

TESIS

**HUBUNGAN KADAR HbA1c DAN RISIKO OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA  
SYNDROME DENGAN NORMAL TENSION GLAUCOMA  
DI KABUPATEN MALANG**



Oleh :

**Bramantya Surya Pratama**

**178070601111001**

**PS PDS ILMU KESEHATAN MATA  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**RSUD dr. SAIFUL ANWAR  
MALANG**

**2021**



HALAMAN PENGESAHAN

TESIS

**HUBUNGAN KADAR HbA1c DAN RISIKO *OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA*  
*SYNDROME* DENGAN NORMAL TENSION GLAUCOMA  
DI KABUPATEN MALANG**

Oleh :

**BRAMANTYA SURYA PRATAMA**

178070601111001

Dibacakan pada

Hari : Selasa

Tanggal : 21 September 2021

Pembimbing 1



Dr. dr. Seskoati Prayitnaningsih, Sp.M(K)  
NIP. 19681023 200501 2 001

Pembimbing 2



dr. Aulia Abdul H, SpM(K), M.Biomed.Sc  
NIP. 19770601 200312 1 005

Pembimbing 3



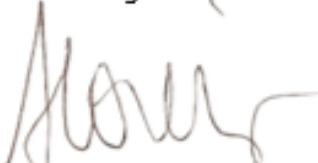
Dr. Zamroni Aff, Sp.S (K), M. Biomed  
NIP. 201609 791125 1 001

Pembimbing 4



dr. Holipah, PhD  
NIK. 201106 860604 2 001

Ketua Program Studi



Dr.dr. Nadia Artha Dewi, Sp.M(K)  
NIP. 19760827 200801 2 010



## PERNYATAAN ORISINALITAS TESIS

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam naskah TESIS ini tidak terdapat karya ilmiah yang diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah TESIS ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur PLAGIASI, saya bersedia TESIS ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (Spesialis Mata) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku

Malang, 27 September 2021  
Mahasiswa,


Nama : Bramantya Surya Pratama  
 NIM : 178070601111001  
 PS : Pendidikan Dokter Spesialis  
       Ilmu Kesehatan Mata  
 Fak : Kedokteran UB



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,  
RISET, DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Veteran, Malang 65145, Indonesia  
Telp. +62341 551611 Pes. 213.214; 569117, 567192, Fax. +62341 565420  
E-mail : [sekr.fk@ub.ac.id](mailto:sekr.fk@ub.ac.id) <http://fk.ub.ac.id>

### SURAT KETERANGAN

Nomor 516 /UN10.F08.08/ PK.03.08.3/2021

Yang bertanda tangan dibawah ini,

nama : dr. Aulia Rahmi Pawestri, Ph.D.(Trop.Med.)  
NIP/NIK : 2012018705212001  
pangkat dan golongan : Penata Muda Tk. I, III/b  
jabatan : Ketua Badan Penerbitan Jurnal Fakultas Kedokteran

dengan ini menerangkan bahwa,

nama : dr. Bramantya Surya Pratama  
NIM : 178070601111001  
program studi : Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata  
judul : Hubungan Kadar HbA1C dan Risiko *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* dengan *Normal Tension Glaucoma* di Kabupaten Malang  
jenis Artikel : Tesis  
jumlah halaman : 52

berdasarkan pemindaian dengan perangkat lunak Turnitin, Badan Penerbitan Jurnal Fakultas Kedokteran menyatakan bahwa Artikel Ilmiah tersebut diatas memiliki **kemiripan 5 %**

Demikian surat keterangan ini agar dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Malang, 22 September 2021

Ketua Badan Penerbitan Jurnal,

  
dr. Aulia Rahmi Pawestri, Ph.D.(Trop.Med.)  
NIK 2012018705212001



## RINGKASAN

Pratama, Bramantya Surya. 2021. **Hubungan Kadar HbA1c dan Risiko Obstructive Sleep Apnea Syndrome dengan Normal Tension Glaucoma di Kabupaten Malang.** Tesis, Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit dr.Saiful Anwar Malang. Pembimbing: Dr.dr. Seskoati Prayitnaningsih, SpM(K), dr. Aulia Abdul H, SpM(K), M.Biomed.Sc., Dr. Zamroni Afif, Sp.S (K), M. Biomed, dr. Holipah, PhD

**TUJUAN:** Untuk mengevaluasi korelasi antara HbA1c dan *obstructive sleep apnea syndrome* (OSAS) dengan *normal-tension glaucoma* (NTG) di Daerah Pedesaan

**METODE:** Sebanyak 128 responden atau 256 mata dari Desa Sidorahayu, Cepokomulyo, dan Mendalanwangi di Malang, Jawa Timur, Indonesia dilakukan pemeriksaan meliputi usia, jenis kelamin, berat badan, dan tinggi badan. Variabel bebas yang diukur meliputi kadar HbA1c, risiko OSAS yang diukur dengan kuesioner STOP-Bang, pengukuran tekanan darah sistolik/diastolik, dan obesitas yang diukur dengan *body mass index* (BMI). Variabel dependen yang diukur meliputi NTG, *mean defect* (MD) yang diukur melalui perimetri serta *retinal nerve fiber layer* (RNFL), dan *cup-to-disc ratio* (CDR) vertikal yang diukur melalui *optical coherence tomography*. Hubungan antar variabel diuji dengan menggunakan uji regresi logistik.

**HASIL:** Tidak ada hubungan antara skor STOP-Bang dengan NTG, MD, RNFL, dan CDR meskipun ketika kami stratifikasi sampel untuk responden obesitas (BMI 30 kg/m<sup>2</sup>), ditemukan bahwa risiko OSAS yang tinggi memiliki pengaruh yang signifikan terhadap CDR ( $p = 0,02$ ;  $ATAU = 4,22$ ). Jika responden memiliki risiko OSAS tinggi, risiko CDR besar empat kali lebih tinggi daripada risiko OSAS ringan. Ada hubungan antara kadar HbA1c tinggi ( $\geq 7\%$ ) dengan NTG ( $p = 0,03$ ;  $OR = 3,33$ ), RNFL ( $p = 0,04$ ;  $OR = 2,22$ ), dan CDR ( $p = 0,05$ ;  $OR = 2,05$ ). Jika responden menderita diabetes, risiko NTG tiga kali lebih tinggi, risiko penipisan RNFL dua kali lebih tinggi, dan risiko CDR besar dua kali lebih tinggi dari HbA1c normal. Hasil menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik antara BMI dengan NTG dan MD, sistol dengan NTG, dan usia dengan NTG, MD, dan CDR.

**KESIMPULAN:** Responden dengan kadar HbA1c tinggi memiliki peningkatan risiko NTG. Pada responden obesitas, risiko OSAS yang tinggi meningkatkan risiko CDR yang besar. Hubungan antara usia, sistol, dan BMI dengan NTG juga diidentifikasi.

**KATA KUNCI:** Glaukoma Tekanan Normal, *Obstructive Sleep Apneu Syndrome*, HbA1c, Kuesioner STOP-Bang



**SUMMARY**

Pratama, Bramantya Surya. 2021. **Relationship Between HbA1c Level and Risk of Obstructive Sleep Apnea Syndrome with Normal Tension Glaucoma In Malang Rural Area.** Thesis, Ophthalmologist Education Study Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya, Dr. Saiful Anwar Hospital, Malang. Supervisor: Dr.dr. Seskoati Prayitnaningsih, SpM(K), dr. Aulia Abdul H, SpM(K), M.Biomed.Sc., Dr. Zamroni Afif, Sp.S (K), M. Biomed, dr. Holipah, PhD

**AIM:** To evaluate the correlation between HbA1c and the risk of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) with normal-tension glaucoma (NTG) in Rural Area

**METHODS:** A total of 128 respondents or 256 eyes from Sidorahayu, Cepokomulyo, and Mendalanwangi Village in Malang, East Java, Indonesia underwent age, sex, body weight, and height assessments. The independent variables measured included HbA1c levels, OSAS risk measured using the STOP-Bang questionnaire, systolic/diastolic blood pressure measurement, and obesity measured using body mass index (BMI). The dependent variables that were measured include NTG, mean defect (MD) measured via Perimetry as well as retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, and vertical cup-to-disc ratio (CDR) measured via optical coherence tomography. The relationship between variables was tested by using the logistics regression test.

**RESULTS:** There was no relation between STOP-Bang scores and NTG, MD, RNFL, and CDR although when we stratified the sample to obese (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) respondents, it was found that high OSAS risk had a significant effect on CDR ( $p = 0.02$ ; OR = 4,22). If the respondents have a high OSAS risk, the risk of large CDR is four times higher than the mild OSAS risk. There is a relationship between high HbA1c level ( $\geq 7\%$ ) and NTG ( $p = 0,03$ ; OR = 3,33), RNFL ( $p = 0,04$ ; OR = 2,22), and CDR ( $p = 0,05$ ; OR = 2,05). If the respondents have diabetes, the risk of NTG is three times higher, the risk of RNFL thinning is two times higher, and the risk of large CDR is two times higher than normal HbA1c. Results show statistically significant relationships between BMI with NTG and MD, systole with NTG, and age with NTG, MD, and CDR.

**CONCLUSION:** Respondents with high HbA1c levels have an increased risk of NTG. In obese respondents, high OSAS risk increased the risk of large CDR. Association between age, systole, and BMI with NTG was also identified.

**KEYWORDS:** Normal Tension Glaucoma, Obstructive Sleep Apneu Syndrome, HbA1C, STOP-Bang Questionnaire



## KATA PENGANTAR

Segala puji syukur bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk, kemudahan, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul "HUBUNGAN KADAR HbA1c DAN RISIKO OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME DENGAN NORMAL TENSION GLAUCOMA DI KABUPATEN MALANG"

Sehubungan dengan itu penulis menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada

1. Prof. Dr. Ir. Nuhfil Hanani AR, MS selaku Rektor Universitas Brawijaya
2. Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si.Med, Sp.A(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
3. Dr. dr. Kohar Hari Santoso, Sp.An, KAP, KIC selaku Direktur RSUD dr. Saiful Anwar Malang
4. dr. T. Budi Sulistya, Sp.M(K) selaku Kepala Departemen Ilmu Kesehatan Mata RSUD dr. Saiful Anwar Malang
5. Dr. dr. Nadia Artha Dewi, Sp.M(K) selaku Ketua Program Studi PPDS-I Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
6. Dr. dr. Nina Handayani, Sp.M(K) selaku Koordinator Pendidikan Program Studi PPDS-I Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
7. Dr. dr. Seskoati Prayitnaningsih, Sp.M(K) selaku dosen pembimbing 1 atas segala ide, masukan, bimbingan, bantuan serta dukungan yang diberikan selama penulisan tugas akhir ini
8. dr. Aulia Abdul Hamid, Sp.M(K) selaku dosen pembimbing 2 atas segala masukan, ide, bimbingan, bantuan yang diberikan selama penulisan tugas akhir ini
9. dr. Zamroni Afif, Sp.S (K), M. Biomed selaku dosen pembimbing 3 atas segala bimbingan, ide dan masukan khususnya yang berhubungan dengan *obstructive sleep apneu syndrome*, serta bantuan yang diberikan selama penulisan tugas akhir ini
10. dr. Holipah, PhD selaku dosen pembimbing 4 atas segala bimbingan, ide dan masukan khususnya dalam bidang statistik dan publikasi, serta bantuan yang diberikan selama penulisan tugas akhir ini
11. dr. Safaruddin Refa, Sp.M(KVR) & dr. Hariwati, Sp.M(K) selaku orang tua asuh penulis selama PPDS atas segala bimbingan, bantuan, kesabaran serta perhatian yang diberikan selama pendidikan PPDS



12. Seluruh guru dan supervisor Ilmu Kesehatan Mata RSSA FKUB, yang selama ini tanpa lelah membimbing, mengajar, membagi ilmu dan selalu memberi semangat dan nasihat yang sangat berarti selama proses pendidikan di Ilmu Kesehatan Mata RSSA FKUB

13. Istri penulis dr. Anieq Soulistya Utami dan anak-anak kami Rayyandra, Cinta dan Jasmine yang telah memberikan dukungan, kasih sayang serta memberikan semangat dalam suka maupun duka selama menjalani pendidikan, terima kasih atas segala kesabarannya

14. Kedua orang tua tercinta Alm. dr. Zaenal Arifin dan Ibu Yuliadah, Adik dr. Ratih Dwinanda, Tante Aniek dan semua keluarga besar yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang selama ini memberikan doa, dukungan dan semangat tiada henti

15. Teman-teman satu angkatan Juli 2017 terima kasih atas waktu kebersamaannya dalam suka maupun duka, susah maupun senang. tawa dan air mata, atas segala pengertian dan bantuan selama pendidikan

16. Para senior penulis yang selama ini membantu banyak memberikan ilmunya & seluruh adek-adek PPDS IK Mata yang selama ini banyak membantu dan mendukung proses pendidikan.

17. Para staf SMF IK Mata, Perawat Poli Mata dan Refraksionis, Perawat ruangan dan Perawat OK Mata, yang telah banyak membantu selama penulis menempuh pendidikan

18. Dan semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung dalam menjalani tugas sebagai PPDS maupun penyelesaian tugas akhir.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini banyak kekurangan, kesalahan, dan jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun dalam menyempurnakan tulisan ini, sehingga dapat semakin banyak mendatangkan manfaat.

Malang, 28 September 2021

dr. Bramantya Surya Pratama



**DAFTAR ISI**

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN ORISINALITAS TESIS.....	iii
SURAT KETERANGAN PLAGIASI.....	iv
RINGKASAN.....	v
SUMMARY.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Glaukoma Tekanan Normal.....	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3 Etiopatogenesis.....	6
2.1.4 Manifestasi Klinis.....	10
2.1.5 Diagnosis.....	10
2.1.6 Tatalaksana.....	13
2.2 Obstructive Sleep Apneu Syndrome (OSAS)	
2.2.1 Definisi.....	14
2.2.2 Epidemiologi.....	15
2.2.3 Patogenesis.....	16
2.2.4 Perubahan Struktural & Fungsi Retina & Papil Nervus Optik pada OSAS.....	17
2.2.5 Faktor Risiko.....	18
2.2.6 Manifestasi Klinis.....	18
2.2.7 Diagnosis.....	18
2.2.8 Penatalaksanaan.....	21
2.3 HbA1c.....	
2.3.1 Diabetes Mellitus & Risiko NTG.....	23
2.3.2 Definisi HbA1c.....	24

2.3.3 Sejarah HbA1c.....	26
2.3.4 Patomekanisme .....	26
2.3.5 Interpretasi Hasil Pemeriksaan HbA1c.....	27
2.3.6 Indikasi dan Penggunaan .....	28
2.3.6 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Validitas HbA1c.....	28
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1 Kerangka Teori.....	29
3.2 Kerangka Konsep.....	30
3.3 Hipotesis.....	31
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Desain Penelitian .....	32
4.2 Populasi dan Sampel .....	32
4.3 Variabel Penelitian .....	34
4.4 Alat & Prosedur Penelitian .....	37
4.5 Tempat dan Waktu Penelitian.....	38
4.6 Alur Penelitian .....	39
4.7 Analisis Statistik.....	40
4.8 Etik Penelitian.....	40
4.9 Organisasi penelitian.....	40
4.10 Jadwal penelitian.....	41
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b>	
5.1 Karakteristik Responden .....	42
5.2 Analisis Pengaruh Faktor Risiko Terhadap NTG.....	44
5.3 Analisis Pengaruh Faktor Risiko Terhadap RNFL.....	45
5.4 Analisis Pengaruh Faktor Risiko Terhadap MD.....	46
5.5 Analisis Pengaruh Faktor Risiko Terhadap CDR .....	47
5.6 <i>Stratified</i> Sampel Penelitian .....	48
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b>	
6.1 Karakteristik Responden .....	49
6.2 Pengaruh Faktor Risiko Terhadap NTG .....	50
6.3 Pengaruh Faktor Risiko Terhadap Parameter Glaukoma .....	56
6.4 Keterbatasan Penelitian.....	62
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1 Kesimpulan.....	63
7.2 Saran .....	63
Daftar Pustaka .....	64
Lampiran.....	71



**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Ilustrasi Skematis tentang Anatomi Normal Saraf optik dan Perubahan Neurodegeneratif yang Terkait dengan NOG ..... 6

Gambar 2. Ilustrasi Skematis Tentang Kompleks Faktor yang Menyebabkan Apoptosis SGR pada Glaukoma..... 7

Gambar 3. Mekanisme yang terlibat dalam apoptosis SGR sekunder akibat disregulasi vaskular ..... 8

Gambar 4. Gambaran papil dan RNFL ..... 12

Gambar 5. Representasi dari saluran nafas bagian atas ..... 16

Gambar 6. Contoh Rekaman PSG ..... 19

Gambar 7. Kuesioner STOP-Bang..... 20

Gambar 8. Reaksi kimia dalam proses pembentukan HbA1c ..... 25

Gambar 9. Intepretasi Hasil Pemeriksaan HbA1c ..... 27



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi Operasional ..... 34

Tabel 2. Jadwal Penelitian..... 41

Tabel 3. Perbandingan Jumlah Responden berdasarkan kelompok Variabel..... 42

Tabel 4. OR (95% CI) Terhadap NTG..... 44

Tabel 5. OR (95% CI) Terhadap RNFL..... 45

Tabel 6. OR (95% CI) Terhadap MD..... 46

Tabel 7. OR (95% CI) Terhadap CDR..... 47

Tabel 8. *Adjusted* OR (95% CI) Terhadap Sampel Obesitas ..... 48





## BAB 1 PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Penelitian

Glaukoma adalah penyebab kedua kebutaan di seluruh dunia setelah katarak. Salah satu tipe glaukoma adalah *Normal Tension Glaucoma* (NTG) atau glaukoma tekanan normal yaitu glaukoma sudut terbuka seperti *Primary Open angle Glaucoma* (POAG) yang ditandai dengan Neuropati Optik Glaukoma (NOG) pada pasien dengan pengukuran Tekanan Intra Okuli (TIO) konsisten kurang dari 21 mmHg dan tanpa faktor lain yang menyebabkan NOG. Seperti pada glaukoma sudut terbuka pada umumnya, NTG muncul perlahan dan sering tidak diketahui hingga terjadi penyempitan lapang pandang yang parah<sup>1-3</sup>.

Berdasarkan survei WHO pada tahun 2002, jumlah penderita di seluruh dunia untuk glaukoma sebanyak 4,4 juta (12,3%)<sup>2</sup>. Diperkirakan pada tahun 2020, penderita glaukoma akan bertambah menjadi 79,6 juta jiwa dan 11,2 juta orang menderita kebutaan dikarenakan glaukoma<sup>3</sup>. Prevalensi POAG di populasi Asia adalah antara 1,0% dan 3,9%, dari angka POAG tersebut proporsi NTG adalah 46,9% dan 92,3%, sedangkan dalam studi populasi kulit putih dan Afrika, prevalensi POAG adalah antara 1,1% dan 8,8%, dengan proporsi NTG mulai dari 30% hingga 57,1%. Hasil penelitian terbaru tentang prevalensi glaukoma berbasis populasi, proporsi rata-rata dari NTG lebih besar terdapat di ras Asia 76,3% dibandingkan pada ras kulit putih 33,7%<sup>4</sup>.

*Normal Tension Glaucoma* diduga disebabkan oleh menurunnya peredaran darah pada *Optic Nerve Head* (ONH) yang dapat mengakibatkan kematian sel yang membawa impuls saraf retina ke otak yang menyebabkan rusaknya saraf optik secara progresif dan hilangnya penglihatan perifer meskipun TIO berada dalam batas normal atau bahkan di bawah normal. Munculnya NOG pada glaukoma dapat disebabkan oleh 2 mekanisme, yaitu *pressure dependent & pressure independent*. Aliran cairan intraokuli pada glaukoma berhubungan dengan peredaran darah yang mensuplai ONH. Peredaran darah ini dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk resistensi vaskular, tekanan darah, TIO dan mekanisme autoregulasi<sup>5, 6</sup>.

Faktor – faktor komorbiditas sistemik pada NTG antara lain dapat disebabkan oleh *diabetes mellitus* (DM), hipertensi, hiperkolesterolemia, penyakit jantung koroner, sindrom metabolik, stroke dan *Obstructive Sleep Apnea*



Syndrome (OSAS). *Obstructive Sleep Apnea Syndrome* merupakan sindroma yang ditandai dengan episode obstruksi parsial atau total saluran napas bagian atas selama tidur, gangguan (apnea) atau pengurangan (hipopnea) aliran udara, terhentinya aliran udara baik melalui mulut atau hidung meskipun dengan usaha bernafas karena terdapat hambatan pada saluran pernapasan. Konsekuensi kardiovaskular dan metabolisme pada OSAS sekarang dipandang sebagai komponen dari penyakit sistemik yang dihasilkan dari stres oksidatif, dan inflamasi sistemik dan pembuluh darah. Inflamasi sebagian besar terbatas pada kompartemen vaskular, sedangkan inflamasi sistemik sering tidak ada atau ringan<sup>7-9</sup>.

*Obstructive Sleep Apnea Syndrome* memiliki peran dalam memperparah glaukoma dan juga pada NTG. Penelitian dari Sergi *et.al.* (2007) menunjukkan prevalensi NTG pada pasien dengan OSAS adalah 5,9 % dan pasien dengan OSAS memiliki 3-4 kali risiko lebih tinggi untuk menjadi POAG atau NTG dan sebaliknya. Boland *et.al.* (2007) mengevaluasi secara detail faktor-faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan glaukoma, dan sleep apnea merupakan salah satunya. Insufisiensi vaskular dan peningkatan TIO dapat menyebabkan apoptosis sel ganglion retina (SGR) dan mengarah pada perkembangan glaukoma. Insufisiensi vaskular terjadi akibat penurunan aliran darah okuli, penurunan tekanan perfusi okuli, deregulasi vaskular, atau peningkatan tekanan trans-lamina kribrosa. Penderita OSAS cenderung mengalami peningkatan nilai TIO, yang Kemungkinan terkait dengan peningkatan indeks massa tubuh dan penipisan *retinal nerve fiber layer* (RNFL) yang disertai dengan defek lapang pandang<sup>7-11</sup>.

Pemeriksaan OSAS dapat dilakukan dengan pemeriksaan polisomnografi. Akan tetapi, pemeriksaan polisomnografi memerlukan waktu, biaya yang mahal, serta ketersediaan alat masih terbatas di beberapa pusat kesehatan. Oleh karena itu, diperlukan suatu metode lain sebagai skrining risiko OSAS. Terdapat beberapa macam uji skrining OSAS menggunakan media kuesioner yang sudah tervalidasi secara internasional, salah satunya yang digunakan adalah kuesioner STOP-Bang. STOP-Bang telah digunakan dalam berbagai penelitian internasional untuk mengidentifikasi risiko OSAS di berbagai negara<sup>12</sup>.

Hemoglobin A1c atau HbA1c merupakan bentuk hemoglobin yang berikatan dengan glukosa, yang terbentuk dari jalur glikasi non-enzimatik oleh paparan hemoglobin terhadap glukosa plasma. Penelitian Sugimoto *et.al.* (2014)



menunjukkan hubungan yang signifikan antara perubahan kadar HbA1c dengan perubahan ketebalan RNFL pada kuadran superior, temporal, dan inferior pada pasien DM setelah mendapatkan regulasi gula darah selama 4 bulan, dengan penurunan ketebalan RNFL yang signifikan didapatkan pada kuadran superior.

Terdapat hubungan yang signifikan meskipun dengan nilai korelasi yang lemah antara kadar HbA1c dan beberapa parameter *Heidelberg Retina Tomography* (HRT) yaitu area diskus, area cup, volume cup, dan *cup shape measure*<sup>13, 14</sup>.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c & risiko OSAS dengan NTG. Selain itu penelitian ini diharapkan dapat mengetahui hubungan antara kadar HbA1c & risiko OSAS dengan parameter glaukoma seperti RNFL (*Retinal Nerve Fiber Layer*), MD (*Mean Deviation*) dan CDR (*CD Ratio*). Pemeriksaan dan analisis kadar HbA1c & Risiko OSAS ini kelak diharapkan dapat menjadi sistem deteksi dini terjadinya NTG sehingga dapat dilakukan terapi yang tepat dan mencegah terjadinya kebutaan.

Penelitian ini merupakan bagian dari pohon penelitian "Pengembangan Biomarker Terjadinya Kelainan Mata, Ginjal, Paru dan Syaraf pada Pasien Sindroma Metabolik" yang dilakukan di tiga desa di Kabupaten Malang yaitu Desa Sidorahayu, Desa Cepokomulyo dan Desa Mendalanwangi. Kemudian dilakukan pemeriksaan lanjutan di Rumah Sakit Universitas Brawijaya Malang (RSUB) dengan metode *purposive sampling*.

## 1.2 Rumusan Masalah Penelitian

1. Bagaimana hubungan antara Risiko OSAS dengan NTG?
2. Bagaimana hubungan antara kadar HbA1c dengan NTG?
3. Bagaimana hubungan antara Risiko OSAS dengan Parameter Glaukoma?
4. Bagaimana hubungan antara kadar HbA1c dengan Parameter Glaukoma?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui hubungan antara Risiko OSAS dengan NTG
2. Mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dengan NTG
3. Mengetahui hubungan antara Risiko OSAS dengan Parameter Glaukoma
4. Mengetahui hubungan antara kadar HbA1c dengan Parameter Glaukoma

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan menjadi penelitian permulaan untuk melihat peluang kadar HbA1c & Kuesioner STOP-BANG sebagai biomarker untuk mendeteksi dini terjadinya NTG.





## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Glaukoma Tekanan Normal

#### 2.1.1 Definisi

Glaukoma adalah suatu penyakit neuropati pada syaraf optik yang ditandai dengan kerusakan struktur dan defisit yaitu sel ganglion dan aksonnya, ekskavasi papil optikus dan kerusakan pada pemeriksaan lapang pandang.

Glaukoma merupakan penyebab utama gangguan penglihatan yang ireversibel, di seluruh dunia lebih dari 70 juta orang menderita glaukoma, 10% di antaranya buta bilateral<sup>4</sup>.

*Normal Tension Glaucoma* adalah neuropati optik progresif yang mirip dengan POAG, tetapi tidak memiliki peningkatan TIO atau faktor lain yang dapat menyebabkan neuropati optik. Gejala klinis utama meliputi sudut normal pada Gonioskopi, ekskavasi saraf optik, dan penyempitan lapang pandang berkorelasi dengan ekskavasi yang menunjukkan kerusakan progresif saraf optik. *Normal Tension Glaucoma* juga disebut dengan *low-tension glaucoma*, *pseudoglaucoma*, *para glaucoma*, atau *posterior glaucoma*<sup>5, 15</sup>.

#### 2.1.2 Epidemiologi

Studi sebelumnya telah melaporkan berbagai prevalensi POAG mulai dari 0,5% hingga 8,8% menurut etnis, desain penelitian, dan definisi glaukoma. *Normal Tension Glaucoma* merupakan proporsi terbesar dari POAG, yang banyak terdapat pada populasi Asia. Dalam penelitian terbaru tentang prevalensi glaukoma berbasis populasi, proporsi rata-rata dari NTG lebih besar di Asia (76,3%) dibandingkan populasi kulit putih (33,7%). Proporsi NTG yang tertinggi dilaporkan oleh *Tajimi Study Group* (2011) di Jepang yaitu sebesar 92%, dan yang terendah adalah 30%, dari *Italian Egna-Neumarkt Study* (1998)<sup>16, 17</sup>.

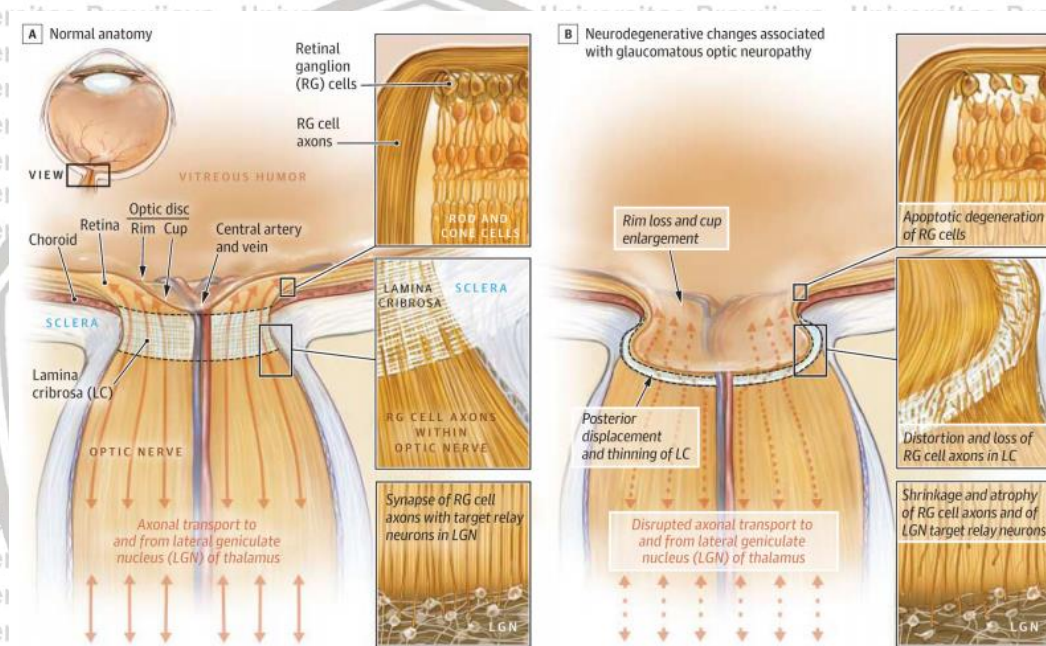
Prevalensi POAG dan proporsi NTG dalam studi berbasis populasi adalah sebagai berikut. Di Asia, perkiraan prevalensi dari POAG di Distrik Liwan, Guangzhou pada tahun 2008 adalah 2,1%, dan proporsi NTG 85%; penelitian lain mendapatkan angka 3,5% dan 77% berdasarkan *Namil Study* dari Korea Selatan, 2,5% dan 85% di *Singapore Malay Eye Study* (2006), dan 3,9% dan 92% dalam *Tajimi Study Group* (2011)<sup>16, 18, 19</sup>. Pada populasi kulit putih, prevalensi POAG dan proporsi NTG adalah 2,1% dan 32,0% dalam *Beaver Dam*



Eye Study, 1,1% dan 39,0% pada Rotterdam Study dan 2,9% dan 39,0% di Egna-Neumarkt Study (1998). Pada penduduk Afrika, prevalensi POAG adalah 2,7%, dengan proporsi NTG sebesar 57% di Zululand<sup>4, 17</sup>.

### 2.1.3 Etiopatogenesis

Normal Tension Glaucoma disebabkan oleh penurunan sirkulasi darah pada ONH yang dapat mengakibatkan kematian sel-sel yang membawa impuls dari retina ke otak. Kondisi ini dapat diidentifikasi dengan kerusakan ONH secara progresif dan menurunnya atau menghilangnya penglihatan pada bagian perifer meskipun TIO dalam batas normal atau bahkan di bawah normal<sup>5</sup>

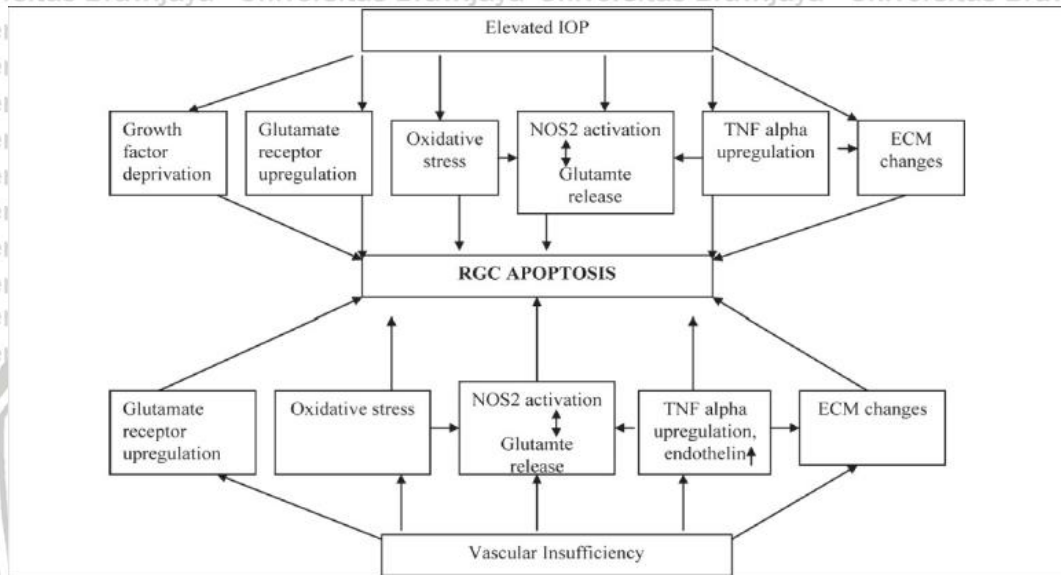


Gambar 1. Ilustrasi Skematis tentang Anatomi Normal Saraf optik dan Perubahan Neurodegeneratif yang Terkait dengan NOG. (A) Anatomi Saraf Optik normal dan (B) Anatomi Saraf Optik pada NOG<sup>20</sup>

Meskipun TIO memiliki peranan penting dalam perkembangan dan progresifitas dari NTG, NOG terus berkembang dalam banyak kasus meskipun TIO rendah. Secara khusus, NTG lebih dipengaruhi oleh faktor selain TIO yang tinggi. Dalam upaya untuk mengetahui faktor-faktor patogenesis dari NTG, beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa NTG dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu TIO *low-teen* (IOP  $\leq$  15 mmHg) dan kelompok TIO *high-teen* (15 mmHg < IOP  $\leq$  21 mmHg)<sup>21</sup>.



Menurut penelitian sebelumnya, mekanisme kerusakan lapang pandang dan defek pada RNFL mungkin berbeda antara pasien NTG dengan TIO *low-teen* dan kelompok TIO *high-teen*. *Normal Tension Glaucoma* dengan TIO *low-teen* dilaporkan lebih terkait dengan kelainan pembuluh darah, seperti perdarahan pada diskus papil dan hipertensi, sementara NTG dengan TIO *high-teen* dipengaruhi terutama oleh TIO. Hal ini membuktikan bahwa patofisiologi NTG mungkin berbeda berdasarkan pada TIO awal<sup>21</sup>.



**Gambar 2. Ilustrasi Skematis Tentang Kompleks Faktor yang Menyebabkan Apoptosis SGR pada Glaukoma.** Dibagi menjadi 2 penyebab yaitu peningkatan TIO dan insufisiensi vaskular<sup>22</sup>

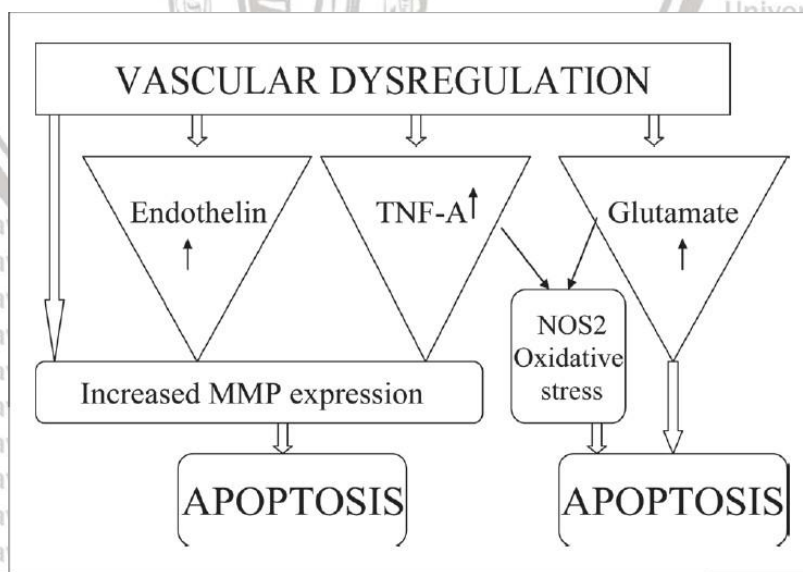
Di antara berbagai faktor non-TIO, faktor vaskular dicurigai sebagai penyebab penting NOG pada pasien dengan NTG<sup>21</sup>. Faktor-faktor vaskular ini termasuk migrain, *Peripheral vascular disease* (PVD), hipertensi, diabetes, dan stroke. Namun banyak penelitian menunjukkan hasil yang bertentangan mengenai hubungan antara NTG dan kelainan pembuluh darah dan mekanisme pasti peranan faktor vaskular pada progresifitas NOG pada NTG tetap tidak jelas.

Sejumlah bukti tidak langsung menunjukkan hubungan antara insufisiensi vaskular dan NTG. Hubungan positif telah diamati dengan pada migrain dan PVD yang melibatkan disregulasi pembuluh darah otak dan perifer masing-masing. Peningkatan sensitivitas terhadap vasokonstriksi yang dimediasi oleh endotelin-1 berimplikasi pada kelainan vaskular ini. Peran yang mungkin dari vasokonstriktor ini juga diduga dalam patogenesis glaukoma karena peningkatan kadar

endotelin-1 telah terdeteksi dalam humor aqueous dan plasma pasien glaukoma<sup>22</sup>.

Bukti lebih lanjut menunjukkan hubungan positif antara glaukoma dan insufisiensi vaskular ditunjukkan oleh hasil pemeriksaan MRI pada pasien glaukoma yang mengungkapkan iskemia pan-serebral dan peningkatan kejadian infark serebral. Penuaan juga dianggap sebagai faktor risiko penting untuk glaukoma. Penurunan progresif dari perfusi serebral dan okular terjadi seiring dengan bertambahnya usia. Berdasarkan pengamatan ini dapat dihipotesiskan bahwa kerusakan neuron pada glaukoma merupakan iskemik optik anterior kronis<sup>22</sup>. Pada pasien POAG dan NTG menunjukkan kerusakan saraf optik dan penurunan aliran darah retina terutama pada orang dengan tekanan darah rendah yang menyebabkan penurunan tekanan perfusi okular. Penurunan tekanan diastolik ketahu sebagai faktor risiko penting untuk NTG<sup>22</sup>.

Insufisiensi vaskular dapat secara langsung merusak dan menyebabkan apoptosis SGR. Peningkatan ekspresi MMP-9 dalam leukosit yang bersirkulasi telah diamati pada pasien dengan vasospastik NTG. Peningkatan regulasi MMP dapat menjadi respons langsung terhadap kerusakan iskemik atau dapat menjadi respons sekunder terhadap peningkatan kadar endotelin dan TNF-A. MMP yang diproduksi oleh leukosit yang bersirkulasi pada pasien mungkin terlibat dalam kerusakan *barrier* parsial dan kerusakan SGR<sup>22</sup>.



Gambar 3. Mekanisme yang terlibat dalam apoptosis SGR sekunder akibat disregulasi vaskular. Faktor yang mempengaruhi antara lain TNF-A, MMP dan NOS-2<sup>22</sup>



Kematian sel apoptosis pada SGR juga telah dikaitkan dengan toksisitas yang dimediasi glutamat dan pada paparan kondisi hipoksik, sel retina diketahui melepaskan glutamat. Asam amino glutamat adalah neurotransmitter penting dalam sistem saraf pusat dan retina. Konsentrasi glutamat yang lebih tinggi dari konsentrasi fisiologis adalah racun bagi neuron tergantung pada durasi dan tingkat peningkatan konsentrasi. Toksisitas setelah paparan akut glutamat tingkat tinggi didokumentasikan dengan baik. Peningkatan kecil dari glutamat namun berlangsung kronis juga bersifat toksik bagi sel-sel ganglion<sup>22</sup>.

Glutamat memiliki peran penting dalam perubahan neurodegeneratif dalam glaukoma. Namun, masih harus ditentukan apakah eksitotoksitas glutamat merupakan respons awal terhadap peningkatan tekanan dan iskemia atau merupakan respons sekunder akibat kerusakan sel ganglion, yang memiliki peran yang lebih penting<sup>22</sup>.

Nitrit oksida (NO) memiliki peran penting dan bermanfaat dalam tubuh ketika disekresikan dalam jumlah fisiologis, namun kelebihan produksi NO telah dikaitkan dengan berbagai kondisi non-neurologis dan neurologis termasuk glaukoma. Di mata normal, keberadaan *Nitric oxide synthase 1* (NOS-1) telah terdeteksi dalam astrosit yang tersebar di seluruh papil optik yang menunjukkan bahwa NOS-1 adalah enzim konstitutif dalam glia tertentu dan NO berfungsi sebagai mediator fisiologis antara astrosit atau antara astrosit dan akson. Pada pasien dengan glaukoma sejumlah besar sel menunjukkan positif NOS-1 pada permukaan vitreal, pada sel glial yang tersisa dan dalam sel dalam *lamina cribrosa* dalam jaringan glaukoma. Peningkatan ekspresi gen mRNA dan mungkin sintesis dari isoform NOS-1 dalam astrosit *lamina cribrosa* juga telah diteliti. NOS-3 merupakan enzim konstitutif yang terdapat dalam sel endotel vaskuler di daerah prelaminar dari papil optik dan berfungsi sebagai vasodilator.

Pada NOG yang disebabkan oleh vasodilatasi dan peningkatan aliran darah, induksi NOS-3 dapat memberikan efek neuroprotektif.

*Nitric oxide synthase 2* (NOS2) adalah bentuk enzim yang dapat diinduksi atau disebut *Inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS), yang menghasilkan jumlah NO yang berlebihan dalam kondisi yang beragam seperti paparan sitokin dan tekanan. Jumlah signifikan NOS-2 telah terdeteksi di astrosit dan mikroglia pada NOG. Didapatkan kadar NO yang tinggi dalam aqueous humor pasien glaukoma dan hubungan genetik antara iNOS dan POAG juga telah diteliti. Penelitian pada



hewan juga menunjukkan hubungan peningkatan kadar NO okular dengan kematian SGR. Penelitian menunjukkan peningkatan kadar NO secara signifikan di retina tikus setelah terjadi peningkatan TIO dan secara signifikan mengurangi jumlah SGR sehingga terdapat hubungan antara kelebihan produksi NO dan kematian SGR<sup>22</sup>.

#### 2.1.4 Manifestasi Klinis

Pasien dengan NTG memiliki manifestasi klinis yang mirip dengan POAG hanya berbeda pada TIO saja. Manifestasi klinis NTG menunjukkan penggaungan pada papil saraf optik dan defek lapang pandangan tanpa disertai peningkatan TIO. Kriteria NTG yaitu tekanan intra okuli rata-rata tidak pernah melebihi 21 mmHg, pemeriksaan gonioskopi menunjukkan sudut bilik mata depan terbuka, terdapat kerusakan saraf optik dengan papil glaukomatosa yang disertai defek lapang pandangan dan tidak didapatkan kelainan okular atau sistemik lain yang dapat menyebabkan glaukoma<sup>23</sup>.

#### 2.1.5 Diagnosis

Menegakkan diagnosis NTG terutama pada tahap awal sangat sulit, untuk itu klinisi harus cermat dan harus menemukan tanda-tanda untuk mengetahui terjadinya kerusakan saraf optik. Meskipun pemeriksaan papil optikus dapat mengungkapkan tanda-tanda hilangnya neuron, variabilitas luas penampilannya pada populasi yang sehat membuat identifikasi kerusakan awal pada glaukoma sulit dilakukan. Munculnya kerusakan lapang pandang yang khas dapat mengkonfirmasi diagnosis, tetapi sebanyak 30% hingga 50% dari SGR mungkin telah hilang sebelum kerusakan dapat dideteksi oleh tes lapang pandang. Evaluasi dan dokumentasi kerusakan pada saraf optik merupakan komponen diagnosis yang sangat penting. Evaluasi dilakukan dengan mengamati papil optikus menggunakan oftalmoskop atau dengan foto fundus<sup>1</sup>.

Dokter harus hati-hati memeriksa riwayat medis pasien untuk kondisi yang menyebabkan penampakan saraf optik dan kerusakan lapang pandang yang dsama dengan yang terlihat di NTG. Faktor penyebab yang mungkin adalah perdarahan sistemik yang terkait dengan tekanan darah rendah, infark miokard, atau syok. Kerusakan lapang pandang pada glaukoma disebabkan oleh penurunan tekanan darah setelah krisis hipotensi. Kerusakan lapang pandang ini tidak berkembang apabila kondisi yang mendasarinya stabil. Penting juga untuk menanyakan tentang penggunaan kortikosteroid sebelumnya terkait dengan

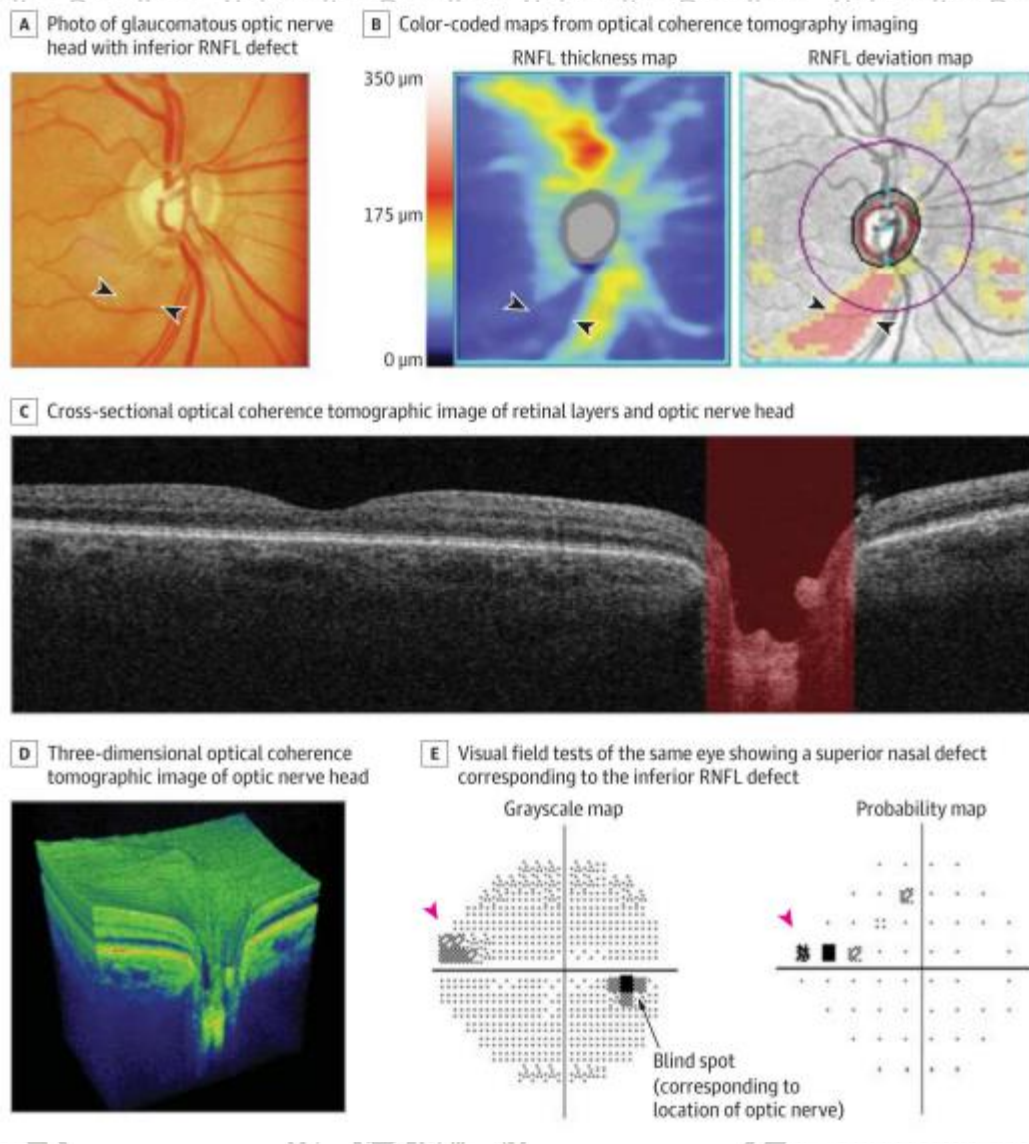


glaukoma sebelumnya yang telah stabil. Lebih jauh, memperoleh riwayat medis yang terperinci penting untuk menilai kondisi yang terkait dengan NTG, seperti sakit kepala migrain, penyakit autoimun, OSAS, dan tekanan darah rendah kronis atau nokturnal<sup>24</sup>.

Sebelum mengkonfirmasi diagnosis NTG, dokter harus mengukur TIO pasien dengan tonometri applanasi beberapa kali dalam sehari, serta pada hari yang berbeda. Pengujian ulang dapat mendeteksi peningkatan TIO di banyak mata ini. Gonioskopi harus dilakukan untuk menyingkirkan etiologi lain, seperti sudut tertutup, trauma (*Angle Recession Glaucoma*), inflamasi, atau pigmen pada trabekular meshwork<sup>24</sup>.

Beberapa teknik pencitraan yang baru dikembangkan memberikan lebih banyak informasi objektif dan kuantitatif tentang jumlah *Retinal Ganglion Cell / Sel Ganglion Retina (SGR)*. Teknik-teknik ini, termasuk *Confocal Scanning Laser Ophthalmoscope*, pemindaian laser polarimetri, dan *Optical Coherence Tomography (OCT)*, meningkatkan identifikasi dini penyakit dan juga meningkatkan identifikasi dari hilangnya serat saraf retina atau *Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL)* secara progresif dari waktu ke waktu<sup>1</sup>





**Gambar 4. Gambaran papil dan RNFL. (A) Foto Fundus (B,C,D) OCT (E) Perimetri<sup>20</sup>**

Pada gambar 4 diatas, menunjukkan beberapa pemeriksaan penunjang yang rutin dilakukan untuk pasien glaukoma. Pada bagian A, panah menunjuk ke defek pada *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL). Pada bagian B, area RNFL yang lebih tebal muncul dalam warna kuning dan merah. Panah menunjuk ke defek pada RNFL. Grafik deviasi membandingkan nilai ketebalan RNFL dengan database normal dan menunjukkan defek. Panah pada Bagian E menunjukkan defek lapang pandang<sup>20</sup>.



## 2.1.6 Tatalaksana

Tatalaksana dari NTG dapat mencakup berbagai medikamentosa. Terapi yang paling penting dari NTG adalah menurunkan TIO. Hasil penelitian dari *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study Group* (CNTGS) menunjukkan jika TIO diturunkan sebesar 30% maka progresifitas NTG dapat diperlambat<sup>1</sup>. Penelitian dari *The Early Manifest Glaucoma Trial* menunjukkan bahwa progresifitas glaukoma dapat diturunkan sebesar 10% dengan menurunkan TIO sebesar 1 mmHg<sup>25</sup>.

Terapi yang dapat digunakan untuk NTG antara lain adalah tetes mata betaxolol yang memiliki efek menguntungkan pada aliran darah saraf optik sebagai tambahan untuk menurunkan TIO. Terapi oral lain yang dapat digunakan pada NTG antara lain adalah derivat prostaglandin yang memiliki efek yang besar untuk menurunkan TIO. Penelitian dari Kim et al (2014) Menunjukkan bahwa *Dorzolamide-timolol fixed combination* (DTFC) aman dan efektif untuk menurunkan TIO pada pasien dengan NTG<sup>26</sup>. Golongan Brimonidine dapat meningkatkan autoregulasi vaskular retina pada pasien NTG secara signifikan, meskipun perubahan yang cepat pada fungsi visual masih belum dapat dibuktikan<sup>27</sup>.

Disamping terapi oral, penatalaksanaan NTG juga diperlukan terapi surgical. Berdasarkan CNTGS, 57% pasien NTG mencapai penurunan 30% TIO dengan pengobatan topikal, laser trabekuloplasty, dan kombinasi dari keduanya. Sisanya sebanyak 43% pasien dilakukan trabekulektomy untuk mencegah kerusakan yang progresif<sup>28</sup>. *Selective laser trabeculoplasty* (SLT) untuk NTG dapat menurunkan TIO awal pemeriksaan sampai dengan 20% dan 30% pada 6 bulan. Tindakan operatif diperhitungkan jika terdapat progresifitas pada terapi medikamentosa<sup>29</sup>.

Selain terapi utama yaitu menurunkan TIO, sebagai tambahan pada terapi NTG yaitu pengobatan terhadap penyakit kardiovaskular seperti adanya hipotensi, PJK, *transient ischemic attacks* (TIA), dan aritmia jantung, untuk meningkatkan perfusi saraf optik. Jika terdapat penurunan signifikan tekanan darah, dapat dipertimbangkan dengan mengurangi pengobatan antihipertensi terutama saat sebelum tidur (*bedtime*)<sup>30</sup>. Terapi lain dari NTG bertujuan pada neuroproteksi untuk meningkatkan SGR atau fungsi papil saraf optik. Nilvadipine, golongan *calcium channel blocker*, meningkatkan aliran darah ke papil saraf optik



dan fovea. Terdapat penurunan signifikan kerusakan pada papil optikus dan lapang pandang pasien NTG yang menggunakan golongan obat ini. NOG adalah proses yang kronik, progresif. Sampai saat ini, menurunkan TIO adalah terapi intervensi utama. Apabila NOG berlanjut dengan TIO yang terkontrol, terapi dengan neuroprotektif dapat diberikan<sup>31</sup>. Brimonidine secara signifikan dapat meningkatkan autoregulasi vaskular retina pada pasien NTG, meskipun perubahan yang cepat pada fungsi visual masih belum dapat dibuktikan<sup>27</sup>.

Penelitian dari CNTGS menunjukkan bahwa TIO pasien menurun sebesar 30% dengan pengobatan topikal, laser trabekuloplasty, atau kombinasi keduanya pada 57% pasien NTG<sup>20</sup>. Sisanya sebanyak 43% pasien dilakukan trabekulektomi untuk mencegah kerusakan yang progresif. Tindakan *Selective laser trabeculoplasty* (SLT) efektif menurunkan TIO pada pasien NTG sebesar 20-30% pada 6 bulan setelah tindakan. Tindakan operatif dapat dilakukan jika masih ada progresifitas NTG dengan terapi medikamentosa. *Deep sclerectomy* dan penggunaan MMC intraoperatif menghasilkan penurunan TIO pasca operasi tanpa adanya peningkatan angka kejadian komplikasi setelah 12 bulan<sup>4</sup>.

Terapi penunjang pada NTG antara lain pengobatan terhadap penyakit kardiovaskular seperti adanya anemia, hipotensi, PJK, *transient ischemic attacks* (TIA), dan aritmia jantung, untuk meningkatkan perfusi nervus optikus. Terapi lain bertujuan pada neuroproteksi untuk meningkatkan SGR atau fungsi papil nervus optikus. Medikamentosa yang digunakan adalah Nilvadipine, golongan *calcium channel blocker*, yang dapat meningkatkan aliran darah ke papil nervus optikus dan fovea. Hasil penelitian menunjukkan penurunan progresifitas NTG pada pengguna golongan obat ini<sup>29</sup>.

## 2.2. **Obstructive Sleep Apneu Syndrome (OSAS)**

### 2.2.1. Definisi

*Obstructive Sleep Apneu Syndrome* (OSAS) ditandai dengan episode obstruksi parsial atau total saluran napas bagian atas selama tidur, gangguan (apnea) atau pengurangan (hipopnea) aliran udara, diikuti oleh bangun/sadarnya pasien yang dapat memulihkan permeabilitas saluran napas bagian atas.<sup>32</sup>

Penyebab apnea adalah sumbatan jalan napas, kelainan sistem saraf pusat atau kombinasi dari keduanya. Apnea sentral adalah terhentinya pernafasan dan tidak didapatkan usaha bernafas akibat tidak terdapat



rangsangan nafas dari sistem syaraf pusat. Apnea obstruktif adalah terhentinya aliran udara baik melalui mulut atau hidung meskipun dengan usaha bernafas karena terdapat hambatan pada saluran pernapasan<sup>32</sup>.

Hipoventilasi obstruktif disebabkan oleh obstruksi parsial aliran udara yang menyebabkan hipoksia dan hipoventilasi. hipoventilasi obstruktif digunakan untuk menunjukkan adanya hipopnea, yang artinya terdapat penutupan aliran udara. Kebiasaan mendengkur yang tidak berhubungan dengan apnea obstruktif, hipoksia atau hipoventilasi disebut dengkur primer<sup>33</sup>.

Siklus apnea / hipopnea ini berulang beberapa kali setiap jam, menghasilkan tidur yang terfragmentasi. Di dalam saluran napas bagian atas, faring, dan khususnya orofaring dan hipofaring, adalah organ di mana sebagian besar proses obstruktif yang mengarah ke OSAS ditemukan. Penyakit ini berdampak negatif pada kesehatan jutaan orang di seluruh dunia dan merupakan faktor risiko independen untuk banyak penyakit, seperti hipertensi, gagal jantung, serangan jantung, penyakit kardiovaskular, dan aritmia. Penyakit ini merupakan penyakit kronis umum yang sangat mempengaruhi kehidupan pasien<sup>34</sup>.

### 2.2.2 Epidemiologi

*Obstructive Sleep Apneu Syndrome* adalah penyakit kedua dalam urutan frekuensi di antara berbagai gangguan pernapasan, hanya dilampaui oleh asma. Sindrom ini dapat mempengaruhi setiap kelompok usia, dan diperkirakan mempengaruhi 2-4% dari populasi orang dewasa, meskipun lebih umum pada laki-laki paruh baya. Satu dari setiap 5 orang dewasa menderita OSAS sedang, dan satu dari setiap 15 menderita OSAS sedang hingga berat<sup>35</sup>.

Penelitian Tiksnadi et al (2019) di Jatinangor Jawa Barat menunjukkan prevalensi OSAS sebesar 2,5% dan dipengaruhi oleh hipertensi sebagai prediktor independen. Penelitian ini dilakukan secara *cross sectional* dari September hingga Oktober 2018 dari dua desa di Indonesia yang dipilih dengan *purposive sampling*. Lima belas lingkungan dipilih dengan metode *cluster random sampling*, dengan total 1.308 responden termasuk dalam penelitian ini. Kriteria inklusi adalah usia > 17 tahun dan telah tinggal menetap di desa selama lebih dari satu tahun. OSAS ditentukan oleh *4-variable screening tool questionnaire* (4-V)<sup>36</sup>.

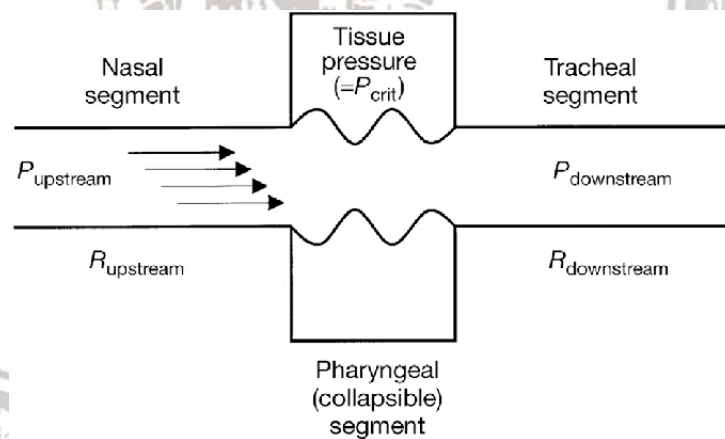


### 2.2.3. Patogenesis

Penyumbatan pada jalan napas dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain respon jalan napas sentral terhadap hiperkapnia, hipoksia dan obstruksi jalan napas. Selain itu, juga dipengaruhi oleh efek stimulasi sentral dalam meningkatkan tonus neuromuskular saluran napas atas dan efek keadaan tidur dan bangun<sup>37</sup>.

Ada 2 patofisiologi obstruksi jalan napas yaitu teori *balance of forces* yaitu besarnya faring tergantung keseimbangan antara tekanan negatif intrafaring yang terjadi saat inspirasi dan dilatasi otot-otot jalan napas. Tekanan transmural di jalan napas atas yang kolaps disebut tekanan penutupan (*closing pressure*).

Pada keadaan tidak tidur, aktivasi otot-otot saluran napas bagian atas akan mempertahankan tekanan transmural di atas tekanan penutupan sehingga jalan napas tetap terbuka. Selama tidur, tonus neuromuskular berkurang, karena penyempitan lumen faring yang menyebabkan keterbatasan atau obstruksi aliran udara. Teori lain adalah *starling resistor* dimana saluran udara bagian atas bertindak sebagai *starling resistor* yang membuat faring kolaps sehingga mempengaruhi aliran udara melalui saluran udara bagian atas.<sup>38</sup>.



**Gambar 5. Representasi dari saluran nafas bagian atas.** Bagian *collapsable* di antara bagian yang rigid (*starling resistor*)

*Obstructive Sleep Apneu Syndrome* terjadi ketika faktor-faktor yang menyebabkan meningkatnya resistensi saluran napas bergabung dengan disfungsi dari kontrol sistem saraf pusat terhadap fungsi otot-otot saluran pernapasan bagian atas. Kebutuhan untuk menjelaskan kombinasi dari faktor-faktor ini dapat menjelaskan mengapa beberapa pasien dengan kelainan



struktural menderita OSAS sementara yang lain dengan tingkat penyempitan saluran pernapasan yang sama menunjukkan pernapasan normal selama tidur<sup>38</sup>.

#### 2.2.4. Perubahan Struktural & Fungsi Retina dan Papil Nervus Optikus pada OSAS

*Obstructive Sleep Apneu Syndrome* dikaitkan dengan neuropati optik dan glaukoma. Selain itu, pasien dengan POAG atau NTG merupakan populasi berisiko tinggi untuk sindrom *sleep apnea*. NOG ditandai dengan peningkatan ukuran papil nervus optikus dan penipisan RNFL. Tanda-tanda glaukoma pertama kali terjadi dengan penipisan RNFL diikuti dengan penggaungan papil nervus optikus. Penipisan RNFL dan penggaungan papil nervus optikus diikuti oleh defek lapang pandang. Penderita glaukoma bisa kehilangan 40% retinal akson sel ganglion sebelum defek lapang pandang dirasakan oleh pasien. Deteksi dini penipisan RNFL memberikan kesempatan untuk mendeteksi glaukoma pada fase awal<sup>39, 40</sup>.

Perubahan fungsi juga terjadi pada retina dan papil nervus optikus pada pasien dengan OSAS. Fungsi yang berubah terdapat pada lapang pandang dan TIO. Pada kelainan lapang pandang yang disebabkan hipoksia, stres oksidatif, disregulasi vaskular, dan penurunan perfusi ONH merupakan faktor risiko kematian SGR pada OSAS. Kematian neuronal ini berakibat pada penipisan RNFL dan penurunan sensitifitas respon pada area lapang pandangan. Ferrandez *et al.* (2014) meneliti sensitifitas retina pada pasien OSAS menggunakan *standard automated perimeter* (SAP), dimana sebagian besar menunjukkan penurunan sensitifitas jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. *Apnea Hypopnea Index* secara signifikan berhubungan dengan *mean defect* (MD), *pattern standard deviation* (PSD), dan VFI. Tsang *et al.* (2006) melaporkan baik MD maupun PSD menunjukkan perbedaan signifikan antara OSAS dengan kelompok kontrol dan pasien OSAS derajat sedang-berat berhubungan dengan banyaknya insiden defek lapang pandangan. Sergi *et al.* (2007) melaporkan bahwa AHI berhubungan signifikan dengan MD baik mata kanan maupun kiri. Penelitian Nergiz *et al.* (2014) menyebutkan penurunan signifikan pada ketebalan RNFL hanya pada pasien dengan OSAS berat dibandingkan dengan kelompok lain dan penurunan ketebalan sel ganglion makula dalam kelompok OSAS yang berat dibandingkan dengan kelompok kontrol. Parameter VFI secara signifikan memburuk di semua sub kelompok OSAS dibandingkan dengan grup



kontrol. Ditemukan data yang berbeda seperti parameter saraf optik normal atau meningkat sebagai akibat dari papiledema yang ringan, yang dapat menutupi kemungkinan kehilangan aksional peripapillar<sup>41, 42</sup>.

#### 2.2.5. Faktor risiko

Faktor risiko utama pada OSAS adalah jenis kelamin, obesitas, dan usia.

Patofisiologi OSAS pada obesitas adalah menyempitnya saluran pernapasan bagian atas akibat penimbunan jaringan lemak pada otot dan jaringan lunak di sekitar saluran napas, serta kompresi eksternal pada leher dan rahang.

Penentuan obesitas dapat dilakukan dengan menghitung *Body Mass Index* (BMI) dan mengukur lingkar leher. Pada saat diagnosis OSAS lingkar leher lebih berperan dibandingkan dengan BMI. Diketahui bahwa lingkar leher yang besar atau obesitas di tubuh bagian atas dikaitkan dengan peningkatan penyakit kardiovaskular, serta diduga terkait dengan mendengkur dan OSAS. Diduga tumpukan lemak di area leher bisa membuat saluran napas bagian atas menyempit. Faktor lainnya adalah pasien obesitas dengan leher besar memiliki rongga velofaringeal yang lebih rentan kolaps sehingga dapat mempermudah terjadinya obstruksi jalan napas saat tidur. OSAS dikaitkan dengan manifestasi klinis kardio-metabolik termasuk hipertensi dan diabetes tipe 2<sup>43, 44</sup>.

#### 2.2.6. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis pada pasien OSAS terutama ditandai oleh terbangun di tengah tidur dikarenakan menahan napas, gasping, atau tersedak. Tanda yang lain yaitu interupsi pernapasan, mendengkur atau keduanya yang diketahui oleh keluarga yang tidur bersama. Saat bangun penderita merasa mengantuk, tidur tidak puas, kelelahan, atau insomnia. Manifestasi lain dapat menyebabkan hipertensi, gangguan mood, disfungsi kognitif, penyakit jantung koroner, stroke, gagal jantung kongestif, fibrilasi atrium, atau DM tipe 2<sup>45, 46</sup>.

#### 2.2.7. Diagnosis

##### 2.2.7.1. Polisomnografi

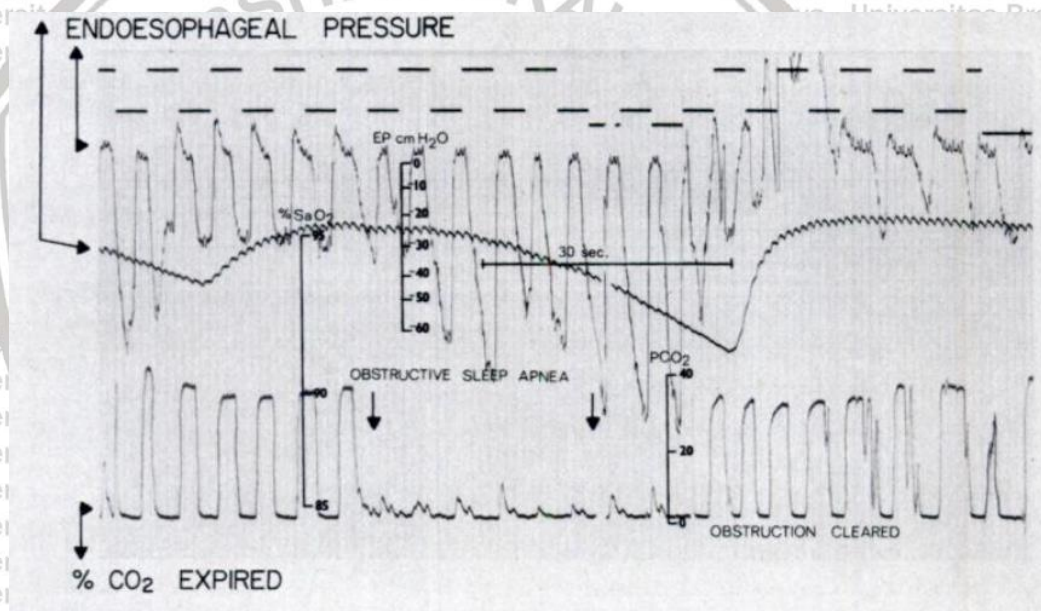
Cara definitif dan *gold standard* untuk diagnosis OSAS yaitu dengan melakukan pemeriksaan polisomnografi (PSG) pada waktu pasien tidur. PSG dapat menghilangkan penyebab lain dari gangguan jalan napas pada waktu tidur.

Pemeriksaan PSG menghasilkan pengukuran yang objektif terkait tingkat keparahan penyakit. PSG merupakan perekaman elektromagnetik dari parameter fisiologis secara simultan yang terjadi saat pasien tidur dan tidak tidur.



Perekaman mencakup interaksi multipel dari sistem organ (sistem syaraf, pernafasan, dan kadang termasuk genitourinaria) selama pasien tidur dan bangun. Polisomnografi mengevaluasi abnormalitas dari tidur dan transisi tidur-bangun, *excessive day sleeping*, *excessive nocturnal awakenings*, kebiasaan tidak normal saat tidur, dan mengevaluasi tatalaksana untuk berbagai kelainan tidur<sup>47, 48</sup>.

Standar internasional yang memerlukan PSG mencakup 4 neurofisiologis, yaitu Satu *channel* elektroensefalografi (EEG) untuk monitor tahap tidur, Dua *channel* elektrookulogram (EOG) untuk monitor gerakan mata secara horizontal dan vertikal dan Satu *channel* elektromyografi (EMG) untuk merekam adanya atonia dari *rapid eye movement* (REM)<sup>49, 50</sup>.



**Gambar 6. Contoh Rekaman PSG.** Terdapat fase dimana pasien tidak dapat bernapas karena ada obstruksi dan kembali bernapas saat obstruksi terbuka.

### 2.2.7.2. Uji Skrining

Polisomnografi (PSG) merupakan *gold standart* untuk diagnosis OSAS memiliki keterbatasan karena dianggap mahal dan memadamai memakan waktu.

Beberapa ahli merumuskan kuesioner untuk mendeteksi OSAS. Kuesioner adalah alat skrining yang sederhana dan praktis dalam mendeteksi keberadaan OSAS. Daftar pertanyaan yang valid diharapkan dapat mengurangi pemeriksaan



PSG yang tidak perlu pada individu yang berisiko rendah OSAS. Ada 3 macam kuesioner OSAS yang sering dipakai yaitu *Modified Berlin Questionnaire* (MBQ), *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) dan *STOP-BANG Questionnaire* (STOP-Bang)<sup>51</sup>.

*STOP-BANG Questionnaire* (STOP-Bang) merupakan alat yang sangat berguna untuk mengidentifikasi OSAS selama penelitian epidemiologi di berbagai negara. Berdasarkan penelitian dari Chiu et al menunjukkan bahwa STOP-Bang merupakan penelitian yang paling akurat untuk mendeteksi OSAS. *Snoring* (mendengkur), *Tiredness* (kelelahan), *Observed apnea*, tingginya tekanan darah, BMI, lingkaran leher, dan berjenis kelamin pria atau disingkat dengan STOP-Bang merupakan kuesioner yang spesifik dibuat sebagai alat yang dapat dipercaya, singkat dan jelas, serta mudah digunakan sebagai skrining. Kuesioner ini mengandung 8 pilihan (*yes/no*) yang berhubungan dengan kondisi klinis *sleep apnea*. Skor total bernilai antara angka 0 sampai 8. Pasien diklasifikasikan dalam risiko OSAS berdasarkan angka tersebut<sup>52, 53</sup>.

Yes	No	<b>Snoring?</b>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Do you snore loudly (loud enough to be heard through closed doors or your bed partner elbows you for snoring at night)?
Yes	No	<b>Tired?</b>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Do you often feel tired, fatigued, or sleepy during the daytime (such as falling asleep during driving)?
Yes	No	<b>Observed?</b>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Has anyone observed you stop breathing or choking/gasping during your sleep?
Yes	No	<b>Pressure?</b>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Do you have or are being treated for high blood pressure?
Yes	No	<b>Body mass index more than 35 kg/m<sup>2</sup>?</b>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Yes	No	<b>Age older than 50 years?</b>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Yes	No	<b>Neck size large? (measured around Adam's apple)</b>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	For male, is your shirt collar 17 inches or larger?
Yes	No	For female, is your shirt collar 16 inches or larger?
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
		<b>Sex = male?</b>

**Notes:** Scoring criteria (for general population): low risk of OSA, yes to 0–2 questions; intermediate risk of OSA, yes to 3–4 questions; high risk of OSA: yes to 5–8 questions, yes to 2 of 4 STOP questions + individual's sex is male, yes to 2 of 4 STOP questions + BMI >35 kg/m<sup>2</sup>, yes to 2 of 4 STOP questions + neck circumference (male) 17"/(female) 16". Property of University Health Network.  
**Abbreviations:** OSA, obstructive sleep apnea; BMI, body mass index.

**Gambar 7. Kuesioner STOP-Bang.** Kuesioner ini berisi 8 poin dengan pilihan jawaban *yes/no*.



Sensitifitas kuesioner ini mulai dari skor  $\geq 3$  untuk mendeteksi OSAS sedang-berat (index AHI  $\geq 15$ ) dan OSAS berat (AHI  $>30$ ) adalah 93% dan 100% dengan nilai prediksi negatif 90% dan 100%. Sebagaimana jika skor STOP-Bang meningkat dari angka 0 ke 2 sampai 7 ke 8, maka kemungkinan risiko OSAS dari sedang ke berat meningkat sebanyak 18% ke 60%, dan kemungkinan risiko berat OSAS naik dari 4% ke 38%<sup>54</sup>. Pasien dengan skor 0 - 2 diklasifikasikan risiko rendah pada OSAS sedang-berat, skor 5 - 8 pada risiko berat untuk OSAS sedang-berat. Pada pasien dengan skor pertengahan (3-4), masih memerlukan kriteria lanjutan dalam pengklasifikasian risiko OSAS. Jika skor STOP-Bang adalah  $\geq 2$  dengan BMI  $> 35\text{kg/m}^2$  / laki-laki / lingkaran leher  $> 43$  cm maka dapat diklasifikasikan risiko tinggi untuk OSAS sedang-berat<sup>55</sup>. Pada penelitian meta-analisis mengkonfirmasi pencapaian tinggi dari kuesioner STOP-Bang pada klinik dan populasi untuk skrining OSAS. Semakin tinggi skor STOP-Bang maka semakin besar angka probabilitas dari OSAS derajat sedang-berat. Kuesioner ini juga memiliki nilai prediktif yang baik, hasilnya sama seperti jika pasien dilakukan pemeriksaan PSG pada risiko tinggi OSAS sedang-berat. Sehingga peneliti menyarankan penggunaan kuesioner STOP-Bang untuk mengidentifikasi OSAS pada populasi umum<sup>56</sup>.

## 2.2.8. Penatalaksanaan

### 2.2.8.1. *Continuous positive airway pressure* (CPAP)

CPAP merupakan suatu alat bantu pneumatik yang dapat mempertahankan patensi dengan meningkatkan tekanan saluran napas atas. Alat ini bekerja dengan memberikan tekanan positif melalui masker nasal atau oronasal selama jam tidur. Tekanan positif yang diberikan disesuaikan dengan derajat OSAS, dan tekanan positif yang dibutuhkan semakin tinggi pada pasien dengan apnea yang muncul selama *Rapid Eye Movement* (REM), dalam posisi supine, atau pada pasien dengan obesitas berat<sup>57</sup>.

Efikasi dari CPAP biasanya baru mulai dirasakan setelah 2-7 hari. CPAP diindikasikan pada pasien dengan Indeks Apnea-Hipopnea (AHI)  $>15$  dan AHI  $<15$  yang disertai dengan gejala diurnal hypersomnolence, gangguan kognisi, gangguan mood, atau disertai dengan hipertensi dan penyakit arteri koroner.

Terapi CPAP memiliki dampak yang positif pada saluran napas, dan kadar nitrotyrosine berkorelasi baik dengan tingkat keparahan OSAS. Perawatan ini



menurunkan tingkat inflamasi dan stres oksidatif di saluran nafas pada pasien OSAS. Selain itu, perawatan ini membantu menurunkan tingkat stres oksidatif sistemik dalam serum<sup>58</sup>.

Terapi CPAP dapat berhasil jika disertai dengan kepatuhan minum obat dan ini memerlukan persiapan yang baik, edukasi serta pengawasan secara berkala. Efek samping CPAP termasuk ringan dan ada hubungannya dengan kebocoran udara di sekitar masker. Kondisi ini dapat menyebabkan, konjungtivitis, mata kering dan kemerahan pada kulit<sup>34, 59</sup>.

#### 2.2.8.2. Penurunan berat badan

Obesitas dikaitkan dengan peningkatan substansial dalam risiko OSAS terutama karena akumulasi jaringan lemak di bagian superior dada dan leher, yang berpotensi berkontribusi pada penyempitan jalan napas. Berdasarkan penelitian, sekitar 70% pasien obesitas dilaporkan menderita OSAS.

Pengurangan berat badan harus dilakukan pada pasien obesitas, pengurangan berat badan mengarah pada perbaikan yang signifikan pada OSAS. Cara yang ideal adalah mengurangi berat badan secara konsisten dan perlahan. Selain perbaikan pola makan pada obesitas, hal yang perlu diperhatikan adalah penyakit lain yang mungkin menyertai seperti DM atau hipertensi. Diperlukan pemasangan CPAP disaat proses pengurangan berat badan. CPAP digunakan hingga pengurangan berat badan yang memadai tercapai. Penambahan berat badan akan meningkatkan OSAS dan pengurangan berat badan dapat mengurangi gejala OSAS. Perawatan obesitas termasuk terapi diet, modifikasi perilaku, obat-obatan dan olahraga. Apabila cara-cara non invasif tidak berhasil, dapat dilakukan sleeve gastrectomy dan telah menunjukkan hasil yang baik untuk mengatasi obesitas<sup>43, 44, 60-62</sup>.

#### 2.2.8.3. Medikamentosa

*Obstructive Sleep Apnea Syndrome* memiliki sedikit pilihan terapi medikamentosa. Sampai saat ini belum ada farmakoterapi yang disetujui untuk penyakit ini, tetapi beberapa upaya telah dilakukan sejak dahulu hingga sekarang untuk menemukannya. Identifikasi terbaru dari beberapa endotipe yang mendasari gangguan ini telah mengarahkan penelitian farmakologis ke arah terapi khusus yang menargetkan sifat patofisiologis tertentu yang berkontribusi secara berbeda untuk menyebabkan OSAS pada setiap pasien<sup>63, 64</sup>.



Farmakoterapi OSAS dibagi berdasarkan empat endotipe utama: anatomi, aktivitas otot saluran napas bagian atas, ambang batas arousal, dan ketidakstabilan ventilasi (*loop gain*). Obat untuk menurunkan berat badan yang menjanjikan dalam pengobatan OSAS<sup>63, 65</sup>.

Obat untuk menurunkan berat badan dalam penelitian *double-blind*, terkontrol dengan plasebo oleh Winslow *et al.* menguji kombinasi phentermine 15 mg plus extended-release topiramate 92 mg untuk mengobati OSAS. Pasien juga mendapat konseling perubahan gaya hidup. Empat puluh lima pasien (22 pada kelompok pengobatan dan 23 pada plasebo) mengambil bagian dalam uji coba selama 28 minggu. Pada kelompok dengan obat, pasien kehilangan berat badan 5,9% lebih banyak) dan AHI mereka 36% lebih rendah dibandingkan dengan plasebo menunjukkan bahwa kombinasi ini bisa sangat membantu dalam merawat pasien OSAS yang obesitas<sup>66</sup>.

#### 2.2.8.4. Pembedahan

Tindakan bedah dapat dipertimbangkan setelah pasien gagal dalam terapi CPAP, meskipun telah dilakukan konseling dan koreksi masalah CPAP yang umum. Pengecualian adalah ketika pasien memiliki kelainan fisik yang dapat diidentifikasi, seperti amandel yang membesar atau septum yang sangat menyimpang. Kunci terapi bedah yang efektif melibatkan penentuan lokasi obstruksi atau penyempitan jalan napas, menafsirkan data PSG pasien, dan memahami prosedur bedah mana yang sesuai untuk setiap pasien<sup>67</sup>.

Tindakan bedah yang dilakukan untuk pasien OSAS antara lain adalah pembedahan rongga hidung meliputi koreksi septum yang menyimpang, reduksi turbinat inferior, rekonstruksi alar valve. Operasi orofaring seperti Uvulopalatopharyngoplasty (UPPP) , operasi pada lidah terdiri dari operasi reduksi lidah, operasi suspensi otot genioglossus & posterior midline glossectomy. Operasi lain yang dapat dilakukan adalah craniofacial surgery, Maxillomandibular Advancement (MMA), trakeostomi dan penurunan berat badan dengan bedah bariatrik<sup>33, 53, 67</sup>.

### 2.3 Hemoglobin A1c (HbA1c)

#### 2.3.1 Diabetes Mellitus & Risiko NTG

Banyak penelitian yang telah dilakukan mengenai hubungan antara NTG dan DM. Gangguan autoregulasi dan meningkatnya kerentanan SGR untuk



apoptosis dianggap sebagai mekanisme utama dalam perkembangan glaukoma pada pasien DM dan hasil dari beberapa penelitian berbasis populasi mendukung teori tersebut<sup>17,68</sup>.

Mekanisme dasar yang mendasari hubungan langsung antara DM dan NTG masih diselidiki dan belum ditemukan mekanisme yang tepat. Peningkatan TIO pada diabetes mungkin merupakan hasil dari hiperglikemia, yang dapat menyebabkan gradien osmotik menarik humor aqueous yang berlebihan ke dalam Camera Okuli Anterior (COA). Hiperglikemia juga dapat meningkatkan TIO dengan mengganggu fungsi trabecular meshwork<sup>69</sup>. Selain itu, diabetes dapat meningkatkan kekakuan kornea dan ketebalan kornea sentral, yang dapat mengaburkan pengukuran TIO. Namun, hubungan antara diabetes dan peningkatan TIO lemah, menunjukkan bahwa hubungan antara diabetes dan glaukoma mungkin tidak tergantung pada peningkatan TIO<sup>13</sup>.

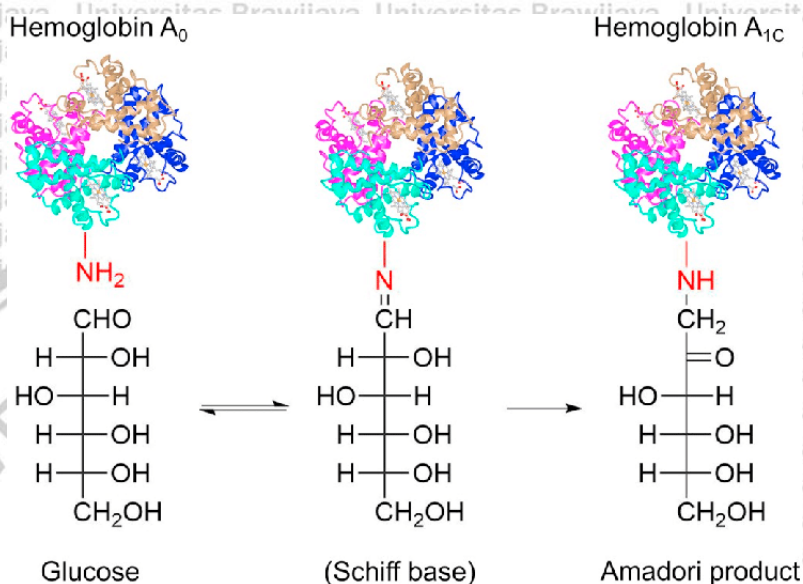
Teori mekanisme vaskular dapat digunakan untuk menjelaskan hubungan peningkatan risiko glaukoma pada pasien dengan diabetes diluar dari faktor peningkatan TIO. Diabetes menyebabkan kerusakan mikrovaskular dan dapat mempengaruhi autoregulasi vaskular retina dan saraf optik. Kerusakan pembuluh darah dapat mengurangi aliran darah dan merusak difusi oksigen<sup>14</sup>. Kerusakan sel endotel dapat mengurangi kemampuan autoregulasi untuk melindungi terhadap fluktuasi TIO dan tekanan darah, yang dapat menyebabkan hipoksia relatif dan kerusakan papil optik dan RNFL. Selanjutnya, perubahan vaskular pada diabetes dapat meningkatkan kerentanan retina terhadap kerusakan lebih lanjut terkait POAG atau peningkatan TIO. Selain perubahan vaskular, diabetes dapat merusak fungsi glial fisiologis dan neuron di retina, yang dapat meningkatkan SGR menjadi NOG<sup>68</sup>.

### 2.3.2 Definisi HbA1c

Pengukuran gula darah memiliki beberapa persyaratan sebelum pengambilan darah dan hasilnya juga dipengaruhi oleh berbagai hal. Oleh karena itu dikembangkan pengukuran dengan HbA1c (Hemoglobin A1c atau *glycated hemoglobin* atau A1C) sebagai alternatif pengukuran kadar gula dalam darah. Keuntungan dari HbA1c sebagai alat diagnostik antara lain adalah tidak diperlukan puasa dalam semalam, sedikit variabilitas intra-individu, hampir tidak ada variasi dalam pengukuran harian<sup>70</sup>.



HbA1c merupakan bentuk hemoglobin yang berikatan dengan glukosa, yang terbentuk dari jalur glikasi non-enzimatik oleh paparan hemoglobin terhadap glukosa plasma. Glukosa akan berikatan dengan terminal-N dari rantai beta hemoglobin membentuk suatu Schiff base yang akan dikonversi menjadi 1-deoksifruktose. Proses konversi yang kedua merupakan suatu proses penyusunan Amadori menghasilkan HbA1c<sup>71</sup>.



**Gambar 8. Reaksi kimia dalam proses pembentukan HbA1c.** Schiff base yang akan dikonversi menjadi 1-deoksifruktose dan dikonversi menjadi Amadori yang menghasilkan HbA1c.

Pengukuran kadar HbA1c terutama untuk mengidentifikasi rata-rata konsentrasi gula darah dalam waktu 3 bulan sehingga dapat digunakan sebagai tes diagnostik dan juga menilai kontrol glikemik pada pasien dengan diabetes melitus. Pemeriksaan ini terbatas rata-rata untuk 3 bulan karena sesuai dengan usia eritrosit di peredaran darah yaitu 120 hari, namun karena lisis eritrosit terjadi tidak bersamaan maka HbA1c terbatas untuk rata-rata 3 bulan<sup>72</sup>.

HbA1c mengukur komponen beta-N-1-deoxy fructosyl dari hemoglobin. Hemoglobin tipe A dipisahkan melalui proses *cation exchange chromatography*, di mana fraksi yang pertama terpisah adalah hemoglobin A murni yang disebut sebagai HbA<sub>0</sub>, kemudian fraksi-fraksi berikutnya yang terpisah masing-masing adalah HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub>, dan HbA<sub>1c</sub>. Kadar glukosa normal akan menghasilkan HbA<sub>1c</sub> yang normal pula. Apabila kadar glukosa plasma meningkat, maka fraksi HbA<sub>1c</sub> juga akan meningkat. Oleh karena itu



HbA1c bisa dipakai untuk indikator peningkatan glukosa darah. Pada DM, kadar HbA1c yang tinggi menunjukkan kontrol kadar gula darah yang buruk, biasanya disertai dengan penyakit kardiovaskuler, nefropati, neuropati, dan retinopati<sup>73</sup>.

### 2.3.3 Sejarah HbA1c

HbA1c pertama kali dipisahkan dari bentuk hemoglobin lain oleh Huisman dan Meyering pada tahun 1958 menggunakan kromatografi kolom. Kemudian oleh Bookchin dan Gallop pada tahun 1968 digolongkan pertama kali sebagai suatu glikoprotein. HbA1c dideskripsikan pertama kali meningkat pada pasien diabetes melitus oleh Samuel Rahbar tahun 1969. HbA1c mulai digunakan untuk memonitor metabolisme glukosa pada pasien DM diusulkan oleh Anthony Cerami *et al* pada tahun 1976<sup>74, 75</sup>.

### 2.3.4 Patomekanisme

HbA1c menyebabkan peningkatan radikal bebas yang sangat reaktif di dalam sel darah. Radikal bebas akan menyebabkan perubahan membran sel. Hal ini menyebabkan agregasi sel darah dan peningkatan viskositas darah dengan akibat gangguan aliran darah. HbA1c juga dapat menyebabkan kerusakan melalui proses inflamasi yang menghasilkan pembentukan plak aterosklerotik (atheroma). Radikal bebas yang terbentuk akan menimbulkan eksitasi  $\text{Fe}^{2+}$ -Hb melalui  $\text{Fe}^{3+}$ -Hb menjadi ferryl Hb ( $\text{Fe}^{4+}$ -Hb) yang abnormal.  $\text{Fe}^{4+}$  bersifat tidak stabil dan bereaksi dengan asam amino khusus di hemoglobin untuk membentuk kembali status oksidasi  $\text{Fe}^{3+}$ . Molekul Hb akan menggumpal bersama-sama melalui reaksi *cross-linking* dan gumpalan Hb ini memicu kerusakan sel dan melepaskan  $\text{Fe}^{4+}$ -Hb ke matriks paling dalam dari arteri dan vena (subendotelium). Hal ini akan meningkatkan permeabilitas endotelium pembuluh darah dan menghasilkan protein adhesi monosit proinflamasi yang akan memicu akumulasi makrofag pada permukaan pembuluh darah yang akan menjadi awal mula pembentukan plak pembuluh darah yang berbahaya<sup>76, 77</sup>.

*Glycated Hb-AGEs (advanced glycation end products)* akan melewati lapisan otot polos pembuluh darah dan menginaktivasi asetilkolin yang menginduksi relaksasi endotelium melalui ikatannya dengan NO sehingga NO tidak dapat berfungsi normal. NO merupakan vasodilator yang poten dan juga dapat menghambat pembentukan plak yang terbentuk dari LDL teroksidasi.

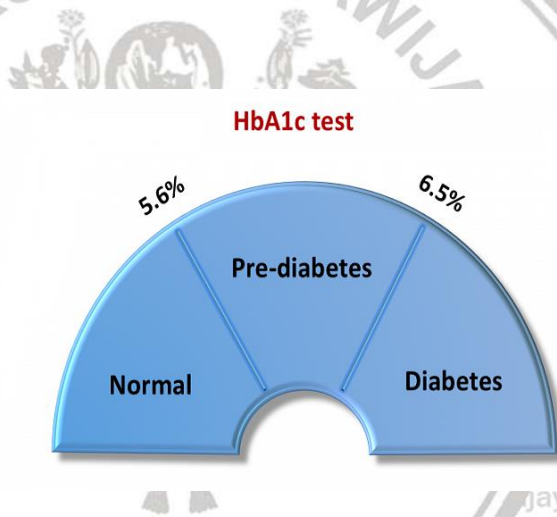
Degradasi sel darah secara keseluruhan dapat pula melepaskan heme dari sel



darah. Hilangnya heme akan menyebabkan oksidasi endotel dan protein LDL yang juga akan menghasilkan plak<sup>77</sup>.

### 2.3.5 Interpretasi Hasil Pemeriksaan HbA1c

Secara umum, rentang referensi kadar HbA1c yang didapatkan pada orang dewasa muda sehat adalah sebesar 30-33 mmol/mol (4,9-5,2%). Kadar HbA1c didapatkan tinggi pada orang-orang dengan peningkatan kadar gula yang persisten seperti pada diabetes melitus. *American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes* pada tahun 2010 menambahkan kadar HbA1c lebih atau sama dengan 48 mmol/mol (6,5%) sebagai kriteria lain untuk diagnosis diabetes melitus. Berdasarkan tinjauan ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) dan VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trials*) memperkirakan resiko komplikasi utama diabetes (retinopati diabetika, nefropati diabetika, neuropati diabetika, dan penyakit makrovaskuler) akan mengalami penurunan sekitar 3% untuk setiap 1 mmol/mol penurunan HbA1c<sup>78</sup>.



**Gambar 9. Interpretasi Hasil Pemeriksaan HbA1c.** Apabila HbA1c > 6,5% maka dapat dinyatakan menderita diabetes.

Kadar HbA1c bisa didapatkan lebih rendah dari yang diharapkan. Kondisi ini dapat ditemukan pada orang dengan usia eritrosit yang lebih pendek, seperti pada kasus *glucose-6-phosphatedehydrogenase deficiency*, penyakit *sickle-cell*, atau kondisi lain yang menyebabkan kematian eritrosit lebih dini. Sebaliknya, kadar yang lebih tinggi dari yang diperkirakan dapat terjadi pada orang dengan usia eritrosit yang lebih panjang seperti pada kasus defisiensi vitamin B12 dan defisiensi folat. Oleh karena itu hasil pemeriksaan HbA1c tidak dapat dipercaya pada kondisi-kondisi seperti pada kondisi perdarahan, setelah operasi, transfusi



darah, anemia atau pada kondisi pergantian eritrosit yang cepat, adanya penyakit ginjal kronik dan penyakit liver, serta setelah terapi eritropoetin<sup>79, 80</sup>.

### 2.3.6 Indikasi dan Penggunaan

Pemeriksaan HbA1c direkomendasikan untuk memonitor kontrol gula darah pada pasien dengan diabetes melitus dan mengevaluasi kontrol gula darah pada pasien yang mungkin prediabetes. Pada pemeriksaan sampel darah tunggal, pemeriksaan ini menyediakan informasi perubahan glikemik yang lebih bermanfaat daripada pemeriksaan kadar gula darah puasa. Pedoman *American Diabetes Association* (ADA) merekomendasikan bahwa pemeriksaan HbA1c dilakukan minimal 2 kali setiap tahun pada pasien diabetes melitus yang telah mencapai target terapi dan empat kali setiap tahun pada pasien diabetes melitus yang belum mencapai target terapi atau pada pasien dengan perubahan terapi<sup>73, 74</sup>.

### 2.3.7 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Validitas HbA1c

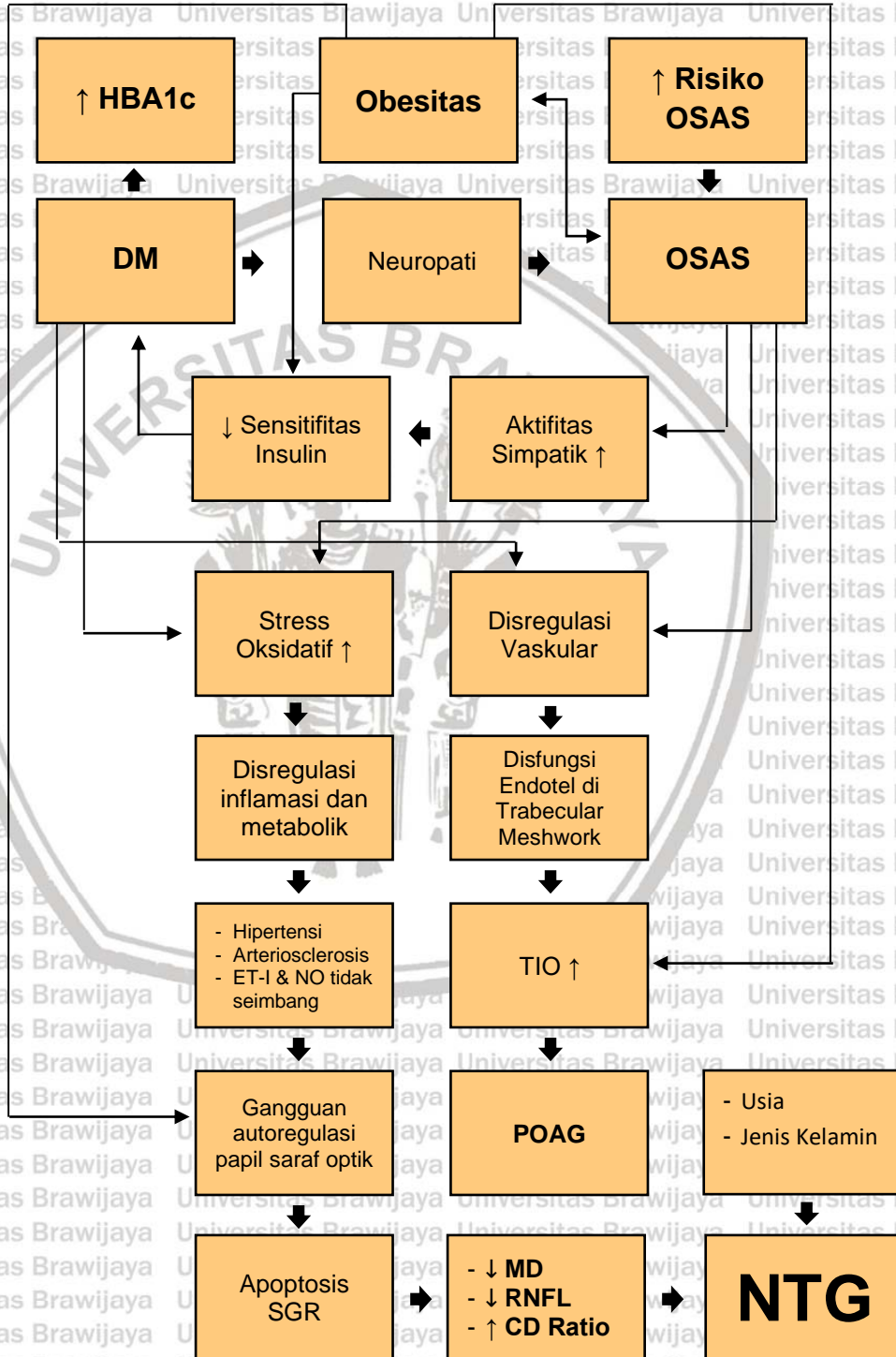
Syarat validitas HbA1c sebagai refleksi dari kadar gula darah dipengaruhi dua hal utama: pertama, pasien memiliki sel darah merah normal dan kedua, bahwa metode pengujian spesifik untuk aduksi glukosa non-enzimatik untuk hemoglobin. Berbagai kondisi medis dapat mempengaruhi validitas dari HbA1c, baik meningkat palsu maupun menurun palsu<sup>70</sup>.

Kadar HbA1c dapat meningkat dalam kondisi kehamilan trimester kedua, anemia defisiensi besi, urea tinggi, polisitemia vena rubra, hipertrigliseridemia, HbG & HbF tinggi, hiperbilirubinemia, konsumsi alkohol berlebihan, anemia aplastik, splenektomi, dan penggunaan jangka panjang salisilat dosis tinggi. Kadar HbA1c rendah dapat terjadi pada setelah transfusi darah, talasemia, setelah vena seksi, hemolisis, anemia hemolitik, dan perdarahan saluran cerna, penyakit ginjal & hati, obat-obatan yang menyebabkan anemia berat, Kehamilan trimester ketiga, Penggunaan antioksidan & infeksi HIV<sup>81-83</sup>.



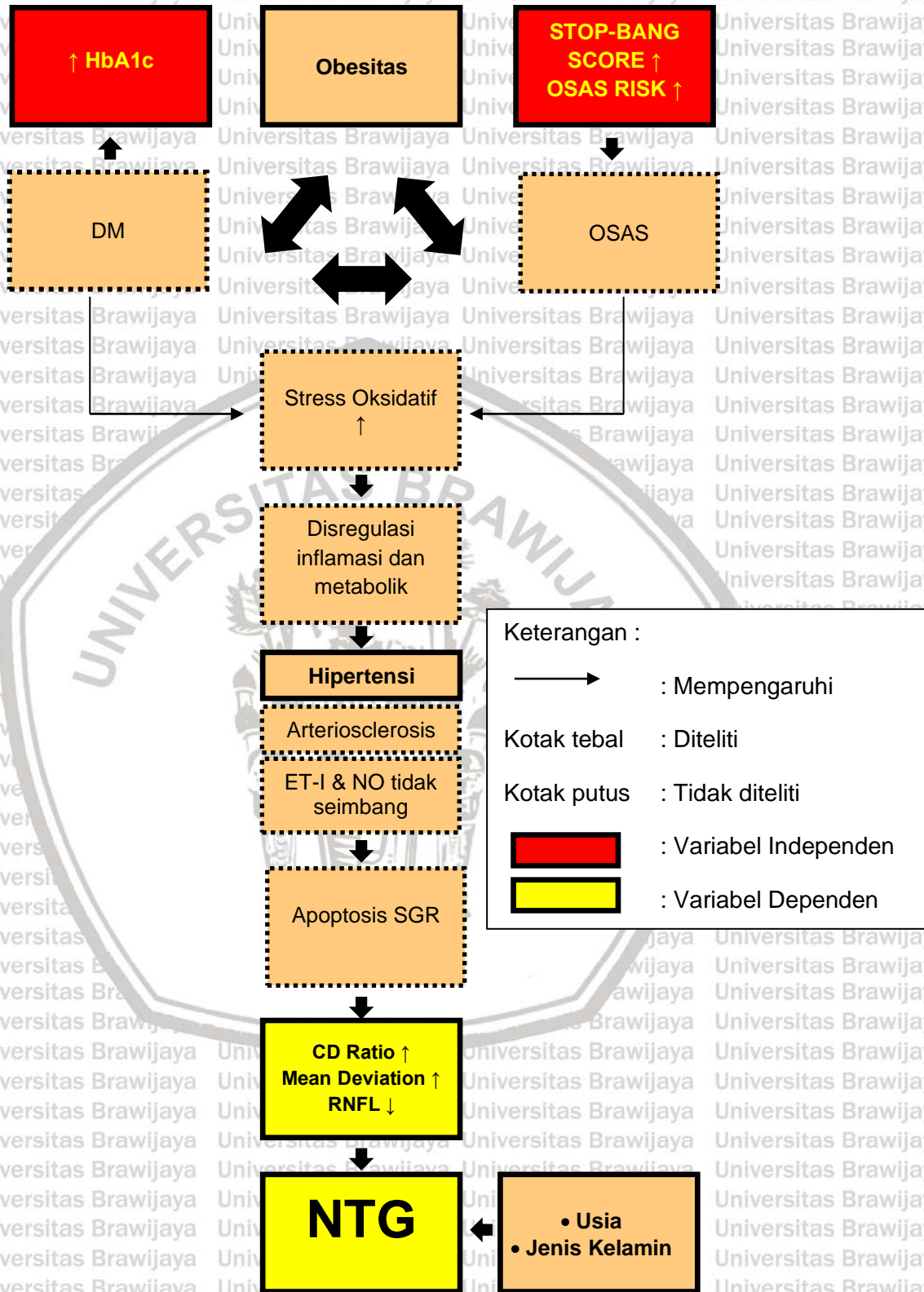
**BAB 3**  
**KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP,**  
**DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

**3.1 Kerangka Teori**





### 3.2 Kerangka Konsep



### 3.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Ada hubungan antara Risiko OSAS dengan NTG
2. Ada hubungan antara kadar HbA1c dengan NTG
3. Ada hubungan antara Risiko OSAS dengan Parameter Glaukoma
4. Ada hubungan antara kadar HbA1c dengan Parameter Glaukoma





**BAB IV**  
**METODE PENELITIAN**

**4.1 Desain Penelitian**

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah *Cross-Sectional Population-Based Study*.

**4.2 Populasi dan Sampel**

**4.2.1 Populasi Penelitian**

Penelitian ini merupakan bagian dari Pohon Penelitian Pengembangan Biomarker Terjadinya Kelainan Mata, Ginjal, Paru dan Syaraf pada Pasien Sindroma Metabolik di Kabupaten Malang. Populasi dari penelitian ini adalah peserta Penelitian pengembangan biomarker yang telah melakukan pemeriksaan awal di tiga desa di Kabupaten Malang yaitu Desa Sidorahayu, Desa Cepokomulyo dan Desa Mendalanwangi. Kemudian beberapa peserta melakukan pemeriksaan lanjutan di Rumah Sakit Universitas Brawijaya Malang (RSUB) dengan metode *purposive sampling*. Sampel dari penelitian ini adalah peserta yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan data penelitian telah dilaksanakan pada tahun 2019.

**4.2.2 Sampel Penelitian**

a. Besaran Sampel

Rumus besar sampel untuk populasi finit menggunakan rumus Lameshow adalah :

$$n = \frac{N Z^2_{1-\alpha/2} P (1-P)}{(N-1) d^2 + Z^2_{1-\alpha/2} P (1-P)}$$

Keterangan:

n = minimal besar sampel

$Z_{1-\alpha/2}$  = nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada  $\alpha$  tertentu

P = prevalensi kasus populasi

d = kesalahan (absolut) yang dapat diterima

Dimana:

$N$  = jumlah peserta yang tercatat = 208 orang

$Z_{1-\alpha/2} = 2.576$  (1%)

$P = 1,98\%$

$d = 0.05$

$$n = \left( \frac{(208)(2.576)(0.0198)(1-0.0198)}{((208-1)(0.05)^2) + (2.576)(0.0198)(1-0.0198)} \right) = 78$$

Jadi minimal sampel pasien yang dibutuhkan untuk penelitian sebanyak 78 orang.

#### b. Kriteria Inklusi

- Orang sehat yang bersedia ikut serta dalam penelitian.
- Berusia lebih dari 40 tahun
- Bersedia memberikan persetujuan sebagai sampel penelitian dengan memberikan tanda tangan pada *informed consent*.
- Bersedia diambil sampel darah untuk pemeriksaan laboratorium
- Bersedia melakukan pemeriksaan lanjutan di RSUD
- Telah melengkapi seluruh pemeriksaan awal
- Tidak memiliki kelainan sistemik lain seperti infeksi, inflamasi, kelainan darah dan keganasan.
- Tidak memiliki kelainan media refraksi, retina, dan makula

#### c. Kriteria Eksklusi

- Tidak melengkapi pemeriksaan lanjutan di RSUD yaitu Perimetri, OCT, Lab HbA1c dan Pemeriksaan oleh Konsultan Glaukoma
- Hasil Perimetri dan OCT tidak memenuhi syarat reliabilitas yaitu >15% untuk Perimetri dan <6/10 untuk OCT
- TIO  $\geq 21$  mmHg
- LOCS > 2
- HbA2 < 3,7
- BCVA < 6/15
- Sudut bilik mata depan tertutup



### 4.3 Variabel Penelitian

#### 4.3.1 Variabel Bebas dan Tergantung

- Variabel bebas pada penelitian ini adalah HbA1c dan Risiko OSAS
- Variabel tergantung pada penelitian ini adalah NTG dan Parameter glaukoma

#### 4.3.2 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Kategori	Alat Ukur
Kadar HbA1c	HbA1c merupakan jenis hemoglobin yang berikatan dengan glukosa darah yang berfungsi untuk mendiagnosis diabetes dengan cara menghitung jumlah rata-rata glukosa di dalam darah selama 3 bulan	Normal jika >5,7%	Pemeriksaan darah vena dengan HbA1c assay kit & Mesin HbA1c Analyzer
		Prediabetes jika 5,7% - 6,4%	
		Diabetes jika >6,4%	
Risiko OSAS	Risiko OSAS dinilai dengan Skor STOP-Bang. STOP-Bang Questionnaire merupakan kuesioner untuk skrining OSAS. Kuesioner ini mengandung 8 pilihan (yes/no) yang berhubungan dengan kondisi klinis sleep apnea. Skor total bernilai antara angka 0 sampai 8	Risiko Ringan, yaitu skor 0 – 2	Formulir kuesioner STOP-Bang
		Risiko Sedang, yaitu skor 3 – 4 (Jika Risiko Sedang dengan BMI >35kg/m <sup>2</sup> atau Jenis Kelamin Pria atau Lingkar Leher > 40 cm maka digolongkan Risiko Tinggi)	
		Risiko Tinggi, yaitu skor 5 – 8	
Tekanan intraokular (TIO)	Tekanan Intra Okular adalah tekanan yang dihasilkan oleh isi bola mata terhadap dinding bola mata yang nilainya ditentukan oleh kecepatan pembentukan aqueous humor dan tahanan terhadap aliran keluaranya dari mata. Pengukuran dilakukan 1 kali pada waktu pemeriksaan.	Normal jika < 21 mmHg	Tonopen (iCare Pro)
		Tinggi jika ≥ 21 mmHg	

Variabel	Definisi Operasional	Kategori	Alat Ukur
Parameter Glaukoma	Parameter glaukoma merupakan indikator perubahan struktural & fungsi retina dan papil nervus optikus pada glaukoma	Terdiri dari Mean deviation atau Mean defect (MD), Average RNFL thickness & Vertikal CDR	Humphrey Perimetry (Carl Zeiss Meditec HFA II 750-31257-5.1,1) & OCT (Carl Zeiss OCT Cirrus HD-5000)
Mean deviation atau Mean defect (MD)	Defek lapang pandang yaitu terdapatnya <i>blind spots</i> (skotoma) atau daerah yang tidak terlihat pada daerah normal yang seharusnya terlihat di salah satu atau kedua mata. <i>Mean Defect</i> memberikan nilai keseluruhan dari jumlah total defek lapang pandang	Normal apabila MD diantara 0 sampai dengan -2dB	Humphrey Perimetry (Carl Zeiss Meditec HFA II 750-31257-5.1,1)
		Abnormal jika MD <-2dB	
Average RNFL thickness	Average RNFL thickness menunjukkan rata-rata RNFL pasien secara keseluruhan. Dimana pada pasien NTG didapatkan penipisan RNFL dibandingkan orang normal	Normal apabila Average RNFL $\geq 100\mu\text{m}$ atau seluruh kuadran RNFL berwarna hijau	OCT (Carl Zeiss OCT Cirrus HD-5000)
		Abnormal apabila Average RNFL $< 100\mu\text{m}$ atau minimal saah satu kuadran RNFL berwarna Kuning/Merah	
Vertikal CDR	Rasio cup-to-disc (CDR) adalah pengukuran yang digunakan untuk menilai perkembangan glaukoma. CDR membandingkan diameter bagian "cup" dari optik disk dengan diameter total optik disk. Vertikal CDR lebih akurat dalam mendeteksi glaukoma	Normal apabila Vertikal CDR < 0,5	OCT (Carl Zeiss OCT Cirrus HD-5000)
		Abnormal Apabila Vertikal CDR $\geq 0,5$	



Variabel	Definisi Operasional	Kategori	Alat Ukur
Normal Tension Glaukoma	Glaukoma tekanan normal adalah salah satu jenis dari glaukoma sudut terbuka seperti POAG yang ditandai dengan NOG dengan TIO pada saat pemeriksaan <21 mmHg dan tanpa faktor lain yang menyebabkan NOG.	NTG apabila seluruh parameter MD, Average RNFL dan Vertikal CDR abnormal, sudut bilik mata depan terbuka dan TIO kedua mata <21 mmHg dan telah diverifikasi konsultan glaukoma	Analisis Konsultan Glaukoma
		Bukan NTG apabila salah satu parameter NTG tidak terpenuhi	
Sistole	Tekanan darah sistolik adalah tekanan darah ketika jantung berdetak & berkontraksi (menyempit) untuk memompa darah menuju seluruh tubuh	Normal apabila <130 mmHg	Sphygmomanometer Digital (Omron Hem 8712 Basic)
		Abnormal Apabila $\geq 130$ mmHg	
Diastole	Tekanan darah diastolik adalah tekanan darah saat jantung meregang (relaksasi) di antara detak jantung.	Normal apabila <85 mmHg	Sphygmomanometer Digital (Omron Hem 8712 Basic)
		Abnormal Apabila $\geq 85$ mmHg	
Obesitas	Obesitas merupakan gangguan yang disebabkan lemak yang berlebihan dalam tubuh yang meningkatkan risiko meningkatnya persalihan dalam kesehatan penderita. Obesitas diukur menggunakan <i>Body Mass Index</i> (BMI). BMI dihitung dengan membagi berat badan (kg) dengan tinggi badan ( $m^2$ )	Normal apabila BMI <25 $kg/m^2$	Timbangan berat badan (Omron HN 289) & Pengukur tinggi badan (GEA SH2A)
		<i>Overweight</i> apabila BMI 25-29,9 $kg/m^2$	
		Obesitas apabila BMI $\geq 30$ $kg/m^2$	

Variabel	Definisi Operasional	Kategori	Alat Ukur
Sudut bilik mata depan	Sudut bilik mata depan terdiri dari Schwalbe Line, trabecular meshwork, scleral spur, dan badan siliar. Berfungsi untuk menentukan apakah aliran humour aquous dapat mengalir lancar menuju canal schlem melalui trabekular meshwork	Terbuka apabila dari pemeriksaan masih terlihat trabekular meshwork pada 2 atau lebih kuadran	Gonioskopi Thorpe 4/ goniolens (VOLK)
		Tertutup apabila dari pemeriksaan tidak terlihat trabekular meshwork atau terlihat pada satu kuadran saja	
Usia	Usia responden saat dilakukan pengambilan data	40-49 Tahun	Tanggal lahir pada KTP
		50-59 Tahun	
		≥ 60Tahun	
Jenis Kelamin	Jenis Kelamin Responden	Pria	Jenis Kelamin pada KTP
		Wanita	

#### 4.4 Alat dan Prosedur Penelitian

##### 4.4.1 Alat Penelitian

- Snellen chart
- Tonopen (iCare Pro)
- Fuduskopi direk (Neitz Halogen Ophthalmoscope BX α)
- Gonioskopi Thorpe 4/ goniolens (VOLK)
- Slitlamp (Topcon SL-D701)
- OCT (Carl Zeiss OCT Cirrus HD-5000)
- Sphygmomanometer Digital(Omron Hem 8712 Basic)
- Humphrey Perimetry (Carl Zeiss Meditec HFA II 750-31257-5.1,1)
- Meteran (Butterfly brand)
- ELISA reader, Shaker mixer, Inkubator suhu
- HbA1c assay kit
- Timbangan berat badan ( Omron HN 289)
- Pengukur tinggi badan ( GEA SH2A)
- Kuesioner Stop-BANG



#### 4.4.2 Prosedur Penelitian

Penelitian diawali dengan penelitian pendahuluan di 3 desa Kab. Malang dengan melakukan pemeriksaan:

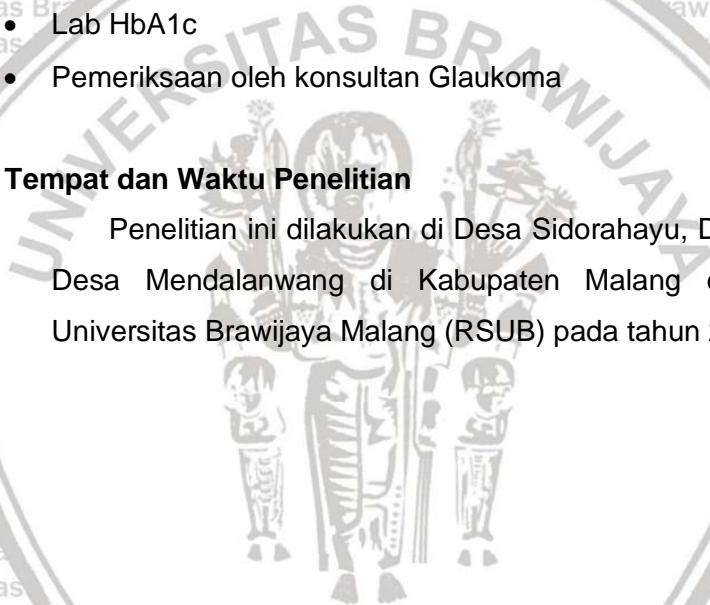
- Pengisian Kuesioner Stop Bang & Anamnesa
- Pemeriksaan Tensi, Lingkar perut, Tinggi Badan, Berat Badan
- Pemeriksaan Oftalmologi yaitu Visus, Segmen anterior, Segmen posterior (Funduskopi), TIO
- Pemeriksaan Lab yaitu GDP, TG, HDL

Kemudian dilakukan pemeriksaan lanjutan di RSUD dengan melakukan pemeriksaan:

- Perimetri
- OCT
- Lab HbA1c
- Pemeriksaan oleh konsultan Glaukoma

#### 4.5 Tempat dan Waktu Penelitian

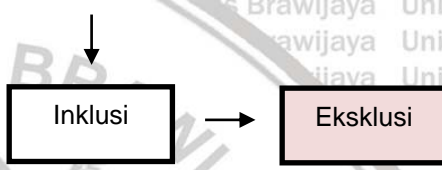
Penelitian ini dilakukan di Desa Sidorahayu, Desa Cepokomulyo dan Desa Mendalanwang di Kabupaten Malang dan di Rumah Sakit Universitas Brawijaya Malang (RSUB) pada tahun 2019



#### 4.6 Alur Penelitian

- PENELITIAN PENDAHULUAN DI 3 DESA KAB. MALANG
- Pengisian Kuisisioner Stop Bang & Anamnesa
  - Pemeriksaan Fisik:
    - Tensi, Lingkar perut, Tinggi Badan, Berat Badan
  - Pemeriksaan Oftalmologi:
    - Visus, Segmen anterior, Segmen posterior (Funduskopi), TIO
  - Pemeriksaan Lab:
    - GDP, TG, HDL

Pengambilan sampel sebanyak 204 orang secara *purposive sampling* untuk dilakukan pemeriksaan di RSUB yaitu Perimetri, OCT, Lab HbA1C dan pemeriksaan oleh konsultan Glaukoma



- |             |                |
|-------------|----------------|
| Risiko OSAS | Mean Deviation |
| HbA1C       | RNFL           |
| NTG         | CDR            |
| Usia        | Jenis Kelamin  |
| Sistole     | Diastole       |
| Obesitas    |                |

NTG +/-



Uji Statistik Regresi Logistik



#### 4.7 Analisis Statistik

Regresi logistik merupakan suatu pendekatan untuk membuat model prediksi seperti regresi linier atau regresi *Ordinary Least Squares* (OLS). Bedanya, dalam regresi logistik, peneliti memprediksi variabel terikat dalam skala dikotomis. Skala dikotomis yang dimaksud adalah skala data nominal dengan dua kategori, seperti Tinggi dan Rendah, Ya dan Tidak serta Baik dan Buruk. Jika OLS memerlukan kondisi atau asumsi bahwa varian kesalahan (residual) terdistribusi normal. Sebaliknya, regresi logistik tidak memerlukan asumsi ini karena regresi logistik mengikuti distribusi logistik.

Uji regresi logistik digunakan untuk mengetahui hubungan antara HbA1c dengan parameter NTG dan NTG serta hubungan antara risiko OSAS dengan parameter NTG dan NTG. Model regresi logistik digunakan pada data yang dikumpulkan melalui desain terakhir, parameter dicari melalui estimasi odds ratio (OR) yaitu perhitungan eksponensial dari persamaan garis logistik regresi. Sehingga nilai OR dapat dihitung dari nilai risiko (RR) secara tidak langsung. Dalam penelitian ini, variabel dihitung secara parsial menggunakan logistik regresi dan secara simultan menggunakan multivariat logistik regresi. Data disajikan dalam bentuk tabel menggunakan perangkat lunak SPSS 26.0 for Windows.

#### 4.8 Etik Penelitian

Penelitian ini merupakan cabang pohon penelitian dengan judul Pengembangan Biomarker Terjadinya Kelainan Mata, Ginjal, Paru dan Syaraf pada Pasien Sindroma Metabolik di Kabupaten Malang yang telah mendapatkan surat keterangan kelaikan etik (*Ethical Clearance*) dan Tim Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya pada tanggal 23 Juli 2019 dengan nomor No.211/EC/KEPK/07/2019.

#### 4.9 Organisasi Penelitian

Peneliti : dr. Bramantya Surya Pratama

Pembimbing 1 : Dr.dr.Seskoati Prayitnaningsih, Sp.M(K)

Pembimbing 2 : dr. Aulia Abdul Hamid, Sp.M(K). M.Biomed.Sc

Pembimbing 3 : dr. Zamroni Afif, Sp.S (K), M. Biomed

Pembimbing 4 : dr. Holipah, PhD

#### 4.10 Jadwal Penelitian

No	Kegiatan	Waktu Pelaksanaan	Keterangan
1	Presentasi usulan Pohon Penelitian Pengembangan Biomarker Terjadinya Kelainan Mata, Ginjal, Paru dan Syaraf pada Pasien Sindroma Metabolik di Kabupaten Malang	28 Juni 2019	Telah dilaksanakan
2	Sidang Etik Pohon Penelitian Pengembangan Biomarker Terjadinya Kelainan Mata, Ginjal, Paru dan Syaraf pada Pasien Sindroma Metabolik di Kabupaten Malang	16 Juli 2019	Etik disetujui 23 Juli 2019
3	Pelaksanaan pengambilan data di 3 Desa Kab. Malang	Juli-November 2019	Telah dilaksanakan
4	Pelaksanaan pengambilan data lanjutan di RSUB	September-November 2019	Telah dilaksanakan
5	Studi kepustakaan Pengajuan judul Pembuatan usulan penelitian Konsultasi usulan penelitian	Januari– November 2020	Telah dilaksanakan
6	Presentasi usulan penelitian	27 Juli 2021	Telah dilaksanakan
7	Pengolahan data penelitian	28 Juli 2021	Telah dilaksanakan
8	Pembuatan laporan penelitian	Agustus 2021	
9	Presentasi laporan penelitian	September 2021	
10	Pengumpulan laporan penelitian	September 2021	



**BAB V  
HASIL PENELITIAN**

**5.1 Karakteristik Responden**

Tujuan dari penelitian ini untuk mencari hubungan antara kadar HbA1c & risiko OSAS dengan NTG. Selain itu penelitian ini juga bertujuan untuk mencari hubungan antara kadar HbA1c & risiko OSAS dengan parameter glaukoma yaitu RNFL, MD dan CDR.

Dari 206 responden yang mengikuti penelitian, didapatkan 128 responden yang memenuhi faktor inklusi dan eksklusi. Perbandingan jumlah responden berdasarkan tiap variabel dari 128 responden dijelaskan pada Tabel 3 di bawah.

Tabel 3. Perbandingan Jumlah Responden berdasarkan kelompok Variabel

	Variabel	Jumlah	%
Risiko OSAS	Ringan (0-2)	63	49,20%
	Sedang (3-4)	40	31,30%
	Tinggi (5-8 / kriteria khusus)	25	19,50%
HbA1c	Normal (<5,7%)	71	55,50%
	Prediabetes (5,7% - 6,4%)	32	25,00%
	Diabetes (>6,4%)	25	19,50%
Usia	40-49	55	43,00%
	50-59	58	45,30%
	≥ 60Tahun	15	11,71%
Jenis Kelamin	Laki-laki	24	18,80%
	Perempuan	104	81,30%
Sistole	Normal (<130 mmHg)	48	37,50%
	Hipertensi (≥130 mmHg)	80	62,50%
Diastole	Normal (<85mmHg)	60	46,90%
	Hipertensi (≥85 mmHg)	68	53,10%
Obesitas	Normal (BMI <25 kg/m <sup>2</sup> )	34	26,60%
	Overweight (BMI 25-29,9 kg/m <sup>2</sup> )	33	25,80%
	Obesitas (BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> )	61	47,70%
NTG	Non NTG	93	72,70%
	NTG	35	27,30%
Total		128	100%

Berdasarkan Tabel 3, diketahui bahwa Risiko OSAS terbanyak terdapat pada kategori Ringan yaitu 63 orang (49,2%) dan terendah pada kategori Tinggi yaitu 25 orang (19,5%). Kadar HbA1c terbanyak pada kategori Normal (<5,7%) yaitu 71 orang (55,5%) dan terendah pada kategori Diabetes (>6,4%). Pada usia tertinggi terdapat pada rentang 50-59 tahun yaitu sebanyak 58 orang (45,3%) dan terendah terdapat pada usia  $\geq 60$  Tahun yakni 15 orang (11,71%). Jenis kelamin terbanyak adalah perempuan yaitu 104 orang (81,3%). Tekanan darah Sistole tertinggi pada kategori Hipertensi yaitu 80 orang (62,5%) dan tekanan darah Diastole tertinggi pada kategori Hipertensi yaitu 68 orang (53,1%). Pada variabel Obesitas tertinggi pada kategori Obesitas yaitu sebanyak 61 responden (47,7%) dan terendah pada kategori *Overweight* yaitu sebanyak 33 orang (25,8%). Penderita NTG sebanyak 35 orang (27,3%) lebih sedikit dibandingkan Non NTG yaitu sebanyak 93 orang (72,7%).

Selanjutnya dilakukan pengujian antara Variabel Dependen yaitu NTG & parameter glaukoma yaitu MD, RNFL dan CDR dengan Variabel Independen yaitu Risiko OSAS dan HbA1c untuk melihat apakah ditemukan hubungan diantaranya. Variabel independen lain yang turut diteliti dalam penelitian ini adalah Jenis kelamin, Usia, Sistole, Diastole dan Obesitas. Dalam penelitian ini uji statistik dengan Uji Regresi Logistik menggunakan software SPSS versi 26. Pengujian dilakukan pada 256 Mata responden.



## 5.2 Analisis Pengaruh Faktor Risiko Terhadap NTG

Tabel 4. OR (95% CI) Terhadap NTG

Variabel	Crude OR		Adjusted OR	
	OR(95% CI)	Sig.	OR(95% CI)	Sig.
Risiko OSAS Ringan	Reference		Reference	
Risiko OSAS Sedang	0,7 (0,36 - 1,39)	0,31	0,55 (0,23 - 1,28)	0,17
Risiko OSAS Tinggi	0,7 (0,32 - 1,57)	0,39	0,84 (0,29 - 2,45)	0,75
HbA1c Diabetes	Reference		Reference	
HbA1c Prediabetes	1,12 (0,54 - 2,32)	0,77	1,25 (0,53 - 2,98)	0,61
HbA1c Normal	0,29 (0,1 - 0,84)	0,02	0,30 (0,1 - 0,91)	0,03
Usia 40-49	Reference		Reference	
Usia 50-59	2,08 (1,08 - 4,02)	0,03	2,67 (1,23 - 5,82)	0,01
Usia ≥60	2,74 (1,09 - 6,85)	0,08	2,58 (0,78 - 8,54)	0,12
Jenis Kelamin Pria	Reference		Reference	
Jenis Kelamin Wanita	1,37 (0,62 - 3,03)	0,43	2,66 (0,98 - 7,24)	0,05
Sistole ≤ 130 mmHg	Reference		Reference	
Sistole > 130 mmHg	1,22 (0,67 - 2,26)	0,52	2,64 (1,05 - 6,66)	0,04
Diastole ≤ 86 mmHg	Reference		Reference	
Diastole > 86 mmHg	0,68 (0,38 - 1,22)	0,2	0,64 (0,26 - 1,57)	0,33
BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>	Reference		Reference	
BMI 25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	2,58 (1,26 - 5,29)	0,01	2,8 (1,19 - 6,57)	0,02
BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	2,51 (1,22 - 5,19)	0,01	2,94 (1,31 - 6,57)	0,01

*Adjusted* dilakukan terhadap variabel risiko OSAS, HbA1c, usia, jenis kelamin, sistole, diastole dan BMI

Dari Tabel 4 diperoleh bahwa HbA1c Normal berpengaruh signifikan terhadap NTG ( $p=0,03$ ), Usia 50-59 berpengaruh signifikan terhadap NTG ( $p=0,01$ ), Sistole > 130 mmHg berpengaruh signifikan terhadap NTG ( $p=0,04$ ) apabila diuji secara simultan saja. BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> berpengaruh signifikan terhadap NTG ( $p=0,02$ ). BMI <25 kg/m<sup>2</sup> berpengaruh signifikan terhadap NTG ( $p=0,01$ ).

Odd rasio HbA1c Normal = 0,30 (0,1 - 0,91) karena  $OR < 1$  maka koefisien diubah menjadi positif dengan rumus  $1/OR = 1/0,30 = 3,33$ . Jika responden memiliki HbA1c Diabetes maka kecenderungan untuk mengalami NTG menjadi 3,33 kali lipat dibandingkan HbA1c Normal. Odd rasio Usia 50-59 = 2,67 (1,23 - 5,82) jika responden berusia 50-59 Tahun maka kecenderungan untuk mengalami NTG menjadi 2,67 kali lipat dibandingkan responden berusia 40-49 Tahun. Odd rasio Sistole > 130 mmHg = 2,64 (1,05 - 6,66) jika responden mengalami hipertensi maka kecenderungan untuk mengalami NTG menjadi 2,64



kali lipat dibandingkan responden dengan sistole normal. Odd rasio BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> = 2,8 (1,19 - 6,57), jika responden memiliki berat badan *overweight* maka kecenderungan untuk mengalami NTG menjadi 2,8 kali lipat dibandingkan yang mengalami obesitas. Odd rasio BMI <25 kg/m<sup>2</sup>= 2,94 (1,31 - 6,57), jika responden memiliki berat badan normal maka kecenderungan untuk mengalami NTG menjadi 2,94 kali lipat dibandingkan yang mengalami obesitas.

### 5.3 Analisis Pengaruh Faktor Risiko Terhadap RNFL

Tabel 5. OR (95% CI) Terhadap RNFL

Variabel	Crude OR		Adjusted OR	
	OR(95% CI)	Sig.	OR(95% CI)	Sig.
Risiko OSAS Ringan	Reference		Reference	
Risiko OSAS Sedang	1,31 (0,74 - 2,33)	0,36	1,47 (0,74 - 2,94)	0,27
Risiko OSAS Tinggi	1,35 (0,69 - 2,64)	0,38	1,53 (0,66 - 3,55)	0,32
HbA1c Diabetes	Reference		Reference	
HbA1c Prediabetes	0,96 (0,53 - 1,75)	0,90	0,92 (0,49 - 1,75)	0,81
HbA1c Normal	0,49 (0,24 - 1,01)	0,05	0,45 (0,21 - 0,97)	0,04
Usia 40-49	Reference		Reference	
Usia 50-59	1,24 (0,72 - 2,12)	0,43	1,17 (0,63 - 2,17)	0,62
Usia ≥60	1,21 (0,53 - 2,78)	0,65	0,84 (0,3 - 2,34)	0,74
Jenis Kelamin Pria	Reference		Reference	
Jenis Kelamin Wanita	0,68 (0,36 - 1,28)	0,23	0,8 (0,37 - 1,72)	0,57
Sistole ≤ 130 mmHg	Reference		Reference	
Sistole > 130 mmHg	0,85 (0,51 - 1,43)	0,55	0,93 (0,43 - 2,03)	0,86
Diastole ≤ 86 mmHg	Reference		Reference	
Diastole > 86 mmHg	0,76 (0,46 - 1,27)	0,30	0,77 (0,36 - 1,65)	0,50
BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>	Reference		Reference	
BMI 25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	0,93 (0,47 - 1,85)	0,83	1,03 (0,5 - 2,11)	0,94
BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	0,81 (0,44 - 1,48)	0,49	1,13 (0,58 - 2,2)	0,71

*Adjusted* dilakukan terhadap variabel risiko OSAS, HbA1c, usia, jenis kelamin, sistole, diastole dan BMI

Dari Tabel 5 diperoleh bahwa HbA1c Normal berpengaruh signifikan terhadap RNFL (p=0,04) pada Uji Simultan. Odd rasio HbA1c Normal = 0,45 (0,21 - 0,97) karena OR<1 maka koefisien diubah menjadi positif dengan rumus  $1/OR = 1/0,45 = 2,22$ . Jika responden memiliki HbA1c Diabetes maka kecenderungan untuk mengalami penipisan RNFL menjadi 2,22 kali lipat dibandingkan HbA1c Normal.



### 5.4 Analisis Pengaruh Faktor Risiko Terhadap MD

Tabel 6. OR (95% CI) Terhadap MD

Variabel	Crude OR		Adjusted OR	
	OR(95% CI)	Sig.	OR(95% CI)	Sig.
Risiko OSAS Ringan	Reference		Reference	
Risiko OSAS Sedang	1,41 (0,68 - 2,92)	0,36	0,61 (0,23 - 1,6)	0,32
Risiko OSAS Tinggi	0,86 (0,4 - 1,88)	0,71	0,48 (0,17 - 1,39)	0,18
HbA1c Diabetes	Reference		Reference	
HbA1c Prediabetes	0,73 (0,29 - 1,8)	0,49	0,72 (0,25 - 2,05)	0,54
HbA1c Normal	0,39 (0,15 - 1,01)	0,05	0,39 (0,13 - 1,13)	0,08
Usia 40-49	Reference		Reference	
Usia 50-59	3,26 (1,64 - 6,5)	0,00	5,66 (2,37 - 13,47)	0,00
Usia ≥60	2,91 (0,94 - 8,98)	0,06	5,53 (1,19 - 25,69)	0,03
Jenis Kelamin Pria	Reference		Reference	
Jenis Kelamin Wanita	1,21 (0,57 - 2,58)	0,62	1,92 (0,68 - 5,42)	0,22
Sistole ≤ 130 mmHg	Reference		Reference	
Sistole > 130 mmHg	1,57 (0,85 - 2,91)	0,15	1,75 (0,61 - 4,99)	0,3
Diastole ≤ 86 mmHg	Reference		Reference	
Diastole > 86 mmHg	1,17 (0,64 - 2,15)	0,61	1,13 (0,41 - 3,09)	0,82
BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	Reference		Reference	
BMI 25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	0,31 (0,13 - 0,73)	0,01	0,19 (0,07 - 0,53)	0,00
BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>	0,73 (0,32 - 1,71)	0,47	0,63 (0,23 - 1,74)	0,37

*Adjusted* dilakukan terhadap variabel risiko OSAS, HbA1c, usia, jenis kelamin, sistole, diastole dan BMI

Dari Tabel 6 diperoleh bahwa Usia 50-59 Tahun berpengaruh signifikan terhadap MD ( $p=0,00$ ). Usia ≥60 Tahun berpengaruh signifikan terhadap MD ( $p=0,03$ ) pada Uji Simultan. BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> berpengaruh signifikan terhadap MD ( $p=0,01$ ).

Odd rasio Usia 50-59 = 5,66 (2,37 - 13,47), jika responden berusia 50-59 Tahun maka kecenderungan untuk mengalami perburukan MD menjadi 5,66 kali lipat dibandingkan responden berusia 40-49 Tahun. Odd rasio Usia ≥60 5,53 (1,19 - 25,69), jika responden berusia ≥60 Tahun maka kecenderungan untuk mengalami perburukan MD menjadi 5,53 kali lipat dibandingkan responden berusia 40-49 Tahun. Odd rasio BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> = 0,19 (0,07 - 0,53) karena  $OR < 1$  maka koefisien diubah menjadi positif dengan rumus  $1/OR = 1/0,19 = 5,26$ , jika responden memiliki berat badan normal maka kecenderungan untuk mengalami perburukan MD menjadi 5,26 kali lipat dibandingkan yang mengalami *overweight*.



### 5.5 Analisis Pengaruh Faktor Risiko Terhadap CDR

Tabel 7. OR (95% CI) Terhadap CDR

Variabel	Crude OR		Adjusted OR	
	OR(95% CI)	Sig.	OR(95% CI)	Sig.
Risiko OSAS Ringan	Reference		Reference	
Risiko OSAS Sedang	1,27 (0,72 - 2,23)	0,41	0,89 (0,45 - 1,78)	0,75
Risiko OSAS Tinggi	1,05 (0,54 - 2,03)	0,89	1,06 (0,46 - 2,48)	0,89
HbA1c Normal	Reference			
HbA1c Prediabetes	1,03 (0,56 - 1,87)	0,93	1,1 (0,58 - 2,1)	0,77
HbA1c Diabetes	1,94 (1,01 - 3,73)	0,05	2,05 (1 - 4,19)	0,05
Usia 40-49	Reference		Reference	
Usia 50-59	2,19 (1,28 - 3,75)	0,00	2,27 (1,22 - 4,22)	0,01
Usia ≥60	2,58 (1,13 - 5,88)	0,02	3,39 (1,23 - 9,36)	0,02
Jenis Kelamin Pria	Reference		Reference	
Jenis Kelamin Wanita	0,96 (0,51 - 1,79)	0,89	1,25 (0,58 - 2,7)	0,57
Sistole ≤ 130 mmHg	Reference		Reference	
Sistole > 130 mmHg	0,82 (0,5 - 1,37)	0,46	0,7 (0,32 - 1,51)	0,36
Diastole ≤ 86 mmHg	Reference		Reference	
Diastole > 86 mmHg	0,72 (0,44 - 1,19)	0,2	0,81 (0,38 - 1,71)	0,58
BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>	Reference		Reference	
BMI 25-29,9 kg/m <sup>2</sup>	1,06 (0,54 - 2,09)	0,87	0,9 (0,44 - 1,86)	0,78
BMI <25 kg/m <sup>2</sup>	0,92 (0,5 - 1,66)	0,78	0,9 (0,47 - 1,72)	0,74

*Adjusted* dilakukan terhadap variabel risiko OSAS, HbA1c, usia, jenis kelamin, sistole, diastole dan BMI

Dari Tabel 7 diperoleh bahwa HbA1c Diabetes berpengaruh signifikan terhadap CDR (p=0,05). Usia 50-59 Tahun berpengaruh signifikan terhadap CDR (p=0,01). Usia ≥60 Tahun berpengaruh signifikan terhadap CDR (p=0,02). Odd rasio HbA1c Diabetes = 2,05 (1 - 4,19). Jika responden memiliki HbA1c Diabetes maka kecenderungan untuk mengalami untuk memiliki CDR >0,5 menjadi 2,05 kali lipat dibandingkan HbA1c Normal. Odd rasio Usia 50-59 = 2,27 (1,22 - 4,22), jika responden berusia 50-59 Tahun maka kecenderungan untuk memiliki CDR >0,5 menjadi 2,27 kali lipat dibandingkan responden berusia 40-49 Tahun. Odd rasio Usia ≥60 = 3,39 (1,23 - 9,36), jika responden berusia ≥60 Tahun maka kecenderungan untuk untuk memiliki CDR >0,5 menjadi 3,39 kali lipat dibandingkan responden berusia 40-49 Tahun.



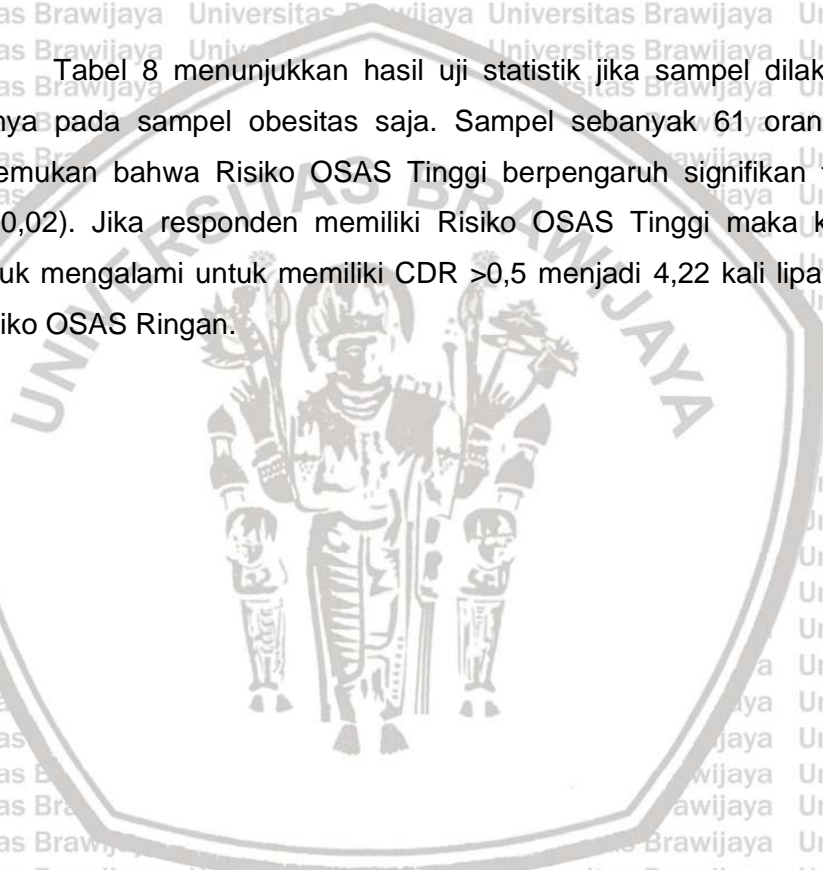
### 5.6 Stratified Sampel Penelitian

Tabel 8. *Adjusted* OR (95% CI) Terhadap Sampel Obesitas

Variabel	NTG	MD	CDR	RNFL
	OR(95% CI)	OR(95% CI)	OR(95% CI)	OR(95% CI)
Risiko OSAS Ringan	Reference	Reference	Reference	Reference
Risiko OSAS Sedang	0,87(0,2-3,84)	1,03(0,2-3,88)	1,73(0,58-5,11)	1,14(0,4-3,27)
Risiko OSAS Tinggi	2,32(0,4 -11,46)	0,45(0,12-1,75)	4,22(1,25-14,21)*	1,27(0,39-4,19)

\* Signifikan ( $P > 0,05$ ) *Adjusted* dilakukan terhadap variabel risiko OSAS, HbA1c, usia, jenis kelamin, sistole & diastole

Tabel 8 menunjukkan hasil uji statistik jika sampel dilakukan *stratified* hanya pada sampel obesitas saja. Sampel sebanyak 61 orang (122 mata). Ditemukan bahwa Risiko OSAS Tinggi berpengaruh signifikan terhadap CDR ( $p=0,02$ ). Jika responden memiliki Risiko OSAS Tinggi maka kecenderungan untuk mengalami untuk memiliki CDR  $>0,5$  menjadi 4,22 kali lipat dibandingkan Risiko OSAS Ringan.



## BAB VI PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan populasi dari penelitian Program SMARThealth (*Systematic Medical Appraisal Referral and Treatment*) di Kabupaten Malang. SMARThealth merupakan program intervensi perawatan kesehatan primer yang didukung teknologi seluler yang bertujuan untuk meningkatkan penilaian dan penyediaan layanan untuk manajemen risiko kardiovaskular. Berawal dari sebuah pendanaan riset oleh The George Institute for Global Health dalam penelitian besar (*large survey*) di Indonesia tentang Inovasi Layanan Masyarakat untuk Penderita Risiko Kardiovaskular melalui Program SMARThealth di Kabupaten Malang Jawa Timur dengan target responden sebanyak 24.000 responden, dan memberikan hasil yang nyata dalam mengurangi warga yang berisiko terkena penyakit kardiovaskular. Hasil penelitian ini menunjukkan 6.455 responden (29.2%) memiliki risiko kardiovaskular yang tinggi. Penelitian SMARThealth dilakukan di 8 Desa di Kabupaten Malang yaitu Karangduren, Kendalpayak, Kepanjen, Cepokomulyo, Sidorahayu, Mendalanwangi, Sepanjang, dan Majangtengah<sup>84</sup>.

Penelitian ini dilakukan di 3 Desa di Kabupaten Malang yang merupakan bagian dari 8 Desa penelitian SMARThealth yaitu Cepokomulyo, Sidorahayu & Mendalanwangi. Ketiga Desa ini dipilih dikarenakan memiliki prevalensi obesitas paling tinggi dibandingkan 5 Desa yang lain. Populasi dari penelitian ini seluruhnya berusia di atas 40 tahun dan dilakukan pelaksanaan penelitian secara bertahap mulai dari Juli-November 2019.

### 6.1 Karakteristik Responden

Pada penelitian ini didapatkan total 128 orang (256 mata) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Risiko OSAS yang ditunjukkan dengan skor STOP-Bang terbanyak terdapat pada kategori ringan yaitu 63 orang (49,2%) dan terendah pada kategori tinggi yaitu 25 orang (19,5%). Berdasarkan penelitian dari Pattnaik *et al.* (2018) hasil penelitian pada populasi di India menunjukkan hasil yang mirip, di mana Skor STOP-Bang terbesar pada kategori ringan sebesar 86,3% dan Terendah pada kategori tinggi yaitu 6,7%<sup>85</sup>.

Hasil penelitian menunjukkan kadar HbA1c terbanyak pada kategori Normal (<5,7%) yaitu 71 orang (55,5%), dan terendah pada kategori diabetes (>6,4%) yaitu 25 orang (19,5%). Hasil penelitian dari Dedov *et al.* (2016) di Rusia



menunjukkan proporsi yang mirip yaitu dari 26.620 sampel kadar HbA1c terbanyak pada kategori Normal (<5,7%) yaitu 75,3%, 19,3% termasuk kategori prediabetes dan 5,4% di diagnosis dengan DM ( HbA1c >6,4%)<sup>86</sup>.

Berdasarkan diagnosis NTG, sampel tersebut dibagi 2 kelompok yaitu kelompok NTG dan Non NTG dengan jumlah masing-masing kelompok 35 (27,3%) orang untuk kelompok NTG dan 93 (72,7%) orang untuk kelompok Non NTG. Sebaran usia tertinggi terdapat pada rentang 50-59 tahun yaitu sebanyak 58 orang (45,3%) dan terendah pada usia 70-79 tahun yaitu sebanyak 2 orang (1,6%). 113 orang (88,3%) berusia antara 40-59 tahun, hasil ini cukup sesuai dengan penelitian Maharani *et al.* (2019) di Kabupaten Malang dari 22.093 responden yang berusia 40-59 tahun sebanyak 70,3%. Responden wanita sebanyak 104 orang (81,3%). Proporsi hasil penelitian ini berbeda dibandingkan dengan penelitian Maharani *et al.* (2019) di Kabupaten Malang dari 22.093 responden wanita sebanyak 12.512 (56,6%)<sup>84, 86, 87</sup>.

Tekanan darah sistole responden terbanyak pada kategori  $\geq 130$  mmHg yaitu 80 orang (62,5%) dan tekanan darah diastole terbanyak pada kategori  $\geq 85$  mmHg yaitu 68 orang (53,1%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Maharani *et al.* (2019) di Kabupaten Malang yang menunjukkan bahwa rata-rata responden menderita hipertensi. Variabel obesitas tertinggi pada kategori BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> yaitu sebanyak 61 responden (47,7%) dan terendah pada kategori BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> yaitu sebanyak 33 orang (25,8%). Penelitian dari Harbuwono *et al.* (2018) menunjukkan prevalensi obesitas di Indonesia sebesar 23,1%<sup>84, 86, 87</sup>.

## 6.2 Pengaruh Faktor Risiko Terhadap NTG

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *Obstructive Sleep Apneu Syndrome* dikaitkan dengan neuropati optik dan glaukoma. Khandgave *et al.* (2013) menjelaskan bahwa penderita dengan *sleep apnea* berisiko untuk menderita POAG atau NTG. Ada beberapa faktor yang terlibat dalam patogenesis glaukoma dan perubahan struktural retina dan ONH pada OSAS. Patofisiologi glaukoma pada OSAS cukup kompleks dan berhubungan dengan berbagai aktivitas fisiologis seperti hipoksia, vaskular, dan faktor mekanis<sup>88</sup>.

Pada hipoksia, distribusi oksigen pada mata memegang peranan penting untuk fungsi seluler dan pembentukan jaringan. Sel-sel saraf juga membutuhkan konsumsi oksigen dan glukosa sebagai penghasil energi dalam bentuk adenosin



trifosfat (ATP). Mitokondria dalam sel membutuhkan oksigen untuk memecah glukosa melalui proses fosforilasi oksidatif untuk menghasilkan ATP. Oleh karena itu, episode apnea-hipopnea berulang akan menyebabkan hipoksia dan hiperkapnia yang akan menurunkan pO<sub>2</sub> dan meningkatkan pCO<sub>2</sub>. Episode hipoksia yang berkepanjangan ini secara langsung merusak ONH, sel ganglion retina (SGR), dan aksonnya. Hipoksia akan menyebabkan stres oksidatif dan peradangan dengan meningkatkan spesies oksigen reaktif dan marker inflamasi yang selanjutnya menyebabkan disfungsi mitokondria pada SGR dan pada akhirnya dapat menyebabkan glaukoma<sup>42, 89, 90</sup>.

Pada faktor vaskular, OSAS menyebabkan perubahan vaskular dan disregulasi vaskular ONH. Hasil penelitian menunjukkan bahwa OSAS berhubungan dengan hipertensi, aterosklerosis arteri karotis, disfungsi endotel vaskular, disfungsi sistem saraf otonom, dan peningkatan tekanan intrakranial. Retina dan ONH membutuhkan aliran darah yang konstan untuk memenuhi kebutuhan metabolismenya yang tinggi. OSAS menyebabkan suplai darah yang tidak mencukupi dan mempengaruhi nutrisi ke RNFL dan saraf optik<sup>34, 91</sup>.

Berkaitan dengan faktor mekanis, peningkatan TIO menyebabkan kematian SGR dan progresifitas glaukoma. Pada pasien OSAS, dilaporkan bahwa peran TIO dalam progresifitas glaukoma sangat minim dan tidak jelas. Kerusakan ONH dapat diakibatkan oleh disregulasi vaskular, iskemia dan perfusi saraf optik yang abnormal dapat terjadi meskipun TIO normal. Selain posisi terlentang di malam hari saat tidur, obesitas juga merupakan salah satu faktor risiko TIO tinggi karena jaringan adiposa intraorbital yang berlebihan dan peningkatan tekanan vena episklera. Tekanan intrakranial akan meningkat selama episode apnea-hipopnea dan mengubah tekanan perfusi serebral<sup>9, 90</sup>.

Chen *et al.* (2014) menyelidiki apakah strategi pengobatan yang berbeda dari OSAS dikaitkan dengan risiko NTG pada populasi Taiwan. Regresi Cox multivariabel digunakan untuk memperkirakan *Hazard Ratio* (HR) setelah disesuaikan untuk jenis kelamin, usia, hipertensi, diabetes, hiperlipidemia, dan penyakit jantung koroner. Hasilnya ditemukan HR NTG yang disesuaikan untuk pasien OSAS adalah 1,88 (95% CI: 1,46-2,42), dibandingkan dengan kontrol. Kesimpulannya OSAS berhubungan dengan peningkatan risiko NTG. Penelitian dari Lin *et al.* (2011) bertujuan untuk menentukan prevalensi NTG pada pasien dengan OSAS. Hasilnya di antara pasien OSAS, NTG ditemukan pada 12 pasien dengan prevalensi 5,7%, yang lebih tinggi dari itu pada kelompok normal (P =



0,003). Kesimpulannya pasien dengan OSAS memiliki prevalensi NTG yang tinggi, terutama pada pasien dengan OSAS sedang dan berat<sup>33, 92</sup>.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Risiko OSAS Sedang dan Tinggi tidak berpengaruh signifikan terhadap NTG ( $p=0,17$  &  $p=0,75$ ). Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian-penelitian diatas dan teori yang ada. Beberapa faktor yang menyebabkan hasil penelitian yang berbeda adalah penggunaan kuisiener STOP-Bang sebagai penentuan besarnya risiko OSAS, dimana penelitian yang menunjukkan hubungan antara OSAS dan NTG sebagian besar menggunakan polisomnografi sebagai *gold standart* pemeriksaan. Seperti telah dibahas sebelumnya, STOP-Bang score hanya dapat mendiagnosis risiko OSAS, bukan diagnosis pasti OSAS meskipun sensitifitas STOP-Bang cukup tinggi untuk mendiagnosa OSAS dibandingkan kuisiener yang lain menurut penelitian dari Afif *et al.* (2021) yang menunjukkan sensitifitas dan spesifisitas kuisiener STOP-Bang sebesar 94% dan 45% dibandingkan PSG. Ada hubungan yang signifikan antara kuisiener STOP-BANG dengan AHI pada pasien mendengkur yang menjalani PSG. Penelitian dari Prayitnaningsih *et al.* (2021) yang juga meneliti hubungan antara Risiko OSAS dan NTG menggunakan kuisiener STOP-Bang juga menunjukkan hasil yang tidak signifikan dengan nilai signifikansi sebesar 0,617 ( $p>0,05$ ). Hasil penelitian dari Cabrera *et al.* (2018) menunjukkan bahwa risiko OSAS sedang/berat yang diukur dengan kuisiener STOP-Bang tidak berkorelasi dengan ada atau tidaknya glaukoma (semua tipe), keparahan glaukoma, progresifitas glaukoma dan TIO<sup>32, 93-96</sup>.

Hasil penelitian yang menyebutkan bahwa Risiko OSAS tidak berpengaruh signifikan terhadap NTG diduga dikarenakan tingginya kasus NTG pada pasien non obesitas. Seperti telah dibahas sebelumnya obesitas juga merupakan salah satu faktor risiko OSAS dan NTG karena jaringan adiposa intraorbital yang berlebihan dan peningkatan tekanan vena episklera. Pada penderita obesitas, timbunan lemak di saluran pernapasan bagian atas mempersempit jalan napas. ada penurunan aktivitas otot di jalan napas, yang menyebabkan episode hipoksia dan apnea, yang pada akhirnya menyebabkan apnea. Schwab *et al.* (2003) menyebutkan bahwa faktor-faktor yang meningkatkan risiko sleep apnea yang tidak berhubungan dengan obesitas dapat disebabkan oleh besar volume lidah, dinding faring lateral, dan volume total jaringan lunak. Zonato *et al.* (2007) menyebutkan bahwa pada pasien OSAS memiliki deviasi septum yang parah dan konka yang membesar dibandingkan



dengan yang non apnea. Hasil penelitian-penelitian tersebut menunjukkan bahwa OSAS dapat terjadi pada responden non obesitas dengan kelainan anatomi jalan napas<sup>9, 90, 97, 98</sup>.

Mekanisme dasar yang mendasari hubungan langsung antara HbA1c dan NTG dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Salah satunya adalah terkait peningkatan TIO. Hiperglikemia dapat meningkatkan TIO dengan mengganggu fungsi trabecular meshwork. Selain itu diabetes dapat meningkatkan kekakuan kornea dan ketebalan kornea sentral yang dapat mengaburkan pengukuran TIO. Namun, hubungan antara diabetes dan peningkatan TIO lemah, menunjukkan bahwa hubungan antara diabetes dan glaukoma mungkin tidak tergantung pada peningkatan TIO<sup>13, 69</sup>.

Teori mekanisme vaskular dapat digunakan untuk menjelaskan hubungan peningkatan risiko glaukoma pada pasien dengan diabetes di luar dari faktor peningkatan TIO. Diabetes menyebabkan kerusakan mikrovaskular dan dapat mempengaruhi autoregulasi vaskular retina dan ONH. Kerusakan pembuluh darah dapat mengurangi aliran darah dan merusak difusi oksigen. Kerusakan sel endotel dapat mengurangi kemampuan autoregulasi untuk melindungi terhadap fluktuasi TIO dan tekanan darah, yang dapat menyebabkan hipoksia relatif dan kerusakan ONH dan RNFL. Selanjutnya, perubahan vaskular pada diabetes dapat meningkatkan kerentanan retina terhadap kerusakan lebih lanjut terkait POAG atau peningkatan TIO. Selain perubahan vaskular, diabetes dapat merusak fungsi glial fisiologis dan neuron di retina, yang dapat meningkatkan SGR menjadi NOG<sup>14, 68</sup>.

Hasil penelitian menunjukkan HbA1c berpengaruh signifikan terhadap NTG ( $p=0,03$ ). Jika responden memiliki HbA1c diabetes maka kecenderungan untuk mengalami NTG menjadi 3,33 kali lipat dibandingkan HbA1c Normal. Gangguan autoregulasi dan meningkatnya kerentanan SGR untuk apoptosis dianggap sebagai mekanisme utama dalam perkembangan glaukoma pada pasien DM dan hasil dari beberapa penelitian berbasis populasi mendukung teori tersebut. Penelitian dari Kim *et al.* (2014), Newman-Casey *et al.* (2011) & Lin *et al.* (2010) mengungkapkan hubungan yang signifikan antara DM dan NTG, memperkuat hipotesis sebelumnya<sup>13, 99-101</sup>

Hasil penelitian menunjukkan Usia 50-59 berpengaruh signifikan terhadap NTG ( $p=0,01$ ). Jika responden berusia 50-59 Tahun maka kecenderungan untuk mengalami NTG menjadi 2,67;/ kali lipat dibandingkan responden berusia 40-49



Tahun. Mi, *et al.* (2014) berpendapat bahwa NTG adalah penyakit kronis yang lebih banyak menyerang orang tua daripada orang muda. Investigasi tentang efek jangka panjang dari ekspresi berlebihan ET-1 dapat memberikan informasi tentang mekanisme NTG. Hasil penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa degenerasi retina seperti NTG muncul secara progresif seiring bertambahnya usia pada tikus transgenik, dengan ekspresi ET-1 yang berlebihan dalam sel endotel vaskular (tikus TET-1)<sup>5, 93</sup>.

Faktor penuaan merupakan faktor risiko penting dalam studi demografi glaukoma, terutama di NTG. Berkenaan dengan faktor penuaan, glaukoma dianggap sebagai penyakit yang berkaitan dengan usia. Berkenaan dengan sel, faktor penuaan diduga berperan dalam kerusakan DNA sel dan mitokondria pada mamalia. Banyak temuan klinis dan eksperimental telah menunjukkan bahwa faktor-faktor yang berhubungan dengan penuaan terlibat dalam mekanisme glaukoma. Amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ), faktor toksik neuronal utama pada alzheimer, adalah salah satu hubungan molekuler antara glaukoma dan penyakit neurodegeneratif sistem saraf pusat. Penelitian menunjukkan bahwa  $A\beta$  berperan dalam apoptosis SGR, dengan atau tanpa peningkatan TIO. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa iskemia dapat meningkatkan jumlah  $A\beta$  dalam jaringan yang menunjukkan bahwa mekanisme serupa mungkin terjadi dalam NTG<sup>5</sup>.

Hasil penelitian juga menunjukkan Sistole > 130 mmHg berpengaruh signifikan terhadap NTG ( $p=0,04$ ). Jika responden mengalami hipertensi maka kecenderungan untuk mengalami NTG menjadi 2,64 kali lipat dibandingkan responden dengan sistole normal. Pengaruh signifikan didapatkan jika uji dilakukan secara simultan, hasil uji parsial tidak menunjukkan hasil yang signifikan. Dapat disimpulkan bahwa hipertensi bersifat sinergis dengan variabel yang lain untuk mempengaruhi NTG. Di antara berbagai faktor non-TIO, faktor vaskular dicurigai sebagai penyebab penting NOG pada pasien dengan NTG. Faktor-faktor vaskular ini termasuk migrain, *Peripheral vascular disease* (PVD), hipertensi, diabetes, dan stroke<sup>21</sup>.

Berdasarkan beberapa hasil penelitian, hipertensi berhubungan dengan POAG. Beberapa penelitian *case-controlled* berbasis populasi besar sebelumnya telah melaporkan hubungan positif antara hipertensi dan POAG. Namun, *the Barbados Eye Study* (2012), yang melibatkan populasi kulit hitam, melaporkan bahwa hipertensi menurunkan risiko POAG. Kim *et al.* (2014), Lee *et al.* (2017), Newman-Casey *et al.* (2011) & Lin *et al.* (2010) menunjukkan hubungan antara



hipertensi dan NTG sedangkan penelitian Koz *et al.* (2009) dan Tan *et al.* (2009) tidak menunjukkan hubungan yang signifikan.

Temuan yang tidak sesuai ini mungkin terutama disebabkan oleh jumlah sampel dalam penelitian. Penelitian Koz *et al.* (2009) memiliki sampel yang paling sedikit yaitu hanya 148 orang. Hal ini dikarenakan penelitian hanya terbatas pada satu rumah sakit tertentu dan kasus tertentu saja. Tan *et al.* (2009) juga memiliki sampel yang sedikit dikarenakan penelitian dilakukan pada suatu cluster penduduk di daerah tertentu sehingga jumlah sampel hanya sekitar 3280 orang. Sampel yang sedikit dapat mempengaruhi jumlah kasus NTG & faktor-faktor komorbiditasnya yang terdapat dalam populasi tersebut. Hal tersebut akan mempengaruhi perhitungan statistik dan hasil penelitian<sup>68, 69</sup>.

Faktor lain yang mempengaruhi perbedaan hasil adalah perbedaan dalam etnis dari populasi. Hal ini dari beberapa penelitian menunjukkan prevalensi POAG dan NTG secara signifikan berbeda di antara populasi Asia, kulit putih dan Afrika. Faktor-faktor lain yang mungkin menyebabkan hasil yang berbeda termasuk perbedaan desain penelitian dan definisi NTG dan hipertensi<sup>21, 68, 99</sup>.

Berdasarkan variabel lain yang berhubungan dengan NTG, hasil penelitian menunjukkan berat badan normal & *overweight* berpengaruh signifikan terhadap NTG ( $p=0,01$  &  $p=0,02$ ). Jika responden memiliki berat badan *overweight* maka kecenderungan untuk mengalami NTG menjadi 2,8 kali lipat dibandingkan yang mengalami obesitas. Jika responden memiliki berat badan normal maka kecenderungan untuk mengalami NTG menjadi 2,94 kali lipat dibandingkan yang mengalami obesitas.

Hasil penelitian ini berbeda dengan kerangka teori yang menyebutkan bahwa obesitas dapat mempengaruhi timbulnya NTG, akan tetapi pada penelitian ini responden yang memiliki berat badan normal dan *overweight* malah memiliki risiko yang lebih besar untuk terjadinya NTG. Sampai saat ini, hubungan sebab akibat antara obesitas dan perkembangan NTG masih belum jelas. Sebuah hipotesis dari Ankur Gupta (2013) tentang hubungan antara obesitas dan perkembangan glaukoma menyebutkan adalah bahwa hiperleptinemia yang menyertai obesitas dapat menjadi faktor neuroprotektif untuk glaukoma. Ankur Gupta (2013) menunjukkan bahwa leptin dapat memiliki manfaat neuroprotektif yang signifikan pada SGR melalui perlambatan proses apoptosis, yang merupakan mekanisme signifikan kematian sel SGR pada glaukoma<sup>102, 103</sup>.



Faktor lain mungkin hubungan antara tekanan cairan serebrospinal (CSFP) dan massa tubuh. Penurunan CSFP dapat menyebabkan hilangnya akson SGR pada glaukoma. CSFP yang lebih rendah dapat meningkatkan risiko kerusakan glaukoma. Beberapa penelitian telah menemukan bahwa CSFP lebih rendah pada pasien NTG. Menurut penelitian sebelumnya, BMI telah dikaitkan secara positif dengan CSFP. Dimana CSFP yang meningkat akan mengurangi perbedaan tekanan translaminar dan mungkin berperan protektif terhadap progresifitas glaukoma. Dengan asumsi bahwa CSFP yang rendah dikaitkan dengan NTG sebagaimana ditunjukkan oleh penelitian sebelumnya, BMI yang rendah berpotensi menjadi faktor risiko untuk NTG. Ini sesuai dengan penelitian terbaru oleh Pasquale *et al.* (2010) yang menemukan bahwa pada wanita, BMI yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko NTG yang lebih rendah dengan tekanan intraokular 21 mmHg atau kurang saat didiagnosis. Dapat disimpulkan bahwa penyebab NTG pada pasien obesitas kemungkinan lebih didominasi oleh faktor vaskular dibandingkan faktor mekanik<sup>104-106</sup>.

### 6.3 Pengaruh Faktor Risiko Terhadap Parameter Glaukoma

Penelitian dari Lin *et al.* (2011) melakukan pemeriksaan polisomnografi untuk mendiagnosis OSAS. Semua peserta kemudian menjalani evaluasi oftalmologi lengkap, termasuk evaluasi RNFL. Hasilnya didapatkan hipotesis adanya penurunan perfusi okuli akibat hipoksia dan vasospasme yang diobservasi pada pasien OSAS menyebabkan penipisan RNFL<sup>92</sup>.

*Obstructive Sleep Apnea Syndrome* memiliki peran dalam memperparah glaukoma dan juga pada NTG. Penelitian dari Sergi *et.al.* (2007) menunjukkan prevalensi NTG pada pasien dengan OSAS adalah 5,9 % dan pasien dengan OSAS memiliki 3-4 kali risiko lebih tinggi untuk menjadi POAG atau NTG dan sebaliknya. Boland *et.al.* (2007) mengevaluasi secara detail faktor-faktor yang berkontribusi terhadap perkembangan glaukoma, dan sleep apnea merupakan salah satunya. Insufisiensi vaskular dan peningkatan TIO dapat menyebabkan apoptosis SGR dan mengarah pada perkembangan glaukoma. Insufisiensi vaskular terjadi akibat penurunan aliran darah okuli, penurunan tekanan perfusi okuli, deregulasi vaskular, atau peningkatan tekanan trans-lamina kribrosa. Penderita OSAS cenderung mengalami peningkatan nilai TIO, yang diduga terkait dengan peningkatan indeks massa tubuh dan RNFL yang disertai dengan defek lapang pandang<sup>7-11</sup>.



*Obstructive Sleep Apneu Syndrome* dikaitkan dengan neuropati optik dan glaukoma. Selain itu, pasien dengan POAG atau NTG merupakan populasi berisiko tinggi untuk sindrom *sleep apnea*. NOG ditandai dengan peningkatan ukuran papil nervus optikus dan penipisan RNFL. Tanda-tanda glaukoma pertama kali terjadi dengan penipisan RNFL diikuti dengan penggaungan papil nervus optikus. Penipisan RNFL dan penggaungan CDR diikuti oleh defek lapang pandang. Penderita glaukoma bisa kehilangan 40% retinal akson sel ganglion sebelum defek lapang pandang dirasakan oleh pasien. Deteksi dini penipisan RNFL memberikan kesempatan untuk mendeteksi glaukoma pada fase awal<sup>39, 40</sup>.

Perubahan fungsi juga terjadi pada retina dan papil nervus optikus pada pasien dengan OSAS. Fungsi yang berubah terdapat pada lapang pandang dan TIO. Pada kelainan lapang pandang yang disebabkan hipoksia, stres oksidatif, disregulasi vaskular, dan penurunan perfusi ONH merupakan faktor risiko kematian SGR pada OSAS. Kematian neuronal ini berakibat pada penipisan RNFL dan penurunan sensitifitas respon pada area lapang pandangan. Ferrandez *et al.* (2014) meneliti sensitifitas retina pada pasien OSAS menggunakan *standard automated perimeter* (SAP), dimana sebagian besar menunjukkan penurunan sensitifitas jika dibandingkan dengan kelompok kontrol. *Apnea Hypopnea Index* secara signifikan berhubungan dengan MD, PSD, dan VFI. Tsang *et al.* (2006) melaporkan baik MD maupun PSD menunjukkan perbedaan signifikan antara OSAS dengan kelompok kontrol dan pasien OSAS derajat sedang-berat berhubungan dengan banyaknya insiden defek lapang pandangan. Sergi *et al.* (2007) melaporkan bahwa AHI berhubungan signifikan dengan MD baik mata kanan maupun kiri. Penelitian Nergiz *et al.* (2014) menyebutkan penurunan signifikan pada ketebalan RNFL hanya pada pasien dengan OSAS berat dibandingkan dengan kelompok lain dan penurunan ketebalan sel ganglion makula dalam kelompok OSAS yang berat dibandingkan dengan kelompok kontrol. Parameter VFI secara signifikan memburuk di semua sub kelompok OSAS dibandingkan dengan grup kontrol. Ditemukan data yang berbeda seperti parameter saraf optik normal atau meningkat sebagai akibat dari papiledema yang ringan, yang dapat menutupi kemungkinan kehilangan aksional peripapillar<sup>41, 42</sup>.

Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa Risiko OSAS rendah, sedang dan tinggi yang diukur dengan STOP-Bang Score tidak berpengaruh signifikan



terhadap RNFL, MD dan CDR. Penelitian dari Prayitnaningsih *et al.* (2021) juga menunjukkan tidak didapatkan hubungan antara STOP-Bang Score dengan RNFL ( $p=0,06$ ), MD ( $p=0,939$ ) dan CDR ( $p=0,619$ ). Penelitian dari Cabrera *et al.* (2018) menunjukkan bahwa pasien dengan risiko rendah untuk OSAS tidak berbeda dalam tingkat keparahan glaukoma, kontrol TIO, atau progresifitas (RNFL, MD dan CDR) dibandingkan dengan pasien yang berisiko atau berisiko tinggi untuk OSAS. Hasil penelitian dari Wozniak *et al.* (2019) menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan kelainan lapang pandang pada grup POAG dan grup kontrol. Dari hasil analisis dengan regresi logistik ordinal, AHI bukan merupakan prediktor penyakit yang signifikan untuk MD ( $p=0,40$ ). Dari hasil analisis statistik dengan regresi linier didapatkan AHI tidak dapat memprediksi penipisan RNFL dalam model *unadjusted* dan tetap tidak signifikan dalam model multivariabel. Dalam model multivariabel, usia yang lebih tua, jenis kelamin perempuan, dan tingkat miopia yang lebih tinggi adalah prediktor independen penipisan RNFL. Selain itu, tidak ada perbedaan ketebalan RNFL antara responden dengan dan tanpa OSAS. Ketebalan RNFL tidak berbeda ketika responden tanpa OSAS dibandingkan dengan penderita OSAS sedang hingga berat<sup>93, 94, 107</sup>.

Dikarenakan hasil yang tidak signifikan antara risiko OSAS dan NTG, kami melakukan *stratified* sampel penelitian dengan mengambil sampel obesitas saja. Sampel obesitas diambil dikarenakan obesitas sama-sama mempengaruhi risiko OSAS dan NTG. Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa apabila dilakukan *stratified* terhadap sampel dengan obesitas, ditemukan bahwa Risiko OSAS Tinggi berpengaruh signifikan terhadap CDR ( $p=0,02$ ). Jika responden memiliki Risiko OSAS Tinggi maka kecenderungan untuk mengalami untuk memiliki CDR  $>0,5$  menjadi 4,22 kali lipat dibandingkan Risiko OSAS Ringan. Obesitas diduga memiliki dua pengaruh mekanis yang berbeda pada kolapsnya jalan napas faring. Pertama, obesitas meningkatkan jaringan lunak di sekitar saluran napas faring dalam ruang maksilomandibula yang terbatas yang menempati dan menyempitkan besarnya faring. Kedua, obesitas, terutama obesitas sentral, meningkatkan volume lemak viseral dan menurunkan volume paru-paru. Kolapsnya dinding faring meningkat dengan berkurangnya volume paru-paru. Mekanisme kerja sistem saraf jika terjadi kelainan struktural yang berfungsi yang bekerja selama bangun hilang selama tidur, menyebabkan obstruksi faring. Pasien dengan OSAS menunjukkan peningkatan TIO nokturnal,



yang terkait dengan posisi terlentang/supine dan jaringan adiposa orbital yang meningkat tinggi karena obesitas<sup>108, 109</sup>

Teori mekanisme vaskular dapat digunakan untuk menjelaskan hubungan peningkatan risiko glaukoma pada pasien dengan diabetes diluar dari faktor peningkatan TIO. Diabetes menyebabkan kerusakan mikrovaskular dan dapat mempengaruhi autoregulasi vaskular retina dan saraf optik. Kerusakan pembuluh darah dapat mengurangi aliran darah dan merusak difusi oksigen. Kerusakan sel endotel dapat mengurangi kemampuan autoregulasi untuk melindungi terhadap fluktuasi TIO dan tekanan darah, yang dapat menyebabkan hipoksia relatif dan kerusakan papil optik dan RNFL. Selanjutnya, perubahan vaskular pada diabetes dapat meningkatkan kerentanan retina terhadap kerusakan lebih lanjut terkait POAG atau peningkatan TIO. Selain perubahan vaskular, diabetes dapat merusak fungsi glial fisiologis dan neuron di retina, yang dapat meningkatkan SGR menjadi NOG<sup>13, 21</sup>.

Hasil penelitian dari Garcia- Martin (2019) menunjukkan hubungan yang signifikan antara DM dengan penipisan RNFL. Hasil ini menunjukkan bahwa neurodegenerasi SGR muncul pada tahap awal DM, tetapi kehilangan aksonal di area makula mungkin tidak dapat dideteksi secara bersamaan. Kerusakan retina yang disebabkan oleh perkembangan penyakit mungkin memicu respons yang dimediasi imun yang mengarah pada peradangan intra dan ekstraseluler dan perubahan edema makula. Dengan demikian, ketebalan makula mungkin tidak akurat mencerminkan perubahan neurodegeneratif pada penderita. Area peripapiler mengandung densitas akson (RNFL) yang lebih tinggi dibandingkan dengan area makula, dan oleh karena itu, area ini harus dipertimbangkan sebagai lokasi yang optimal untuk mengevaluasi kehilangan aksonal pada pasien DM. RNFL ditemukan berkurang dibandingkan dengan kontrol, tidak hanya rata-rata tetapi terutama di sektor inferotemporal. Berkas papilomakular juga berkurang pada pasien, menunjukkan degenerasi jalur aksonal antara diskus optikus dan sel ganglion makula. Hasil ini juga menunjukkan korespondensi anatomis dengan distribusi sel ganglion makula, yang aksonnya sesuai dengan RNFL sektor temporal dan inferior diskus optikus<sup>110</sup>.

Nikki Dooreen *et al.* (2016) menjelaskan bahwa pada glaukoma, kerusakan struktural mendahului kerusakan fungsional. Pada diabetes, penelitian terbaru menunjukkan bahwa neurodegenerasi retina muncul bahkan sebelum kerusakan mikrovaskuler yang dapat dideteksi secara klinis. Stres oksidatif



menyebabkan apoptosis SGR. Studi terbaru secara konsisten menunjukkan bahwa RNFL makula dan lapisan sel ganglion lebih tipis pada pasien diabetes tanpa retinopati dibandingkan kontrol<sup>111</sup>.

Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa HbA1c Normal berpengaruh signifikan terhadap RNFL ( $p=0,04$ ), HbA1c Diabetes berpengaruh signifikan terhadap CDR ( $p=0,05$ ), akan tetapi HbA1c tidak berpengaruh signifikan terhadap MD. Pada pengaruh hubungan HbA1c dengan RNFL, Odd rasio HbA1c Diabetes sebesar 2,22 artinya jika responden memiliki HbA1c Diabetes maka kecenderungan untuk mengalami penipisan RNFL menjadi 2,22 kali lipat dibandingkan HbA1c Normal. Pengaruh signifikan HbA1c Normal terhadap RNFL didapatkan jika uji dilakukan secara simultan, hasil uji parsial tidak menunjukkan hasil yang signifikan. Dapat disimpulkan bahwa HbA1c bersifat sinergis dengan variabel yang lain untuk mempengaruhi RNFL. Pada pengaruh hubungan HbA1c dengan CDR, Odd rasio HbA1c Diabetes sebesar 2,05 artinya jika responden memiliki HbA1c Diabetes maka kecenderungan untuk memiliki CDR  $>0,5$  menjadi 2,05 kali lipat dibandingkan HbA1c Normal.

Hasil penelitian dari Febrina *et al.* (2019) menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara kadar HbA1c dengan ketebalan RNFL pada semua kuadran dimana pasien HbA1c  $\geq 7\%$  memiliki risiko penipisan RNFL lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan HbA1c  $< 7\%$ . Hasil penelitian kami menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian dari Prayitnaningsih *et al.* (2021) yang menunjukkan hubungan antara HbA1c dengan MD ( $p=0,013$ ) sedangkan pada penelitian kami ditemukan hubungan antara HbA1c dengan RNFL & CDR. Hasil penelitian dari Sugimoto *et al.* (2010) menunjukkan bahwa penipisan RNFL yang signifikan terlihat di daerah superior antara pemeriksaan awal dan setelah 4 bulan ( $P = 0,043$ ). Hubungan antara perubahan HbA1c dan perubahan ketebalan RNFL diamati di daerah superior, temporal, dan inferior ( $P < 0,05$ ) setelah 4 bulan. Kerusakan vaskular dapat mengubah konstruksi jaringan dan diduga kerusakan RNFL diikuti oleh perubahan ini sebagai aspek dari perubahan neurodegenerik. Beberapa mekanisme molekuler dapat berpartisipasi dalam perubahan ini. Hasil penelitian dari Sihombing *et al.* (2020) menunjukkan pada pasien POAG dengan diabetes, peningkatan kadar HbA1c dapat menyebabkan kerusakan ONH yang ditandai dengan membesarnya CDR dan defek pada lapang pandang penderita yang berhubungan dengan lama penderita mengalami DM<sup>93, 111-114</sup>.



Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa Usia 50-59 tahun & Usia  $\geq 60$  Tahun berpengaruh signifikan terhadap MD ( $p=0,00$  &  $p=0,01$ ), jika responden berusia 50-59 Tahun maka kecenderungan untuk mengalami perburukan MD menjadi 5,66 kali lipat dibandingkan responden berusia 40-49 Tahun. Jika responden berusia  $\geq 60$  Tahun maka kecenderungan untuk mengalami perburukan MD menjadi 5,53 kali lipat dibandingkan responden berusia 40-49 Tahun. Hasil penelitian kami juga menunjukkan bahwa Usia 50-59 tahun & Usia  $\geq 60$  Tahun berpengaruh signifikan terhadap CDR ( $p=0,01$  &  $p=0,02$ ), jika responden berusia 50-59 Tahun maka kecenderungan untuk memiliki CDR  $>0,5$  menjadi 2,27 kali lipat dibandingkan responden berusia 40-49 Tahun. Jika responden berusia  $\geq 60$  Tahun maka kecenderungan untuk memiliki CDR  $>0,5$  menjadi 3,39 kali lipat dibandingkan responden berusia 40-49 Tahun.

Penelitian Kim *et al.* (2016) menunjukkan hubungan yang signifikan antara Usia dengan MD ( $P=0,001$ ) dan CDR ( $P=0,001$ ). Penelitian berbasis populasi dari Doucette (2015) menunjukkan bahwa telah menunjukkan bahwa bertambahnya usia merupakan faktor risiko utama untuk glaukoma. NTG sering terjadi pada pasien lanjut usia, tetapi biasanya tidak terlihat pada anak-anak atau remaja. Doucette (2015) menjelaskan bahwa NTG sebagai gangguan neurodegeneratif yang ditandai dengan kerusakan progresif pada SGR, yang menyebabkan kebutaan. Kematian SGR, kehilangan aksonal, dan kerusakan pada mikroglia di sekitarnya dapat mengklasifikasikan NTG di antara penyakit neurodegeneratif lainnya seperti penyakit Parkinson dan penyakit Alzheimer. Seperti pada gangguan neurodegeneratif lainnya, NTG dapat dibagi menjadi bentuk onset awal dan onset lanjutan, keduanya di antaranya diperkirakan hasil dari interaksi faktor genetik dan lingkungan<sup>4, 115</sup>.

Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa BMI normal berpengaruh signifikan terhadap MD ( $p=0,01$ ), jika responden memiliki berat badan normal maka kecenderungan untuk mengalami perburukan MD menjadi 5,26 kali lipat dibandingkan yang mengalami *overweight*. Penelitian Pasquale *et al.* (2010) menunjukkan bahwa indeks massa tubuh yang rendah berpotensi menjadi faktor risiko untuk glaukoma tekanan normal. BMI yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko NTG yang lebih rendah dengan tekanan intraokular 21 mmHg atau kurang saat didiagnosis. Ankur Gupta (2013) menyebutkan bahwa hiperleptinemia yang menyertai obesitas dapat menjadi faktor neuroprotektif untuk glaukoma. Faktor lain yang mungkin adalah CSFP yang rendah dikaitkan dengan NTG selaras



dengan BMI yang rendah berpotensi menjadi faktor risiko untuk NTG. Dapat disimpulkan bahwa penyebab NTG pada pasien obesitas kemungkinan lebih didominasi oleh faktor vaskular dibandingkan faktor<sup>102-105</sup>.

#### 6.4 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini menggunakan kuesioner STOP-Bang sehingga hanya dapat memperkirakan risiko OSAS dan bukan untuk menentukan diagnosis pasti OSAS. Pada penelitian ini pemeriksaan *cross-sectional* yang hanya dilakukan sekali pemeriksaan dapat mempengaruhi validitas dari penelitian. Pemeriksaan glaukoma tidak bisa hanya dilakukan satu kali, akan tetapi harus dilakukan pemeriksaan serial untuk menentukan diagnosis. Variasi dari TIO dapat mengaburkan diagnosis NTG dan POAG.

Penelitian ini menggunakan populasi dari penelitian SMARTHealth dimana 29.2% merupakan penderita penyakit kardiovaskuler. Oleh karena itu, banyak responden yang menderita penyakit metabolik seperti hipertensi dan obesitas yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Banyaknya responden yang dieksklusi dikarenakan hasil perimetri yang tidak valid diduga juga mempengaruhi hasil penelitian.



## BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

### 7.1 Kesimpulan

1. Tidak ada hubungan antara risiko OSAS yang diukur dengan kuesioner STOP-Bang dengan NTG. Pada responden obesitas, risiko OSAS yang tinggi meningkatkan risiko CDR yang besar.
2. Terdapat hubungan antara HbA1c dengan NTG. Jika responden memiliki HbA1c Diabetes maka memiliki risiko NTG menjadi 3,33 kali lipat dibandingkan HbA1c Normal.
3. Tidak ada hubungan antara risiko OSAS yang diukur dengan kuesioner STOP-Bang dengan MD, RNFL dan CDR
4. Terdapat hubungan antara HbA1c dengan RNFL & CDR, dimana responden dengan HbA1c Diabetes memiliki risiko penipisan RNFL 2,22 kali lipat dan 2,05 kali risiko CDR  $>0,5$  dibandingkan HbA1c Normal. Tidak ada hubungan antara HbA1c dengan MD.

### 7.2 Saran

Diperlukan alat ukur yang lebih realibel untuk mendiagnosis OSAS. Diharapkan ditemukan cara *screening* yang mudah, terjangkau dan cepat untuk mengidentifikasi kasus OSAS di masyarakat. Diharapkan peneliti selanjutnya dapat melakukan penelitian secara cohort, sehingga diagnosis NTG dapat lebih akurat.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Anderson DRJljo. Normal-tension glaucoma (Low-tension glaucoma). 2011; 59(Suppl1):S97.
2. Kung JS, Choi DY, Cheema AS, Singh KJMEAjoo. Cataract surgery in the glaucoma patient. 2015; 22(1):10.
3. Quigley HA, Broman ATJBjoo. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. 2006; 90(3):262-267.
4. Kim KE, Park K-H. Update on the prevalence, etiology, diagnosis, and monitoring of normal-tension glaucoma. The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2016; 5(1):23-31.
5. Mi X-S, Yuan T-F, So K-FJCiia. The current research status of normal tension glaucoma. 2014; 9:1563.
6. Hayreh SSJPir, research e. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it—myth and reality. 2001; 20(5):563-593.
7. Chen Y-Y, Lai Y-J, Yen Y-F, Shen Y-C, Wang C-Y, Liang C-Y, et al. Association between normal tension glaucoma and the risk of Alzheimer's disease: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. 2018; 8(11):e022987.
8. Aptel F, Chiquet C, Tamisier R, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Association between glaucoma and sleep apnea in a large French multicenter prospective cohort. 2014; 15(5):576-581.
9. Bayhan H, Bayhan SAJE. Choroidal thickness alterations in obstructive sleep apnea—hypopnea syndrome (OSAS). 2014; 28(11):1387.
10. Boland MV, Quigley HAJJog. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. 2007; 16(4):406-418.
11. Sergi M, Salerno DE, Rizzi M, Blini M, Andreoli A, Messenio D, et al. Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients. Journal of glaucoma. 2007; 16(1):42-46.
12. Chung F, Abdullah HR, Liao PJC. STOP-Bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. 2016; 149(3):631-638.
13. Zhao D, Cho J, Kim MH, Friedman DS, Guallar EJO. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. 2015; 122(1):72-78.
14. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Narushima C, Uji YJJoo. Retinal nerve fiber layer decrease during glycemic control in type 2 diabetes. 2010; 2010.
15. Cook C, Foster PJCJoO. Epidemiology of glaucoma: what's new? 2012; 47(3):223-226.
16. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi Study. 2004; 111(9):1641-1648.
17. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetti S, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population: the Egna-Neumarkt Study. 1998; 105(2):209-215.
18. Shen SY, Wong TY, Foster PJ, Loo J-L, Rosman M, Loon S-C, et al. The prevalence and types of glaucoma in Malay people: the Singapore Malay Eye Study. 2008; 49(9):3846-3851.
19. He M, Foster PJ, Ge J, Huang W, Zheng Y, Friedman DS, et al. Prevalence and clinical characteristics of glaucoma in adult Chinese: a population-based study in Liwan District, Guangzhou. 2006; 47(7):2782-2788.
20. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FAJJ. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. 2014; 311(18):1901-1911.



21. Lee SH, Kim GA, Lee W, Bae HW, Seong GJ, Kim CYJAO. Vascular and metabolic comorbidities in open-angle glaucoma with low-and high-teen intraocular pressure: a cross-sectional study from South Korea. 2017; 95(7):e564-e574.
22. Agarwal R, Gupta SK, Agarwal P, Saxena R, Agrawal SSJlJoo. Current concepts in the pathophysiology of glaucoma. 2009; 57(4):257.
23. Kamal D, Hitchings RJBjoo. Normal tension glaucoma—a practical approach. 1998; 82(7):835-840.
24. Ophthalmology TAAo. Basic and clinical Science Course (BCSC) Section 10 2008 [cited. Available
25. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein MJAOo. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. 2002; 120(10):1268-1279.
26. Kim T-W, Kim M, Lee EJ, Jeoung JW, Park KH. Intraocular Pressure—lowering Efficacy of Dorzolamide/Timolol Fixed Combination in Normal-tension Glaucoma. *Journal of glaucoma*. 2014; 23(5):329-332.
27. Fekete GT, Bex PJ, Taylor CP, Rhee DJ, Turalba AV, Chen TC, et al. Effect of brimonidine on retinal vascular autoregulation and short-term visual function in normal tension glaucoma. 2014; 158(1):105-112. e1.
28. Schulzer M, Airaksinen P, Alward W, Amyot M, Anderson D, Balazsi G, et al. Intraocular pressure reduction in normal-tension glaucoma patients. 1992; 99(9):1468-1470.
29. Lee W, Gangwani R, Chan J, Lai JJAI. The efficacy of treating normal tension glaucoma with a single session of selective laser trabeculoplasty. 2014.
30. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical ophthalmology: a systematic approach*. Elsevier Health Sciences; 2011.
31. Koseki N, Araie M, Tomidokoro A, Nagahara M, Hasegawa T, Tamaki Y, et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. 2008; 115(11):2049-2057.
32. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-Mora JM, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Review of the literature. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2012; 17(6):e925.
33. Chen H-Y, Chang Y-C, Lin C-C, Sung F-C, Chen W-CJJoo. Obstructive sleep apnea patients having surgery are less associated with glaucoma. 2014; 2014.
34. Kremmer S, Niederdräing N, Ayertey HD, Steuhl K-P, Selbach JMJS. Obstructive sleep apnea syndrome, normal tension glaucoma, and nCPAP therapy—a short note. 2003; 26(2):161-162.
35. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Archives of internal medicine*. 1997; 157(15):1746-1752.
36. Tiksnadi BB, Taufiqurrohman A, Permana AD, Fihaya FY, Sofiatin Y, Wahyudi K, et al. Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSAS) and Its Association with Hypertension in Jatinangor West Java. *The Open Hypertension Journal*. 2019; 11(1).
37. Bilgin GJBo. Normal-tension glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a prospective study. 2014; 14(1):27.
38. Supriyatno B, Deviani R. Obstructive sleep apnea syndrome pada Anak. *Sari Pediatri*. 2016; 7(2):77-84.



39. Kargi S, Altin R, Koksall M, Kart L, Cinar F, Ugurbas S, et al. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye*. 2005; 19(5):575-579.
40. Xin C, Zhang W, Wang L, Yang D, Wang J. Changes of visual field and optic nerve fiber layer in patients with OSAS. *Sleep and breathing*. 2015; 19(1):129-134.
41. Tsang C, Chong S, Ho C, Li M. Moderate to severe obstructive sleep apnoea patients is associated with a higher incidence of visual field defect. *Eye*. 2006; 20(1):38-42.
42. Casas P, Ascaso FJ, Vicente E, Tejero-Garcés G, Adiego MI, Cristóbal JA. Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013; 251(6):1625-1634.
43. Hamilton GS, Joosten SA. Obstructive sleep apnoea and obesity. *Australian family physician*. 2017; 46(7):460.
44. Dong Z, Xu X, Wang C, Cartledge S, Maddison R, Islam SMS. Association of overweight and obesity with obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Medicine*. 2020; 17:100185.
45. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MS, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019; 7(8):687-698.
46. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA, Benediktsdottir B, Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *European respiratory journal*. 2016; 47(1):194-202.
47. Lim DC, Mazzotti DR, Sutherland K, Mindel JW, Kim J, Cistulli PA, et al. Reinventing polysomnography in the age of precision medicine. *Sleep medicine reviews*. 2020; 52:101313.
48. de Zambotti M, Goldstone A, Claudatos S, Colrain IM, Baker FC. A validation study of Fitbit Charge 2™ compared with polysomnography in adults. *Chronobiology international*. 2018; 35(4):465-476.
49. Rundo JV, Downey III R. Polysomnography. In: *Handbook of clinical neurology*: Elsevier; 2019. p. 381-392.
50. Boulous MI, Jairam T, Kendzerska T, Im J, Mekhael A, Murray BJ. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019; 7(6):533-543.
51. Kashaninasab F, Alavi K, Farhadi M, Salehi M, Bandi MFG. A Comparative study of four Persian versions of sleep questionnaires for screening obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2017; 31:122.
52. Chiu H-Y, Chen P-Y, Chuang L-P, Chen N-H, Tu Y-K, Hsieh Y-J, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: a bivariate meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2017; 36:57-70.
53. Nagappa M, Wong J, Singh M, Wong DT, Chung F. An update on the various practical applications of the STOP-Bang questionnaire in anesthesia, surgery, and perioperative medicine. *Current opinion in anaesthesiology*. 2017; 30(1):118.
54. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, et al. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea among different populations: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2015; 10(12):e0143697.



55. Tan A, Yin JD, Tan LW, van Dam RM, Cheung YY, Lee C-H. Predicting obstructive sleep apnea using the STOP-Bang questionnaire in the general population. *Sleep medicine*. 2016; 27:66-71.
56. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2016; 149(3):631-638.
57. Nugroho TA. SIMULASI KENDALI PID PADA SISTEM ALAT BANTU PERNAFASAN (CPAP). 2018.
58. Karamanlı H, Özol D, Ugur KS, Yıldırım Z, Armutçu F, Bozkurt B, et al. Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients. *Sleep and Breathing*. 2014; 18(2):251-256.
59. Philip P, Bioulac S, Altena E, Morin CM, Ghorayeb I, Coste O, et al. Specific insomnia symptoms and self-efficacy explain CPAP compliance in a sample of OSAS patients. *PLoS One*. 2018; 13(4):e0195343.
60. Elena-Corina J. The Therapeutic Means of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). *Internal Medicine*. 2018; 15(1):35-48.
61. del Genio G, Limongelli P, Del Genio F, Motta G, Docimo L, Testa D. Sleeve gastrectomy improves obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): 5 year longitudinal study. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2016; 12(1):70-74.
62. Kara BY, Kalcan S, Özyurt S, Gümüş A, Özçelik N, Karadoğan D, et al. Weight Loss as the First-Line Therapy in Patients with Severe Obesity and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: the Role of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obesity Surgery*. 2020:1-10.
63. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Wellman A. Targeting endotypic traits with medications for the pharmacological treatment of obstructive sleep apnea. A review of the current literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(11):1846.
64. Hedner J, Grote L, Zou D. Pharmacological treatment of sleep apnea: current situation and future strategies. *Sleep medicine reviews*. 2008; 12(1):33-47.
65. C Abad V, Guilleminault C. Pharmacological treatment of obstructive sleep apnea. *Current pharmaceutical design*. 2011; 17(15):1418-1425.
66. Winslow DH, Bowden CH, DiDonato KP, McCullough PA. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an oral, extended-release formulation of phentermine/topiramate for the treatment of obstructive sleep apnea in obese adults. *Sleep*. 2012; 35(11):1529-1539.
67. Carvalho B, Hsia J, Capasso R. Surgical therapy of obstructive sleep apnea: a review. *Neurotherapeutics*. 2012; 9(4):710-716.
68. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto AJO. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. 2000; 107(7):1287-1293.
69. Tan GS, Wong TY, Fong C-W, Aung TJAoO. Diabetes, metabolic abnormalities, and glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. 2009; 127(10):1354-1361.
70. Kowall B, Rathmann W, Landgraf R. Is HbA1c a valid and feasible tool for the diagnosis of diabetes? *Diabetes research and clinical practice*. 2011; 93(3):314-316.
71. Bennett C, Guo M, Dharmage S. HbA1c as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetic medicine*. 2007; 24(4):333-343.
72. Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, Hosseinpanah F, Ismail-Beigi F. A view beyond HbA1c: role of continuous glucose monitoring. *Diabetes Therapy*. 2019; 10(3):853-863.
73. Gupta S, Jain U, Chauhan N. Laboratory diagnosis of HbA1c: a review. *J Nanomed Res*. 2017; 5(4):00120.



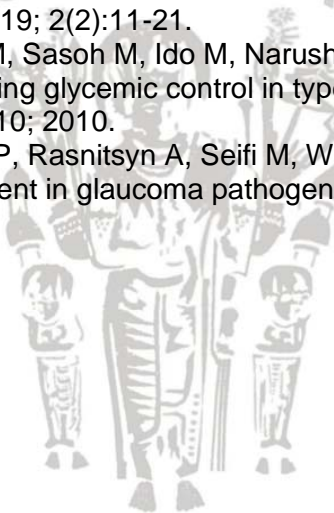
74. Gillery P. A history of HbA1c through clinical chemistry and laboratory medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2013; 51(1):65-74.
75. John WG, Mosca A, Weykamp C, Goodall I. HbA1c standardisation: history, science and politics. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2007; 28(4):163.
76. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomarker insights*. 2016; 11:BMI. S38440.
77. Saleh J. Glycated hemoglobin and its spinoffs: Cardiovascular disease markers or risk factors? *World journal of cardiology*. 2015; 7(8):449.
78. Lehman R, Krumholz HM. In: Tight control of blood glucose in long standing type 2 diabetes. 2009 British Medical Journal Publishing Group.
79. Choudhary A, Giardina P, Antal Z, Vogiatzi M. Unreliable oral glucose tolerance test and HbA1c in Beta Thalassaemia Major-A case for continuous glucose monitoring? *British journal of haematology*. 2013; 162(1):132.
80. Cobos L. Unreliable hemoglobin A1C (HBA1C) in a patient with new onset diabetes after transplant (nodat). *Endocrine Practice*. 2018; 24:43-44.
81. Thoma J, Stirn F, Kutter D. Influence of urea on HbA1c-determinations by Menarini HA-8140 and on the difference between immunoturbidimetric and HPLC-HbA1c-results. *Clinical laboratory*. 2000; 46(5-6):261-268.
82. Borg R, Persson F, Siersma V, Lind B, de Fine Olivarius N, Andersen C. Interpretation of HbA1c in primary care and potential influence of anaemia and chronic kidney disease: an analysis from the Copenhagen Primary Care Laboratory (CopLab) Database. *Diabetic Medicine*. 2018; 35(12):1700-1706.
83. McCarter RJ, Hempe JM, Chalew SA. Mean blood glucose and biological variation have greater influence on HbA1c levels than glucose instability: an analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2006; 29(2):352-355.
84. Maharani A, Praveen D, Oceandy D, Tampubolon G, Patel A. Cardiovascular disease risk factor prevalence and estimated 10-year cardiovascular risk scores in Indonesia: The SMARThealth Extend study. *PLoS one*. 2019; 14(4):e0215219.
85. Pattnaik S, Mohanty R, Pattnaik S. Prevalence of obstructive sleep apnea in an Indian population: using stop-bang questionnaire. *Asian J Pharm Clin Res*. 2018; 11(11):100-103.
86. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016; 19(2):104-112.
87. Harbuwono DS, Pramono LA, Yunir E, Subekti I. Obesity and central obesity in Indonesia: evidence from a national health survey. *Medical Journal of Indonesia*. 2018; 27(2):114-20.
88. Khandgave TP, Puthran N, Ingole AB, Nicholson AD. The assessment of sleep apnoea as a risk factor in glaucoma. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013; 7(7):1391.
89. Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C, Goulielmos GN, Siganos CS, Spandidos DA, et al. Normal-tension glaucoma: Pathogenesis and genetics. 2019; 17(1):563-574.
90. Liu S, Lin Y, Liu X. Meta-analysis of association of obstructive sleep apnea with glaucoma. *Journal of glaucoma*. 2016; 25(1):1-7.
91. Casas P, Ascaso FJ, Vicente E, Tejero-Garcés G, Adiego MI, Cristóbal JA. Visual field defects and retinal nerve fiber imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome and in healthy controls. *BMC ophthalmology*. 2018; 18(1):66.



92. Lin P-W, Friedman M, Lin H-C, Chang H-W, Wilson M, Lin M-C. Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. 2011; 20(9):553-558.
93. Prayitnaningsih S, Asrory VDO, Nusanti S, Listyaningsih E, Siswanto BB, Santoso A. ASSOCIATION OF HBA1C AND NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO WITH NORMAL-TENSION GLAUCOMA IN METABOLIC SYNDROME AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA RISK PATIENTS. Malang Neurology Journal. 2021; 7(2):149-155.
94. Cabrera M, Benavides AM, Hallaji NA, Chung SA, Shapiro CM, Trope GE, et al. Risk of obstructive sleep apnea in open-angle glaucoma versus controls using the STOP-Bang questionnaire. Canadian Journal of Ophthalmology. 2018; 53(1):76-80.
95. Afif Z, Oktavriana B, Widyastuti F, Arisetianto C, Rakhmatiar R, Rasyid HA. The 3rd Sleep Congress of Asian Society of Sleep (ASSM 2021) [In: Diagnostic Test of STOP BANG Questionnaire, Berlin Questionnaire, Snoring Score, and Stanford Sleepiness Scale Compared With Apnea/Hypopnea Index in Obstructive Sleep Apnea Patient at dr. Saiful Anwar Malang Hospital. 2021. Beijing, China:
96. Afif Z, Husna M, Nandar S. Correlation between stop-bang questionnaire and apnea hypopnea index (AHI) in snoring patients who underwent polysomnography at Saiful Anwar General Hospital Malang. Journal of the Neurological Sciences. 2017; 381:291-292.
97. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003; 168(5):522-530.
98. Zonato AI, Martinho FL, Bittencourt LR, de Oliveira Camponês Brasil O, Gregório LC, Tufik S. Head and neck physical examination: comparison between nonapneic and obstructive sleep apnea patients. The Laryngoscope. 2005; 115(6):1030-1034.
99. Kim M, Jeoung JW, Park KH, Oh WH, Choi HJ, Kim DM. Metabolic syndrome as a risk factor in normal-tension glaucoma. 2014; 92(8):e637-e643.
100. Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, Musch DC, Stein DJ. The relationship between components of metabolic syndrome and open-angle glaucoma. 2011; 118(7):1318-1326.
101. Lin H-C, Chien C-W, Hu C-C, Ho J-D. Comparison of comorbid conditions between open-angle glaucoma patients and a control cohort: a case-control study. 2010; 117(11):2088-2095.
102. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. New England Journal of Medicine. 1996; 334(5):292-295.
103. Gupta A. Leptin as a neuroprotective agent in glaucoma. Medical hypotheses. 2013; 81(5):797-802.
104. Ren R, Wang N, Zhang X, Tian G, Jonas JB. Cerebrospinal fluid pressure correlated with body mass index. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2012; 250(3):445-446.
105. Pasquale LR, Willett WC, Rosner BA, Kang JH. Anthropometric measures and their relation to incident primary open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2010; 117(8):1521-1529.
106. Ren R, Zhang X, Wang N, Li B, Tian G, Jonas JB. Cerebrospinal fluid pressure in ocular hypertension. Acta ophthalmologica. 2011; 89(2):e142-e148.



107. Wozniak D, Bourne R, Peretz G, Kean J, Willshire C, Harun S, et al. Obstructive sleep apnea in patients with primary-open angle glaucoma: no role for a screening program. *Journal of glaucoma*. 2019; 28(8):668-675.
108. Isono S, Warner DS, Warner MA. Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2009; 110(4):908-921.
109. Trivli A, Koliarakis I, Terzidou C, Goulielmos GN, Siganos CS, Spandidos DA, et al. Normal-tension glaucoma: Pathogenesis and genetics. *Experimental and therapeutic medicine*. 2019; 17(1):563-574.
110. Garcia-Martin E, Cipres M, Melchor I, Gil-Arribas L, Vilades E, Polo V, et al. Neurodegeneration in patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. *Journal of ophthalmology*. 2019; 2019.
111. Te NDSA, Tamesis-Villalon PM, Aguilar RN, Tumbocon JAJ, Corpus KD. Short Wavelength Automated Perimetry and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer in Early Diabetes. *Philipp J Ophthalmol*. 2016; 41:32-38.
112. Al-Bahlal A, Khandekar R, Al Rubaie K, Alzahim T, Edward DP, Kozak I. Changing epidemiology of neovascular glaucoma from 2002 to 2012 at king khaled eye specialist hospital, Saudi Arabia. *Indian journal of ophthalmology*. 2017; 65(10):969.
113. Art F, Ansyori A, Amin R. Relationship Between HbA1c Level with Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Diabetic Retinopathy. *Sriwijaya Journal of Ophthalmology*. 2019; 2(2):11-21.
114. Sugimoto M, Sasoh M, Ido M, Narushima C, Uji Y. Retinal nerve fiber layer decrease during glycemic control in type 2 diabetes. *Journal of ophthalmology*. 2010; 2010.
115. Doucette LP, Rasnitsyn A, Seifi M, Walter MA. The interactions of genes, age, and environment in glaucoma pathogenesis. *survey of ophthalmology*. 2015; 60(4):310-326.





LAMPIRAN

1. Kuesioner STOP-BANG

	Ya	Tidak
Apakah anda sering merasa lelah / mengantuk saat siang hari ?	Ya	Tidak
Apakah ada orang lain yang mengetahui anda berhenti bernapas saat tidur ?	Ya	Tidak
Apakah anda memiliki tekanan darah tinggi atau sedang dalam pengobatan penyaki tersebut ?	Ya	Tidak
BMI/Indeks massa tubuh > 35kg/m <sup>2</sup> ?	Ya	Tidak
Usia lebih dari 50 tahun ?	Ya	Tidak
Lingkar leher lebih dari 16 inci (40 cm) ?	Ya	Tidak
Jenis kelamin Pria ?	Ya	Tidak
<b>Skor Total</b>		





2. Keterangan Kelaikan Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia  
Telp. (62) (0341) 551611 Ext. 168; 569117; 567192 - Fax. (62) (0341) 564755  
http://www.fk.ub.ac.id e-mail : kep.fk@ub.ac.id

KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
("ETHICAL CLEARANCE")

No. 211 / EC / KEPK/ 07 / 2019

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

**JUDUL** : Pengembangan Biomarker Terjadinya Kelainan Mata, Ginjal, Saraf dan Paru pada Pasien Sindroma Metabolik.

**PENELITI UTAMA** : Dr. dr. Seskoati Prayitnaningsih, Sp.M(K)

**ANGGOTA** :

- |   |  |                               |
|---|--|-------------------------------|
| 1. Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes            | 14. dr. Arief Alamsyah, MARS             | 27. dr. Faradina Risza Q      |
| 2. Dr. dr. Hani Susianti, Sp.PK(K)        | 15. dr. Harun Al Rasyid, MPH             | 28. dr. Yurike Mandasari      |
| 3. Dr. dr. Susanthi Djayalaksana, Sp.P(K) | 16. dr. Yoga Waranugraha, Sp.JP          | 29. dr. Ferdy Kurniawan       |
| 4. Dr. dr. Nadia Artha Dewi, Sp.M(K)      | 17. dr. Sastia Rakhma, Sp.P              | 30. dr. Hendrian Dyatmiko     |
| 5. Dr. dr. Nina Handayani, Sp.M(K)        | 18. dr. Nuretha Hevy Purwaningtyas, M.Sc | 31. dr. Hartawan Tjahjadi P   |
| 6. Dr. dr. Rosy Aldina, Sp.M(K)           | 19. Annisa Rizky Maulidiana, S.Gz, M.Sc  | 32. dr. Vicia Belladona CH    |
| 7. dr. Hera Dwi Novita, Sp.M(K)           | 20. dr. Brahmantya Surya Pratama         | 33. dr. Rofa Husnul Khuluqi   |
| 8. dr. Nanda Wahyu Anandita, Sp.M(K)      | 21. dr. Heronita Pumamasari              | 34. dr. Tifani Kusuma Wardani |
| 9. dr. Aulia Abdul Hamid, Sp.M(K)         | 22. dr. Laura Christiani                 | 35. dr. Muhammad Arfan        |
| 10. dr. Hidayat Sujuti, Sp.M, PhD         | 23. dr. Robiatul Adawiyah                | 36. dr. Gracia Felamanda RH   |
| 11. dr. Cinthya Hapsari, Sp.M             | 24. dr. Ferdian Yanuar                   | 37. dr. Yunneke Renne X       |
| 12. dr. Wino Vrieda Vierlia, Sp.M         | 25. dr. Kurrotul Aini                    | 38. dr. Diah Puspita Rfasanti |
| 13. dr. Zamroni Afif, Sp.S, M.Biomed      | 26. dr. Arif Dikman Muttaqien            | 39. dr. Abdul Haris           |

**UNIT / LEMBAGA** : Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya Malang.

**TEMPAT PENELITIAN** : Kabupaten Malang, Rumah Sakit Universitas Brawijaya Malang, dan Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.

**DINYATAKAN LAIK ETIK.**

Malang,  
Ketua,



Prof. Dr. dr. Moch. Istiadid ES, Sp.S, Sp.BS(K), SH, M.Hum, Dr(Hk)  
NIPK. 20180246051611001

**Catatan :**

Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-FKUB Dalam Bentuk Soft Copy. Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik Penelitian (Amandemen Protokol)



No	NAMA	RM	MATA	OSAS	HbA1c	NTG	USIA	GENDER	SISTOLE	DIASTOLE	OBESITAS	MD	CDR	RNFL
1	QUROTUL AINI	031-VIII	OD	1	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1
2	Solikhah	044-VIII	OD	1	3	0	2	2	0	1	0	1	1	0
3	Yudi Priyanto	022-III	OD	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1
4	Ngatijan	028-I	OD	2	1	0	2	1	1	1	0	0	1	0
5	Rufaidah	034-III	OD	2	3	1	2	2	1	1	1	1	1	1
6	Muji Astutik	040-III	OD	2	1	1	1	2	0	0	2	1	1	1
7	Lilis Umsidah	064-III	OD	2	3	1	2	2	1	0	2	1	1	0
8	Pardi	071-III	OD	3	1	1	4	1	1	0	1	1	1	1
9	Indrayani	130-II	OD	3	1	1	1	2	1	1	2	0	1	1
10	Yanti	138-III	OD	1	1	1	1	2	0	0	1	1	1	1
11	Sopikyah	264-I	OD	2	2	1	2	2	1	1	2	1	1	0
12	Sani Marsusi	301-II	OD	3	2	0	1	2	1	1	0	0	0	1
13	Ngatminah	023-VI	OD	1	3	1	2	2	1	1	1	1	1	0
14	Wasi'ah	029-VI	OD	1	1	1	3	2	0	0	2	1	1	0
15	Mistikah	115-VI	OD	2	3	1	2	2	1	1	0	1	1	0
16	Sameni	161-V	OD	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1
17	Khoiriyah A	179-V	OD	1	3	1	2	2	1	1	1	1	1	0
18	Musonif	005-VIII	OD	3	3	0	2	1	1	1	1	0	1	1
19	Darsini	027-VIII	OD	2	3	0	2	2	1	1	2	1	0	1
20	Siti Umami	043-VIII	OD	2	2	0	2	2	1	1	2	1	0	0
21	Sunarmi	045-VIII	OD	1	2	0	2	2	1	1	2	1	0	0
22	Neneng S	087-VIII	OD	2	3	0	2	2	1	1	2	1	1	1
23	Parina Pertiwi	103-VIII	OD	1	1	0	1	2	1	0	2	1	0	1
24	Sumiarti Ningsih	124-VIII	OD	1	3	0	1	2	0	0	2	1	1	0
25	SUTARTI	028-VIII	OD	2	3	0	2	2	1	1	1	1	0	0
26	SENIMAH	095-VIII	OD	3	3	0	1	2	1	1	2	1	1	0
27	WAKIYEM	107-VIII	OD	2	3	0	2	2	0	0	2	0	1	0
28	Suyati	020-II	OD	2	2	0	1	2	1	1	2	1	1	0
29	Piati	023-I	OD	2	1	0	2	2	1	1	2	1	0	0
30	Nuriyanah	042-IV	OD	1	2	0	1	2	1	1	2	0	1	0
31	Mujiono	062-IV	OD	3	1	0	2	1	1	1	2	1	0	0



No	NAMA	RM	MATA	OSAS	HbA1c	NTG	USIA	GENDER	SISTOLE	DIASTOLE	OBESITAS	MD	CDR	RNFL
32	Tomporejo	073-III	OD	3	2	0	2	1	1	1	1	1	0	0
33	Rukini	089-II	OD	1	1	0	1	2	1	1	2	1	0	0
34	Rini Wahyuningsih	090-IV	OD	1	3	0	1	2	1	1	2	0	0	0
35	Sunarti	103-IV	OD	2	3	0	3	2	1	1	2	1	1	0
36	Milawati	131-III	OD	3	3	0	2	2	1	1	1	1	0	0
37	Watiah	133-III	OD	3	2	0	1	2	1	1	2	0	0	1
38	Tatik	135-II	OD	2	3	0	2	2	1	1	2	1	1	0
39	Patonah	180-II	OD	1	1	0	1	2	1	1	2	1	1	0
40	Wiwik Hariati	184-II	OD	2	1	0	2	2	1	1	2	1	0	0
41	Abdullah	198-II	OD	3	3	0	2	1	1	0	2	1	1	0
42	Saudah	203-I	OD	1	2	0	1	2	0	1	2	1	1	0
43	Indah Kutsiah	238-I	OD	1	1	0	1	2	1	1	2	1	0	0
44	Sutiari	269-I	OD	1	1	0	1	2	1	1	2	0	0	1
45	Kasminten	288-I	OD	1	1	0	1	2	1	1	2	1	0	1
46	Gariyati	296-I	OD	2	1	0	3	2	1	0	2	1	0	0
47	Kamah	325-II	OD	1	1	0	1	2	1	1	2	1	0	0
48	Siti Chosifah	126-IV	OD	2	2	0	2	2	1	1	1	0	1	0
49	SULASTRI	148-IV	OD	2	1	0	3	2	1	0	0	1	1	1
50	Wiji Lestari	028-VI	OD	1	3	0	1	2	1	1	2	1	1	0
51	TITIS HAMDAYANI	032-V	OD	1	1	0	1	2	1	1	2	0	0	1
52	SUMIATI	033-V	OD	2	2	0	2	2	1	1	2	1	0	0
53	Sri Windari	073-V	OD	3	1	0	1	2	1	1	2	1	1	0
54	Ribut Winarni	087-V	OD	2	1	0	1	2	1	1	2	1	0	0
55	Turiningsih	088-VI	OD	2	3	0	2	2	1	0	2	1	0	1
56	Mariani	097-VI	OD	1	2	0	1	2	1	1	2	1	0	0
57	Nanik Sudarwati	098-VI	OD	2	2	0	2	2	0	0	1	1	0	0
58	IImi Chayati	106-V	OD	1	1	0	1	2	0	1	0	1	0	0
59	Agustinah Mintartik	112-VI	OD	1	1	0	2	2	0	0	0	1	0	1
60	Yanti	124-VI	OD	1	1	0	1	2	0	0	2	1	0	0
61	Ningsih	184-V	OD	1	1	0	2	2	0	0	1	1	1	0
62	Darmiasih	003-VIII	OD	1	1	1	2	2	1	1	2	1	1	0



No	NAMA	RM	MATA	OSAS	HbA1c	NTG	USIA	GENDER	SISTOLE	DIASTOLE	OBESITAS	MD	CDR	RNFL
63	FATMAWATI	020-VIII	OD	1	1	0	2	2	0	0	2	0	1	0
64	Lestari	039-VIII	OD	1	1	1	2	2	0	0	0	1	1	1
65	Anisaul Farida	042-VIII	OD	1	3	1	1	2	0	1	1	1	0	1
66	JUMA'IYAH	101-VIII	OD	3	1	0	2	2	0	0	2	1	1	1
67	Warsini	112-VIII	OD	3	1	1	2	2	1	1	2	1	1	1
68	Khoirul Anam	116-VIII	OD	3	3	1	2	1	1	1	2	1	1	0
69	Trami	096-II	OD	1	1	1	3	2	1	0	0	1	1	0
70	Paniti	154-II	OD	3	1	1	3	1	1	0	0	1	1	1
71	Jumani	021-V	OD	1	1	1	2	2	1	0	2	1	0	1
72	Tono	022-VI	OD	1	1	1	2	1	1	0	0	1	1	0
73	Rupiah	023-V	OD	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1
74	Nuraini	059-VI	OD	1	1	1	1	2	0	0	1	1	0	0
75	Sri Rezeki	068-V	OD	1	1	1	1	2	0	0	0	1	1	1
76	Ninik Tatik	086-V	OD	2	1	1	1	2	1	1	0	0	0	0
77	Kuswiji	105-V	OD	1	1	1	3	2	1	0	0	1	1	1
78	Pi'ati	120-VI	OD	1	1	1	2	2	0	0	1	1	1	0
79	Indah Khujiati	129-Vi	OD	1	1	1	1	2	0	0	0	1	0	0
80	Ramelan	001-VIII	OD	2	1	0	3	1	1	1	1	1	0	0
81	Poncowidodo	017-VIII	OD	3	2	0	2	1	1	1	2	1	1	0
82	Ana Ermi Susanti	036-VIII	OD	1	1	0	1	2	0	0	1	0	0	0
83	Rini Umainarti	049-VIII	OD	2	1	0	1	2	0	0	2	0	1	1
84	Sriyati	104-VIII	OD	1	1	0	1	2	0	0	0	1	0	0
85	Pertiyem	108-VIII	OD	1	1	0	1	2	0	0	2	1	1	0
86	Suparmi	114-VIII	OD	1	1	0	2	2	0	0	2	1	0	0
87	RENITA RATNI	125-VIII	OD	1	1	0	1	2	0	0	2	0	0	1
88	Triannah	001-II	OD	1	1	0	1	2	0	1	2	1	0	1
89	Sawito	003-II	OD	2	1	0	2	1	0	0	0	1	0	0
90	Sutri	008-III	OD	1	1	0	1	2	1	1	0	1	0	1
91	Jari	009-III	OD	3	1	0	2	1	1	1	2	1	0	1
92	Saudah	011-III	OD	1	1	0	1	2	0	0	0	1	1	0
93	Saumi	014-IV	OD	3	1	0	2	2	1	1	1	1	0	0



No	NAMA	RM	MATA	OSAS	HbA1c	NTG	USIA	GENDER	SISTOLE	DIASTOLE	OBESITAS	MD	CDR	RNFL
94	Solikhah	016-II	OD	1	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0
95	Li'in	019-III	OD	2	2	0	2	2	1	0	1	1	0	1
96	Jumaniadi	024-IV	OD	3	1	0	2	1	1	1	0	1	0	1
97	Liasih	036-III	OD	1	2	0	1	2	0	0	1	0	1	1
98	Sakiyan	046-IV	OD	2	2	0	4	1	1	0	0	1	1	1
99	Buchori Muslim	047-III	OD	1	2	0	2	1	0	0	0	1	1	0
100	Muthomimah	083-IV	OD	2	1	0	2	2	1	1	1	1	0	0
101	Sayuti	092-IV	OD	1	2	0	1	2	0	0	0	1	1	0
102	Abdul Muntasir	095-III	OD	2	1	0	3	1	1	1	1	0	0	1
103	Siti Muawanah	116-IV	OD	3	2	0	1	2	1	1	2	1	0	0
104	Tinah	131-II	OD	1	2	0	3	2	1	0	0	1	0	0
105	Patemah	132-III	OD	3	2	0	3	2	1	1	2	1	1	0
106	Tri Edi Junaedi	133-II	OD	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0
107	yamsitin	136-III	OD	1	1	0	2	2	0	0	0	1	0	0
108	Sodikin	215-I	OD	1	3	0	1	1	0	0	0	1	0	0
109	Machbub Junaidi	223-I	OD	3	3	0	1	1	1	1	1	0	0	0
110	Sulikatin	258-I	OD	1	1	0	1	2	1	0	0	1	1	0
111	Endang Nastinengsih	322-II	OD	1	1	0	2	2	0	0	0	1	0	1
112	Karno	326-II	OD	2	2	0	3	1	1	0	1	1	1	1
113	Jamilatula Rocma	006-VII	OD	1	2	0	1	2	0	0	1	0	1	0
114	Suryati	007-VII	OD	2	1	0	2	2	0	0	2	1	1	1
115	TARI	024-V	OD	2	1	0	2	1	0	0	0	1	0	1
116	SULIYAH	036-V	OD	2	2	0	2	2	0	1	2	1	0	1
117	Samiten	054-VI	OD	1	3	0	2	2	0	0	1	1	1	0
118	Sunariyah	065-V	OD	3	2	0	2	2	1	1	2	0	0	1
119	Susana	065-VI	OD	1	1	0	1	2	0	0	1	0	0	0
120	pasri	075-VI	OD	2	1	0	2	2	0	0	0	1	1	1
121	Moch.Ali	090-V	OD	3	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1
122	Sumarmi	092-V	OD	3	1	0	1	2	1	1	2	1	0	0
123	Musaropah	095-V	OD	1	2	0	1	2	0	0	2	0	0	0
124	Srianah	096-VI	OD	1	2	0	1	2	1	1	1	0	0	1



No	NAMA	RM	MATA	OSAS	HbA1c	NTG	USIA	GENDER	SISTOLE	DIASTOLE	OBESITAS	MD	CDR	RNFL
125	Susiani	104-V	OD	1	2	0	2	2	0	0	1	0	0	1
126	Anik Lestari	116-VI	OD	1	1	0	1	2	1	0	1	1	0	0
127	Juwariyah	128-VI	OD	2	2	0	1	2	1	1	2	1	0	0
128	Suhartatik	204-V	OD	2	1	0	3	2	0	0	0	1	0	0
129	QUROTUL AINI	031-VIII	OS	1	1	0	1	2	1	1	2	1	1	1
130	Solikhah	044-VIII	OS	1	3	1	2	2	0	1	0	1	1	0
131	Yudi Priyanto	022-III	OS	2	2	0	2	1	1	1	1	1	1	1
132	Ngatijan	028-I	OS	2	1	1	2	1	1	1	0	0	1	0
133	Rufaidah	034-III	OS	2	3	1	2	2	1	1	1	0	0	0
134	Muji Astutik	040-III	OS	2	1	1	1	2	0	0	2	1	1	1
135	Lilis Umsidah	064-III	OS	2	3	1	2	2	1	0	2	1	0	0
136	Pardi	071-III	OS	3	1	1	4	1	1	0	1	0	1	1
137	Indrayani	130-II	OS	3	1	1	1	2	1	1	2	1	0	0
138	Yanti	138-III	OS	1	1	1	1	2	0	0	1	1	1	0
139	Sopikyah	264-I	OS	2	2	1	2	2	1	1	2	1	1	0
140	Sani Marsusi	301-II	OS	3	2	1	1	2	1	1	0	1	0	1
141	Ngatminah	023-VI	OS	1	3	1	2	2	1	1	1	1	1	0
142	Wasi'ah	029-VI	OS	1	1	1	3	2	0	0	2	1	1	0
143	Mistikah	115-VI	OS	2	3	1	2	2	1	1	0	1	1	0
144	Sameni	161-V	OS	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1
145	Khoiriyah A	179-V	OS	1	3	1	2	2	1	1	1	1	1	0
146	Musonif	005-VIII	OS	3	3	0	2	1	1	1	1	1	1	1
147	Darsini	027-VIII	OS	2	3	0	2	2	1	1	2	1	0	1
148	Siti Umami	043-VIII	OS	2	2	0	2	2	1	1	2	1	1	0
149	Sunarmi	045-VIII	OS	1	2	0	2	2	1	1	2	1	0	0
150	Neneng S	087-VIII	OS	2	3	0	2	2	1	1	2	1	1	1
151	Parina Pertiwi	103-VIII	OS	1	1	0	1	2	1	0	2	1	0	1
152	Sumiarti Ningsih	124-VIII	OS	1	3	0	1	2	0	0	2	1	0	0
153	SUTARTI	028-VIII	OS	2	3	0	2	2	1	1	1	1	0	0
154	SENIMAH	095-VIII	OS	3	3	0	1	2	1	1	2	1	1	0
155	WAKIYEM	107-VIII	OS	2	3	0	2	2	0	0	2	0	1	0



No	NAMA	RM	MATA	OSAS	HbA1c	NTG	USIA	GENDER	SISTOLE	DIASTOLE	OBESITAS	MD	CDR	RNFL
156	Suyati	020-II	OS	2	2	0	1	2	1	1	2	1	0	0
157	Piati	023-I	OS	2	1	0	2	2	1	1	2	1	0	0
158	Nuriyanah	042-IV	OS	1	2	0	1	2	1	1	2	1	1	0
159	Mujiono	062-IV	OS	3	1	0	2	1	1	1	2	0	1	1
160	Tomporejo	073-III	OS	3	2	0	2	1	1	1	1	1	0	0
161	Rukini	089-II	OS	1	1	0	1	2	1	1	2	1	0	0
162	Rini Wahyuningsih	090-IV	OS	1	3	0	1	2	1	1	2	1	0	0
163	Sunarti	103-IV	OS	2	3	0	3	2	1	1	2	1	1	1
164	Milawati	131-III	OS	3	3	0	2	2	1	1	1	1	0	0
165	Watiah	133-III	OS	3	2	0	1	2	1	1	2	0	0	0
166	Tatik	135-II	OS	2	3	0	2	2	1	1	2	1	0	0
167	Patonah	180-II	OS	1	1	0	1	2	1	1	2	1	0	0
168	Wiwik Hariati	184-II	OS	2	1	0	2	2	1	1	2	1	1	0
169	Abdullah	198-II	OS	3	3	0	2	1	1	0	2	1	1	0
170	Saudah	203-I	OS	1	2	0	1	2	0	1	2	1	1	0
171	Indah Kutsiah	238-I	OS	1	1	0	1	2	1	1	2	1	0	0
172	Sutiar	269-I	OS	1	1	0	1	2	1	1	2	0	0	1
173	Kasminten	288-I	OS	1	1	0	1	2	1	1	2	1	0	1
174	Gariyati	296-I	OS	2	1	0	3	2	1	0	2	1	0	0
175	Kamah	325-II	OS	1	1	0	1	2	1	1	2	1	0	0
176	Siti Chosifah	126-IV	OS	2	2	0	2	2	1	1	1	1	1	0
177	SULASTRI	148-IV	OS	2	1	0	3	2	1	0	0	1	1	1
178	Wiji Lestari	028-VI	OS	1	3	0	1	2	1	1	2	1	0	0
179	TITIS HAMDAYANI	032-V	OS	1	1	0	1	2	1	1	2	0	0	0
180	SUMIATI	033-V	OS	2	2	0	2	2	1	1	2	1	0	0
181	Sri Windari	073-V	OS	3	1	0	1	2	1	1	2	1	1	0
182	Ribut Winarni	087-V	OS	2	1	0	1	2	1	1	2	0	0	0
183	Turiningsih	088-VI	OS	2	3	0	2	2	1	0	2	1	0	1
184	Mariani	097-VI	OS	1	2	0	1	2	1	1	2	1	0	1
185	Nanik Sudarwati	098-VI	OS	2	2	0	2	2	0	0	1	1	0	0
186	Ilmi Chayati	106-V	OS	1	1	0	1	2	0	1	0	1	0	0



No	NAMA	RM	MATA	OSAS	HbA1c	NTG	USIA	GENDER	SISTOLE	DIASTOLE	OBESITAS	MD	CDR	RNFL
187	Agustinah Mintartik	112-VI	OS	1	1	0	2	2	0	0	0	1	0	1
188	Yanti	124-VI	OS	1	1	0	1	2	0	0	2	1	0	0
189	Ningsih	184-V	OS	1	1	0	2	2	0	0	1	1	1	0
190	Darmiasih	003-VIII	OS	1	1	0	2	2	1	1	2	1	1	0
191	FATMAWATI	020-VIII	OS	1	1	1	2	2	0	0	2	1	1	1
192	Lestari	039-VIII	OS	1	1	1	2	2	0	0	0	1	1	1
193	Anisaul Farida	042-VIII	OS	1	3	0	1	2	0	1	1	1	0	1
194	JUMA'IYAH	101-VIII	OS	3	1	1	2	2	0	0	2	1	1	0
195	Warsini	112-VIII	OS	3	1	0	2	2	1	1	2	1	1	1
196	Khoirul Anam	116-VIII	OS	3	3	0	2	1	1	1	2	1	1	0
197	Trami	096-II	OS	1	1	1	3	2	1	0	0	1	1	0
198	Paniti	154-II	OS	3	1	1	3	1	1	0	0	1	0	0
199	Jumani	021-V	OS	1	1	1	2	2	1	0	2	1	0	1
200	Tono	022-VI	OS	1	1	1	2	1	1	0	0	1	0	0
201	Rupiah	023-V	OS	2	2	1	2	2	1	1	1	1	1	1
202	Nuraini	059-VI	OS	1	1	1	1	2	0	0	1	1	0	0
203	Sri Rezeki	068-V	OS	1	1	1	1	2	0	0	0	1	1	0
204	Ninik Tatik	086-V	OS	2	1	1	1	2	1	1	0	1	1	1
205	Kuswiji	105-V	OS	1	1	1	3	2	1	0	0	1	1	0
206	Pi'ati	120-VI	OS	1	1	1	2	2	0	0	1	0	1	1
207	Indah Khujiati	129-Vi	OS	1	1	1	1	2	0	0	0	1	0	0
208	Ramelan	001-VIII	OS	2	1	0	3	1	1	1	1	1	0	0
209	Poncowidodo	017-VIII	OS	3	2	0	2	1	1	1	2	1	0	1
210	Ana Ermi Susanti	036-VIII	OS	1	1	0	1	2	0	0	1	0	0	0
211	Rini Umainarti	049-VIII	OS	2	1	0	1	2	0	0	2	1	1	0
212	Sriyati	104-VIII	OS	1	1	0	1	2	0	0	0	1	0	0
213	Pertiyem	108-VIII	OS	1	1	0	1	2	0	0	2	1	1	1
214	Suparmi	114-VIII	OS	1	1	0	2	2	0	0	2	1	0	0
215	RENITA RATNI	125-VIII	OS	1	1	0	1	2	0	0	2	1	0	1
216	Triannah	001-II	OS	1	1	0	1	2	0	1	2	1	0	1
217	Sawito	003-II	OS	2	1	0	2	1	0	0	0	1	0	0

No	NAMA	RM	MATA	OSAS	HbA1c	NTG	USIA	GENDER	SISTOLE	DIASTOLE	OBESITAS	MD	CDR	RNFL
218	Sutri	008-III	OS	1	1	0	1	2	1	1	0	1	0	1
219	Jari	009-III	OS	3	1	0	2	1	1	1	2	1	0	1
220	Saudah	011-III	OS	1	1	0	1	2	0	0	0	0	1	0
221	Saumi	014-IV	OS	3	1	0	2	2	1	1	1	1	0	0
222	Solikah	016-II	OS	1	1	0	1	2	0	0	0	0	0	1
223	Li'in	019-III	OS	2	2	0	2	2	1	0	1	1	0	1
224	Jumaniadi	024-IV	OS	3	1	0	2	1	1	1	0	1	0	0
225	Liasih	036-III	OS	1	2	0	1	2	0	0	1	0	1	1
226	Sakiyan	046-IV	OS	2	2	0	4	1	1	0	0	1	0	1
227	Buchori Muslim	047-III	OS	1	2	0	2	1	0	0	0	1	1	0
228	Muthomimah	083-IV	OS	2	1	0	2	2	1	1	1	1	0	0
229	Sayuti	092-IV	OS	1	2	0	1	2	0	0	0	0	1	1
230	Abdul Muntasir	095-III	OS	2	1	0	3	1	1	1	1	0	1	1
231	Siti Muawanah	116-IV	OS	3	2	0	1	2	1	1	2	0	1	0
232	Tinah	131-II	OS	1	2	0	3	2	1	0	0	1	0	0
233	Patemah	132-III	OS	3	2	0	3	2	1	1	2	1	0	0
234	Tri Edi Junaedi	133-II	OS	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0
235	yamsitin	136-III	OS	1	1	0	2	2	0	0	0	1	0	0
236	Sodikin	215-I	OS	1	3	0	1	1	0	0	0	1	0	1
237	Machbub Junaidi	223-I	OS	3	3	0	1	1	1	1	1	0	0	0
238	Sulikatin	258-I	OS	1	1	0	1	2	1	0	0	1	1	0
239	Endang Nastinengsih	322-II	OS	1	1	0	2	2	0	0	0	1	0	1
240	Karno	326-II	OS	2	2	0	3	1	1	0	1	0	0	0
241	Jamilatula Rocma	006-VII	OS	1	2	0	1	2	0	0	1	0	1	0
242	Suryati	007-VII	OS	2	1	0	2	2	0	0	2	0	1	1
243	TARI	024-V	OS	2	1	0	2	1	0	0	0	1	1	1
244	SULIYAH	036-V	OS	2	2	0	2	2	0	1	2	1	0	1
245	Samiten	054-VI	OS	1	3	0	2	2	0	0	1	1	1	0
246	Sunariyah	065-V	OS	3	2	0	2	2	1	1	2	1	0	1
247	Susana	065-VI	OS	1	1	0	1	2	0	0	1	0	0	0
248	pasri	075-VI	OS	2	1	0	2	2	0	0	0	1	1	1



No	NAMA	RM	MATA	OSAS	HbA1c	NTG	USIA	GENDER	SISTOLE	DIASTOLE	OBESITAS	MD	CDR	RNFL
249	Moch.Ali	090-V	OS	3	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1
250	Sumarmi	092-V	OS	3	1	0	1	2	1	1	2	1	0	0
251	Musaropah	095-V	OS	1	2	0	1	2	0	0	2	0	0	1
252	Srianah	096-VI	OS	1	2	0	1	2	1	1	1	0	0	1
253	Susiani	104-V	OS	1	2	0	2	2	0	0	1	0	0	1
254	Anik Lestari	116-VI	OS	1	1	0	1	2	1	0	1	1	0	0
255	Juwariyah	128-VI	OS	2	2	0	1	2	1	1	2	1	0	0
256	Suhartatik	204-V	OS	2	1	0	3	2	0	0	0	1	0	0

