bagian proksimal diseksi mungkin memerlukan terapi yang lebih dini dan lebih agresif.<sup>(4)</sup>

TEVAR (*Thoracic Endovascular Aortic Repair*) merupakan salah satu bagian penatalaksanaan diseksi aorta khususnya tipe B. TEVAR lebih direkomendasikan dibandingkan operasi terbuka dengan angka kematian dan morbiditas perioperatif yang lebih rendah.<sup>(5)</sup> TEVAR juga menurunkan semua penyebab kematian (*all cause death*), kematian spesifik terkait aorta, dan progresi perkembangan penyakit pada 5 tahun pasca kejadian. Namun TEVAR juga memiliki risiko yang sebenarnya sangat jarang terjadi, seperti stroke dan SCI (*Spinal Cord Injury*) yang angkanya kurang dari 3%.<sup>(4)</sup> Meskipun tipe B mempunyai angka kematian yang lebih rendah pada diseksi aorta tipe A, namun morbiditas dan angka *all cause death* masih tinggi. Laporan kasus ini akan membahas prosedur TEVAR pada diseksi aorta tipe B kronis.

## ILUSTRASI KASUS

Seorang pria berusia 42 tahun dirujuk untuk menjalani CT scan *triple rule out* untuk pengawasan diseksi aorta (10/04/2023). Sebelum periode masuk rawat inap ini, beliau dirawat karena sesak nafas dan nyeri dada dengan skor VAS 3-

5/10 yang berkurang dengan istirahat sekitar 1 tahun yang lalu (30/09/2022).

Saat itu, ia dirawat karena perutnya terasa penuh, dan ia dirujuk untuk menjalani CT scan perut. Hasilnya adalah aneurisma aorta kronis, dan kemudian dirujuk ke dokter bedah umum di rumah sakit umum. Di sana ia menjalani CT scan lagi dan hasilnya adalah aneurisma fusiform dari aorta descendens hingga abdominal setinggi L2 disertai diseksi aorta Stanford kelas B De Bakey tipe 3 pada aorta descendens hingga abdominal dengan titik masuk pada aorta descendens 8 cm dari akar aorta dengan trombus intramural. Didapati pula oklusi arteri iliaka komunis kiri dengan suplai kolateral. Sejak didiagnosis diseksi aorta tipe B, pasien menjalani tatalaksana konservatif. Beliau menderita hipertensi sejak 7 tahun yang lalu dan mengonsumsi amlodipine, valsartan, bisoprolol. Pasien dipulangkan setelah 5 hari rawat inap. Dari 2 hasil CT scan selama 6 bulan berturut-turut menunjukkan peningkatan ketebalan trombus (dari 3.6 cm menjadi 4 cm), diameter lumen palsu >22 mm, ukuran *entry tear* yang meningkat (1.6 cm menjadi 1.8 cm), peningkatan kaliber dilatasi aorta fusiform (4.8 cm menjadi 5.4 cm).

Awalnya pasien direncanakan untuk TEVAR dengan *Chimney* (graft proteksi untuk arteri carotis komunis kiri), karena berdasarkan CT scan terakhir, terdapat robekan intima yang dimulai 8 cm setelah akar aorta, sangat dekat dengan arteri subklavia kiri. Hal ini dianggap pendek untuk *landing zone* dari prosedur TEVAR, sehingga pasien direncanakan untuk menjalani TEVAR dengan prosedur *Chimney*, dan arteri subklavia kiri akan dikorbankan.

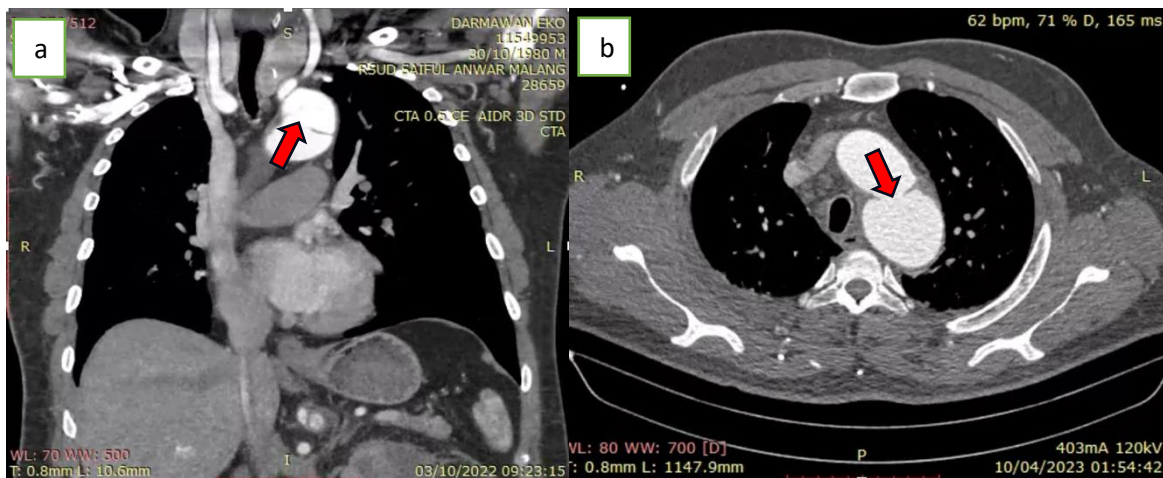
Selang 2 bulan setelah rawat inap terakhir, pasien menjalani prosedur TEVAR tanpa *chimney* (01/06/2023). Prosedurnya berjalan sukses tanpa komplikasi apa pun. Cangkok stent dipasang hanya setengah

menutupi arteri subklavia kiri, tanpa harus melakukan prosedur *Chimney* untuk arteri karotis komunis kiri, seperti yang direncanakan sebelumnya (**Gambar 3**). Surveilans CT scan 3 bulan setelah prosedur menunjukkan bahwa cangkok terpasang tanpa *endoleak*, terjadi penyusutan sisa lumen palsu kecuali bagian yang menyuplai arteri ginjal kiri, disertai penyusutan ginjal

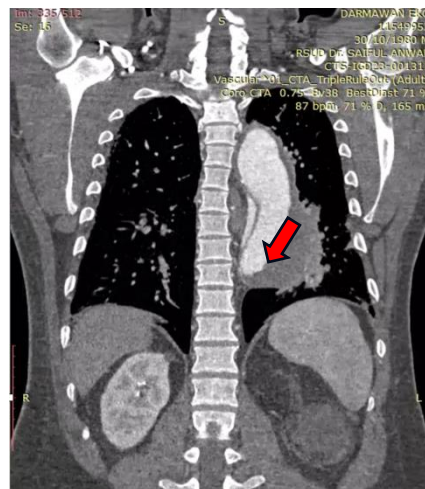
kiri itu sendiri. Arteri subklavia kiri masih tetap mendapatkan aliran. Oklusi arteri iliaka komunis kiri masih tetap, dibantu dengan aliran kolateral menuju tungkai kiri (**Gambar 4**). Sementara itu pasien kembali beraktivitas sehari-hari tanpa gejala yang mengkhawatirkan, seperti nyeri dada, sesak napas, sakit kepala, nyeri tangan atau nyeri kaki.

**Tabel 1.** Trend hasil laboratorium *Renal Function Test*.

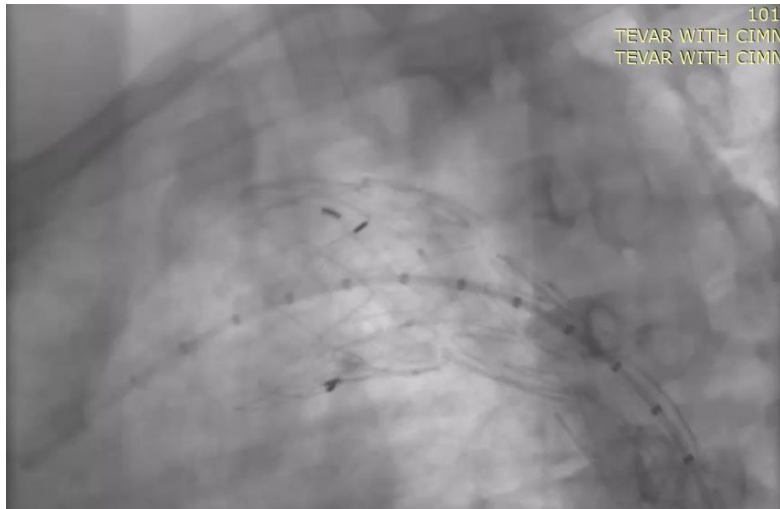
	30/09/22	11/04/23	30/05/23	01/06/23	02/06/23	03/06/23	04/06/23	09/08/23
Ureum	29,90	27,60	23,50	30,00	36,10	39,30	31,90	28,40
Creatinine	1,22	0,51	1,09	1,300	1,41	1,49	1,29	1,24
GFR	73,1827	-	83,2757	67,2991	61,004	57,0669	67,930	71,256



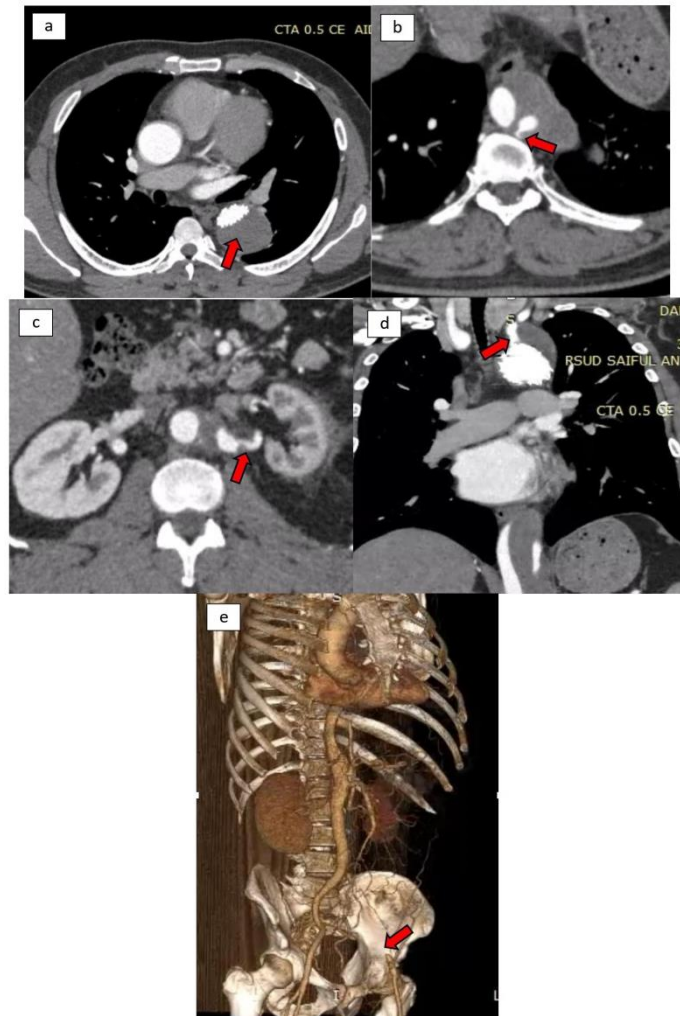
**Gambar 1.** Pemeriksaan *Contrast-enhanced CT scan* pada : a. 03/10/2022, b. 10/04/2023.



**Gambar 2.** Karakteristik diseksi aorta kronis. Kronisnya diseksi aorta pada pasien ini ditunjukkan oleh karakteristik pencitraan berupa penebalan, intimal flap yang imobil (panah merah), adanya trombus di lumen palsu, dan aneurisma aorta toraks yang berkembang di lengkung aorta distal.



**Gambar 3.** Prosedur deployment cangkok stent. Pemasangan cangkok stent TEVAR dengan *landing zone* tidak menutupi arteri karotis komunis kiri dan setengah menutupi arteri subklavia kiri.



**Gambar 4.** CT Scan evaluasi pasca prosedur TEVAR. (a). Tidak didapatkan endoleak (aliran kebocoran cangkok stent). (b). lumen palsu yang tersisa disuplai oleh arteri vertebralis. (c). Lumen palsu memperdarahi ginjal kiri. (d). Arteri subklavia kiri tidak tertutup oleh cangkok stent. (e). Oklusi arteri iliaka komunis.

## PEMBAHASAN

Diseksi aorta tipe B kronis diperkirakan berdasarkan karakteristik pencitraan melalui flap intima yang menebal dan tidak bergerak, adanya trombus di lumen palsu, atau aneurisma aorta toraks akibat diseksi aorta kronis.<sup>(6)</sup> Pada pasien ini, selain dari pencitraan CT scan dengan kontras yang ditingkatkan yang menunjukkan bentuk kronis yang pertama kali dilakukan, ia juga mengeluhkan nyeri dada dan perut yang samar-samar yang menunjukkan kronisitas. Menurut pedoman, kasus kronis diseksi aorta tipe B harus dilakukan secara konservatif, tanpa mengabaikan pengawasan rutin untuk mendeteksi tanda komplikasi sesegera mungkin.

Setelah 2 kali CT scan berturut-turut, ditemukan ketebalan thrombus lumen palsu >40 mm, diameter lumen palsu >22 mm, *entry tear* meningkat, peningkatan dilatasi aorta fusiform > 5mm. hasil tersebut juga menunjukkan arteri ginjal kiri yang disuplai oleh lumen palsu, yang masih berfungsi dan mengalami sedikit cedera berdasarkan analisis kualitatif (*global mild asymmetric enhancement*). Berdasarkan pedoman dari *American American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA)*, parameter di atas memiliki risiko tinggi.<sup>(5)</sup>

Risiko komplikasi yang lebih tinggi terdapat pada diseksi aorta pada pasien dengan lumen palsu yang persisten. Robekan besar di bagian proksimal diseksi diklasifikasikan sebagai subkelompok pasien berisiko tinggi dan memperoleh manfaat dari terapi yang cepat dan agresif.<sup>(7)</sup> Trombosis parsial pada lumen palsu juga merupakan faktor risiko kematian jangka panjang pada pasien dengan diseksi tipe B. Alasan di baliknya adalah peningkatan peradangan pembuluh darah, hipoksia jaringan, dan neovaskularisasi disertai melemahnya struktur pembuluh darah di sekitarnya dan peningkatan risiko pecahnya aorta.<sup>(8)</sup>

Menurut pedoman *European Society of Cardiology (ESC)* untuk Penyakit Aorta, kasus yang melibatkan cabang aorta yang penting (misalnya arteri subklavia kiri), TEVAR sering kali didahului dengan revaskularisasi bedah terbatas pada cabang tersebut. Pilihan lainnya adalah pembedahan *de-branching* atau penggunaan endograft berfenestrasi dan bercabang atau disebut sebagai '*Chimney technique*'. Alternatifnya adalah cangkok stent tunggal dan bercabang.<sup>(6)</sup> Pasien ini memiliki *landing zone* yang pendek, karena titik masuk robekan terletak sangat dekat dengan ostium arteri subklavia kiri. Menurut pedoman ESC, zona pendaratan minimal yang diperlukan untuk peletakan cangkok yang stabil adalah 2 cm. namun saat prosedur dilaksanakan, terbukti dari angiografi ternyata *landing zone* cangkok sudah cukup dan akhirnya kami tidak melakukan prosedur *Chimney* untuk pemasangan stent.

Komplikasi sindrom malperfusi akibat diseksi aorta merupakan prediktor independen kematian dengan angka kematian di rumah sakit >60%. Pada CT scan, malperfusi ginjal dapat disimpulkan secara kualitatif dengan peningkatan visual asimetris, dan secara kuantitatif dengan peningkatan korteks ginjal.<sup>(9)</sup> Pada pasien kami, tren kreatininnya berada di sekitar batas atas tetapi GFR tidak pernah turun hingga mencapai kondisi cedera ginjal, bahkan setelah prosedur TEVAR. Kami juga melihat penyusutan ringan pada ginjal kiri, yang dihidupi oleh lumen palsu. 3 bulan setelah prosedur, lumen palsu berhasil menutup, kecuali bagian bawah yang menopang ginjal kiri. Ternyata, arteri renalis kiri ini mendapat aliran kolateral dari arteri vertebralis, sehingga menjaga fungsi ginjal kiri meski sebenarnya masih belum cukup.

Pada kasus kronis dan tanpa komplikasi, TEVAR tampaknya aman, dengan angka stroke dan SCI (*Spinal Cord Injury*) kurang dari 3% pada sebagian besar

kasus. Kematian dini/30 hari juga dilaporkan di bawah 5% pada sebagian besar penelitian. Robekan baru baru yang diinduksi cangkok stent (*Stent-graft-induced new entry tears /SINEs*) adalah kejadian yang relatif jarang, terjadi pada kurang dari 5% prosedur di situasi ini. Kematian karena semua penyebab pada masa tindak lanjut 5 tahun lebih rendah terjadi pada kelompok TEVAR dibandingkan dengan bedah terbuka. Selain itu, angka kematian spesifik aorta serta perkembangan penyakit secara signifikan lebih rendah pada kelompok TEVAR setelah 5 tahun.<sup>(4)</sup>

Emboli perifer merupakan salah satu kemungkinan penyebab iskemia organ akut pada pasien dengan diseksi aorta, bahkan pada pasien dengan diseksi aorta kronis.<sup>(10)</sup> Pada pasien ini, kami menemukan oklusi total pada arteri Iliaca eksterna kiri yang disebabkan oleh plak lunak dan dihidupi oleh arteri kolateral. Hal ini membuat pasien rentan terkena penyakit arteri perifer, bahkan meskipun hingga saat ini ia tidak pernah mengeluhkan gejala apa pun.

Menurut pedoman ESC, pencitraan aorta dianjurkan setelah prosedur TEVAR berturut-turut 1 bulan, 6 bulan, 12 bulan, dan kemudian setiap tahun. Jika, setelah TEVAR untuk pasien menunjukkan perjalanan penyakit yang stabil tanpa bukti endoleak selama 24 bulan, mungkin aman untuk memperpanjang interval pencitraan menjadi setiap 2 tahun.<sup>(6)</sup>

## SIMPULAN

Kasus seorang pria Indonesia berusia 42 tahun ini menunjukkan pentingnya TEVAR pada diseksi aorta Tipe B kronis. Dengan risiko rendah dan peningkatan keuntungan bagi pasien, TEVAR pada diseksi aorta tipe B kronis akan bermanfaat bagi pasien selama tidak ada komplikasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Levy D, Goyal A, Grigorova Y, Farci F, Le JK. Aortic Dissection. *Peripheral Arterial Disease Hand-*

- book [Internet]. 23 April 2023 [dikutip 30 November 2023];283–97. Tersedia pada: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441963/>
2. LeMaire SA, Russell L. Epidemiology of thoracic aortic dissection. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2011;8(2):103–13. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.187>
3. Acosta S, Blomstrand D, Gottsäter A. Epidemiology and Long-Term Prognostic Factors in Acute Type B Aortic Dissection. *Ann Vasc Surg*. 1 Juli 2007;21(4):415–22.
4. Burke CR, Bavaria JE. The Role of Thoracic Endovascular Repair in Chronic Type B Aortic Dissection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1 Maret 2020;32(1):21–4.
5. Isselbacher EM, Preventza O, Black JH, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, dkk. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Vol. 146, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. hlm. E334–482.
6. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, dkk. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Vol. 35, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2014. hlm. 2873–926.
7. Evangelista A, Salas A, Ribera A, Ferreira-González I, Cuellar H, Pineda V, dkk. Long-term outcome of aortic dissection with patent false lumen: Predictive role of entry tear size and location. *Circulation* [Internet]. 26 Juni 2012 [dikutip 28 November 2023];125(25):3133–41. Tersedia pada: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.090266>
8. Creager MA, Beckman JA, Loscalzo Joseph. *Vascular Medicine: A Companion to Braunwalds Heart Disease*. 2019;
9. Van Bakel PAJ, Henry M, Kim KM, Yang B, Van Herwaarden JA, Alberto Figueroa C, dkk. Imaging features of renal malperfusion in aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 1 April 2022 [dikutip 29 November 2023];61(4):805. Tersedia pada: [/pmc/articles/PMC8947793/](https://pmc/articles/PMC8947793/)
10. Aoyagi S, Amako M, Wada K, Kosuga T, Yasunaga H. Repeated Peripheral Embolisms associated with Chronic Aortic Dissection. *International Journal of Angiology*. 1 September 2020;29(3):210–4.