

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) merupakan penyakit autoimun kronis yang dapat mempengaruhi banyak sistem dan organ tubuh. Secara epidemiologi, prevalensi SLE di Asia Pasifik dilaporkan 4-4,53 kasus tiap 100.000 orang per tahun, dan sekitar 90% diantaranya adalah perempuan. Pada umumnya, gambaran klinis SLE sangat beragam dan bergantung pada sistem dan organ yang terkena, oleh karena itu, penyakit ini harus dianggap sebagai penyakit sistemik dan bukan penyakit yang hanya menyerang organ tertentu. Keterlibatan okular merupakan salah satu manifestasi SLE yang dapat terjadi pada sekitar 33-35% pasien dan dapat menjadi penanda aktivitas penyakit sistemik. Manifestasi okular dapat timbul di awal terjadinya penyakit atau dalam perkembangan penyakit, mulai dari gejala yang relatif ringan hingga parah, bahkan hingga mengancam penglihatan. Dalam banyak kasus, keterlibatan okular dapat mendahului keterlibatan organ vital lainnya (misalnya, ginjal, paru-paru, jantung) (Agarwal et al., 2017; Kharel et al., 2016).

Manifestasi okular dapat ditemukan hampir disetiap struktur mata dan yang paling umum adalah keratokonjungtivitis sicca. Retina merupakan manifestasi okular kedua yang umum terjadi, dengan insidensi sekitar 7–26%. Retinopati pada SLE dianggap paling sering disebabkan oleh mikroangiopati yang dimediasi oleh kompleks imun dan trombotik mikrosirkulasi retina yang sebagian besar berkaitan dengan aktivitas penyakit SLE. Sekitar 10–15% pasien dengan SLE dilaporkan mengalami retinopati tanpa gejala awal. Bashiri *et al.* (2021) menemukan prevalensi retinopati sebesar 15,8% pada pasien yang baru didiagnosis dengan SLE yang asimtomatik secara oftalmologis. Hal ini menjadi salah satu komplikasi yang mengancam penglihatan pada pasien dengan penyakit sistemik aktif.

Perubahan patologis yang terjadi pada segmen posterior mata seperti pada saraf optik, retina dan uvea, dilaporkan sering mendahului gejala sistemik, dan dapat menjadi petunjuk penting yang sangat akurat untuk mengetahui adanya aktivitas penyakit sistemik yang mungkin juga melibatkan ginjal dan sistem saraf pusat (SSP) (Shulman et al., 2017; Meng, Wang, et al., 2024). Keterlibatan SSP bertanggung jawab atas berbagai manifestasi neuropsikiatri nonspesifik dan heterogen yang dikelompokkan oleh *American College of Rheumatology* (ACR) dengan sebutan lupus neuropsikiatri (NP-SLE). Beberapa penelitian telah menghubungkan penyakit retina dengan keberadaan penyakit SSP dengan prevalensi berkisar antara 30-40% antara pasien SLE. NP-SLE dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup, dan prognosis meningkatkan mortalitas. (Meng, Wang, et al., 2024; De Andrade et al., 2017)

Pemeriksaan seperti funduskopi sering kali tidak cukup sensitif untuk mendeteksi gambaran mikro pada retina yang merupakan tanda awal proses inflamasi dan gangguan vaskular. Adanya modalitas *Optical Coherence Tomography* (OCT) dan *Optical Coherence Tomography Angiography* (OCTA) yang merupakan alat pencitraan non-invasif telah banyak digunakan untuk mendeteksi perubahan

mikrostruktur retina secara akurat. OCT memungkinkan visualisasi kuantitatif lapisan-lapisan retina, sementara OCTA memungkinkan analisis mikrovaskularisasi retina dengan detail tinggi dan juga dapat mendeteksi kemungkinan perubahan yang terjadi pada struktur retina. Modalitas ini menawarkan keunggulan dalam mendeteksi perubahan oftalmologis bahkan sebelum muncul gejala klinis yang signifikan, sehingga berperan penting dalam upaya pencegahan komplikasi lebih lanjut. Selain itu, dapat juga digunakan dalam mengevaluasi efektifitas terapi pada pasien SLE dengan memonitor secara berkala, seperti pada penggunaan hidroksiklorokuin (HCQ) dan kortikosteroid atau terapi imunosupresif (Pellegrini et al., 2020).

Berbagai studi telah dilakukan untuk menunjukkan adanya kerusakan jaringan bahkan mikrovaskular retina dengan menggunakan OCT dan OCTA. Kemampuan OCT untuk mendeteksi penipisan lapisan *retinal nerve fiber layer* (RNFL) dan makula telah menjadikannya biomarker yang berguna dalam banyak penyakit neurodegeneratif. Adanya penipisan lapisan fotoreseptor dan pRNFL juga dilaporkan dalam penelitian sebelumnya dan dianggap merupakan tanda awal neurodegenerasi retina pada SLE (R. Liu et al., 2022). Studi lain juga melaporkan terjadi penurunan mikrosirkulasi retina pada pasien SLE yang dinilai menggunakan OCTA. Perubahan ini mungkin merupakan penanda potensial untuk diagnosis SLE dan memiliki hubungan dengan keterlibatan organ sistemik atau aktivitas penyakit (Basiony et al., 2025). Oleh karena itu, OCTA dapat dianggap sebagai alat diagnostik untuk pemantauan pasien dengan risiko tinggi.

Dalam konteks layanan di Kota Makassar khususnya di RS. Wahidin Sudirohusodo, kunjungan pasien dengan kode diagnosis ICD-10 M32 yang merujuk pada penyakit SLE juga tinggi. Tercatat 3.395 kunjungan selama periode 2024–2025 di Poli Penyakit dalam dan 919 pasien SLE tercatat ke Poli Alergi dan Imunologi. Sehingga diperlukan evaluasi komprehensif termasuk aspek okular untuk mendukung pemantauan penyakit. Berdasarkan latar belakang tersebut, pentingnya mengevaluasi perubahan struktural dan mikrovaskular retina sebagai bagian dari penilaian komprehensif pada pasien SLE. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis gambaran ketebalan makula, RNFL serta densitas kapiler retina pada pasien SLE menggunakan OCT dan OCTA sebagai modalitas penting dalam mendeteksi kerusakan jaringan dan memungkinkan untuk intervensi terapeutik lebih awal sebelum terjadinya kerusakan permanen pada retina.

1.2 Rumusan Masalah

Dari latar belakang di atas, muncul rumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut, "Bagaimana gambaran ketebalan makula, *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) serta densitas kapiler retina berdasarkan aktivitas penyakit pada pasien *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)?"

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis gambaran ketebalan makula, *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) serta densitas kapiler retina penyakit *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis gambaran ketebalan makula pada pasien *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)
2. Menganalisis gambaran ketebalan *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) pada pasien *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)
3. Menganalisis gambaran densitas kapiler retina pada pasien *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)
4. Menganalisis hubungan antara gambaran ketebalan makula, *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) serta densitas kapiler retina dan aktivitas penyakit *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)

1.4 Hipotesis Penelitian

Terdapat gambaran signifikan pada ketebalan makula, *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) serta densitas kapiler retina berdasarkan aktivitas penyakit pada pasien *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Menambah pengetahuan dan wawasan ilmiah mengenai ketebalan makula, *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) serta densitas kapiler retina sebagai tanda awal neurodegenerasi dan hubungannya terhadap aktivitas penyakit pada pasien *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)
2. Menjadi dasar pertimbangan parameter ketebalan makula, *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) serta densitas kapiler retina pada penyakit *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)
3. Diharapkan dapat dipergunakan sebagai bahan acuan dalam melakukan penelitian lebih lanjut mengenai dalam menilai ketebalan makula, *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) serta densitas kapiler retina pada penyakit *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) menggunakan modalitas OCT/OCTA

1.5.2 Manfaat Praktis

Dapat memberikan bukti ilmiah yang kuat bagi RS. Wahidin Sudirohusodo, Departemen Ilmu Penyakit Mata dan Departemen Ilmu Penyakit Dalam untuk mendukung integrasi modalitas OCT/OCTA dalam algoritma diagnostik standar, sehingga dapat meningkatkan deteksi dini dan pengelolaan komplikasi oftalmologis yang lebih efektif pada populasi pasien SLE.

1.6 Tinjauan Pustaka

1.6.1 Systemic Lupus Erythematosus

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah penyakit autoimun kronis kolagen vaskular yang dapat mempengaruhi beberapa organ dan sistem dalam tubuh, termasuk mempengaruhi struktur dan pembuluh darah kecil pada mata. Prevalensi penyakit ini bervariasi berdasarkan usia, jenis kelamin, distribusi geografis dan ras. Prevalensi yang dilaporkan sekitar 20-150 kasus per 100.000 populasi. Sekitar 90% pasien SLE adalah perempuan, dengan usia antara 20 - 30 tahun. Puncak penyakit ini antara usia remaja akhir hingga dekade keempat kehidupan. (Lam et al., 2023)

Respons imunologi yang berubah pada SLE dikaitkan dengan efek inflamasi dan trombotik. Adanya pembentukan autoantibodi dan adanya kompleks imun yang bersirkulasi mengakibatkan kerusakan jaringan merupakan ciri khas kondisi ini. SLE dapat muncul dengan berbagai manifestasi klinis dengan gejala yang paling umum termasuk kelelahan, artralgia/mialgia, sensitivitas terhadap sinar matahari, dan ruam pada wajah merupakan temuan klasik. Karena bersifat protean dan multisistem, beberapa organ termasuk mata juga dapat terpengaruh karena respon inflamasi terhadap kompleks imun yang bersirkulasi. Manifestasi okular umumnya mempengaruhi sebanyak sepertiga pasien SLE, dari gejala yang relatif ringan hingga berat, bahkan mengancam penglihatan. Dalam banyak kasus keterlibatan mata dapat mendahului keterlibatan organ lainnya (misalnya, ginjal, paru-paru, jantung). (Lam et al., 2023; Luboń et al., 2022)

Tujuan umum terapi pasien SLE adalah untuk menginduksi dan mempertahankan remisi penyakit, dan mencegah kekambuhan. Strategi pengobatan meliputi obat antiinflamasi nonsteroid, hidroksi-klorokuin, kortikosteroid sistemik, dan terapi imunosupresif. Hidroksiklorokuin (HCQ) dianggap sebagai landasan terapi utama bagi pasien SLE. Obat ini membantu mengendalikan gejala ringan hingga berat, mencegah *flare*, mengurangi kebutuhan glukokortikoid, mengurangi kerusakan kronis, dan meningkatkan kelangsungan hidup. Adanya pendekatan terapi dengan berbagai spesialisasi merupakan hal yang tepat untuk SLE. (Dima et al., 2022; Marmor et al., 2025)

1.6.2 Mekanisme penyakit

SLE merupakan penyakit multifaktorial dan kompleks yang menunjukkan disregulasi sistem imun pada berbagai tingkatan. Berbagai faktor genetik, epigenetik, imunoregulasi, lingkungan, dan infeksi berkontribusi terhadap kerentanan, timbulnya, perkembangan, dan prognosis penyakit klinis pada pasien tertentu. Pembentukan autoantibodi dan kompleks imun memainkan peran dalam patogenesisnya. Hal ini dapat menyebabkan respons inflamasi dan mengaktifkan sistem komplemen yang dapat mengakibatkan kerusakan multiorgan yang bermanifestasi sebagai nefritis, vaskulitis, dan artritis. Kombinasi inflamasi kronik, aktivasi komplemen, dan trombosis mikro/makrovaskular menjadi dasar patologi vaskular pada SLE dan berperan penting dalam manifestasi okular (Nursalim et al., 2022 ; Azevedo et al., 2021).

Autoimunitas pada SLE merupakan dampak dari respons imun adaptif progresif terhadap autoantigen oleh sel B dan sel T. Aktivasi limfosit B dan T yang tidak terkontrol, menghasilkan autoantibodi terhadap antigen intraseluler seperti DNA, RNA, dan protein nukleoprotein. Kompleks imun yang terbentuk akibat autoantibodi ini kemudian mengendap di jaringan dan memicu terjadinya aktivasi sistem komplemen, rekrutmen sel imun seperti neutrofil dan makrofag, dan pelepasan sitokin proinflamasi (IL-6, TNF- α , IFN- γ). Adanya perubahan pada sel T pada pasien dengan SLE, yang menyebabkan peningkatan populasi sel Th17 proinflamasi dan penurunan populasi sel regulator T antiinflamasi. (Agarwal et al., 2017; Detrick & Hooks, 2010).

Manifestasi okular SLE yang paling khas melibatkan retina dalam bentuk mikroangiopati dan vaskulopati. Retina dan koroid menjadi lokasi yang rentan karena merupakan jaringan dengan kebutuhan metabolik tinggi, perfusi mikro yang padat, serta bergantung pada integritas *blood-retinal barrier* untuk mempertahankan lingkungan imun yang terkontrol. Ketika SLE aktif atau berlangsung kronik, gangguan pada sistem imun sistemik mengganggu homeostasis mikrosirkulasi okular dari keadaan stabil menuju mikroangiopati dan vaskulopati yang dapat bermanifestasi secara subklinis maupun klinis. Mikroangiopati dapat menyebabkan area non-perfusi pada struktur retina. Pada tingkat mikrosirkulasi retina, hal ini dapat muncul sebagai temuan klasik retinopati lupus berupa *cotton wool spots* yang merepresentasikan infark lapisan serabut saraf akibat iskemia prekapiler, disertai perdarahan retina superfisial. Pada fase yang lebih berat, vaskulopati dapat melibatkan arteriol dan venula retina sehingga menyebabkan penurunan perfusi luas yang berisiko menimbulkan iskemia retina berat (Luboń et al., 2022; Silpa-archa et al., 2016; Nag & Wadhwa, 2006).

1.6.3 Kriteria Diagnostik dan Penilaian Derajat Penyakit

Kriteria diagnostik SLE yang direvisi tahun 1997 dikembangkan oleh *American College of Rheumatology* (ACR). Diagnosis SLE dapat berdasar pada 4 dari 11 kriteria, baik pada saat ini atau pada suatu waktu di masa lalu; ruam malar, ruam diskoid, fotosensitivitas, ulkus oral, artritis non-erosif, pleuritis/perikarditis, kelainan ginjal, kelainan neurologis (kejang atau psikosis), kelainan hematologi (anemia, leukopenia, trombositopenia), kelainan imunologi (antibodi anti-DNA, antibodi anti-Sm, dan hasil positif palsu *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL) serta adanya antibodi antinuklear (ANA). *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) 2012 merupakan klasifikasi yang diterbitkan dengan mempertimbangkan keterbatasan ACR yang terdiri dari kriteria klinis dan laboratorium. Klasifikasi SLE menggunakan kriteria SLICC memerlukan pemenuhan ≥ 4 dari 17 kriteria, termasuk setidaknya satu kriteria klinis dan satu kriteria imunologi, atau menunjukkan nefritis lupus yang terbukti melalui biopsi dengan ANA positif atau antidouble-stranded (anti-dsDNA). Kriteria SLICC-2012 mencapai sensitivitas 95% dengan spesifisitas 95,5%. Namun, subjek yang ditetapkan melalui kriteria SLICC mungkin lebih kecil kemungkinannya untuk menunjukkan keterlibatan organ yang signifikan secara klinis dibandingkan dengan subjek yang diklasifikasikan melalui

kriteria ACR karena menekankan manifestasi lupus imunologis dan hematologis. (Aberle et al., 2017)

Pada tahun 2019 dikembangkan kriteria diagnostik terbaru yaitu *League Against Rheumatism* (EULAR) dan *the American College of Rheumatology* (ACR). Kriteria EULAR/ACR untuk SLE meliputi: Antibodi antinuklear (ANA) positif, titer ANA-IF positif $\geq 1:80$, Minimal satu kriteria klinis. Pasien yang mendapatkan skor total ≥ 10 didiagnosis sebagai SLE. Kriteria EULAR/ACR memiliki sensitivitas 96,1% dan spesifisitas 93,4%, dibandingkan dengan sensitivitas 82,8% dan spesifisitas 93,4% dari ACR 1997. (National Cancer Institute, 2020; Palejwala et al., 2012)

Aktivitas penyakit SLE dinilai untuk menentukan rencana terapi yang tepat untuk pasien. Penilaian yang dapat digunakan untuk menilai aktivitas penyakit yaitu, *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity* (SLEDAI) dan *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity* (Mex-SLEDAI). SLEDAI terdiri atas 24 variabel klinis dan laboratorium yang mencakup 9 sistem organ. Selain menentukan aktivitasnya, SLEDAI dapat juga digunakan untuk menentukan luaran penyakit meliputi kekambuhan (peningkatan skor >3), perbaikan (penurunan skor >3), persisten aktif (perubahan skor $\pm 1-3$) dan remisi (skor 0). Mex-SLEDAI merupakan modifikasi dari SLEDAI yang digunakan untuk menilai derajat keparahan penyakit SLE setiap 3-6 bulan atau ketika terdapat perubahan aktivitas penyakit. Pengelompokan aktivitas penyakit berdasarkan Mex-SLEDAI meliputi; remisi (skor 0-1), ringan (skor 2-5), sedang (skor 6-9), berat (skor 10-13), dan sangat berat (≥ 14). Semakin tinggi skor maka menggambarkan aktivitas penyakit yang lebih aktif. (Pramesti & Muktiarti, 2021)

1.6.4 Manifestasi Okular pada *Systemic Lupus Erythematosus*

Manifestasi okular pada SLE dapat terjadi di hampir semua lokasi anatomi di mata dan jalur visual. Perubahan pada mata dapat terjadi di awal perjalanan penyakit atau tampak saat penyakit tersebut berkembang. Keterlibatan mata pada SLE yang paling umum adalah keratoconjunctivitis sicca dengan mayoritas pasien mengalami gejala mata kering. Adanya kekeringan yang terjadi karena berbagai etiologi. SLE juga dapat dikaitkan dengan sindrom *Sjögren* sekunder. Ciri khas kondisi ini adalah penurunan produksi lapisan air mata. Pemeriksaan menggunakan *slit-lamp* menunjukkan adanya kelainan pada kornea berupa epitelopati kornea yang difus atau terlokalisasi, keratitis ulseratif perifer, keratitis interstitial, keratitis filamen dan ulserasi. Semua kelainan ini dapat terjadi sekunder akibat keratokonjungtivitis sicca. Selain itu, SLE juga dapat dikaitkan dengan adanya episkleritis dan skleritis serta uveitis anterior. (Luboń et al., 2022)

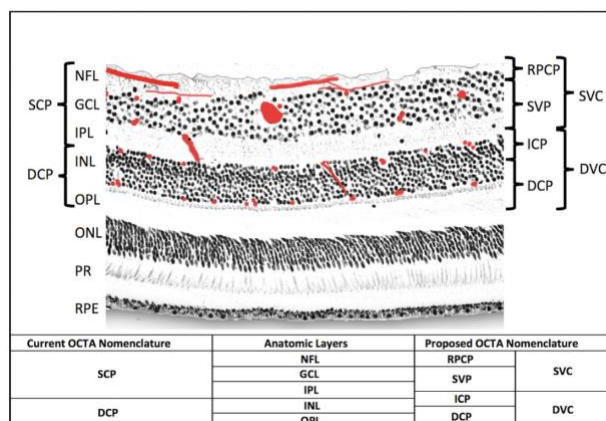
Pada segmen posterior, adanya keterlibatan retina dan koroid merupakan manifestasi okular kedua yang berhubungan dengan komplikasi mengancam penglihatan yang mempengaruhi hingga 29% pasien SLE. Umumnya, retinopati lupus (LR) dapat bersifat bilateral atau unilateral. Adanya retinopati dapat menunjukkan aktivitas penyakit yang tinggi selama perjalanan penyakit pasien, yang dapat diukur menggunakan indeks aktivitas penyakit SLE (SLEDAI). Kriterianya

terkait dengan manifestasi klinis dan hasil laboratorium SLE. Skor yang lebih tinggi dikaitkan dengan aktivitas SLE yang parah. Hal ini dapat dijadikan sebagai penanda prognosis yang buruk dan kualitas hidup yang menurun jika dibandingkan dengan pasien SLE tanpa retinopati. (Palejwala et al., 2012; Pelegrín et al., 2023)

1.6.5 Sistem Mikrovaskular Retina

Pembuluh darah retina terletak di tiga lapisan kapiler retina: pleksus kapiler superfisial (SCP), pleksus kapiler intermediet (ICP), dan pleksus kapiler dalam (DCP). SCP terletak di dalam dan sekitar lapisan RNFL dan lapisan sel ganglion dan merupakan pleksus dengan kaliber pembuluh yang relatif lebih besar dan aliran darah yang lebih tinggi. ICP terletak di lapisan pleksiformis dalam dan batas dalam lapisan nuklear dalam. DCP terletak di bagian luar lapisan nuklear dalam hingga lapisan pleksiformis luar. DCP memiliki kaliber kapiler yang lebih kecil, aliran darah yang lebih lambat, dan berada pada tekanan oksigen yang lebih rendah dibandingkan SCP. Karakteristik ini menjadikan DCP lebih rentan terhadap hipoksia dan obstruksi progresif pada kondisi iskemik atau inflamasi, sehingga perubahan pada DCP seringkali mendahului perubahan pada SCP. (Campbell et al., 2017; Shi et al., 2021)

Pleksus kapiler peripapiler radial (RPCP) terletak di dalam *retinal nerve fiber layer* (RNFL) superfisial yang mengelilingi diskus optikus. RPCP memiliki pola distribusi radial yang sejajar dengan berkas serabut saraf dan berfungsi menyuplai oksigen ke akson-akson panjang yang membentuk RNFL. Perubahan pada RPCP berkorelasi erat dengan perubahan ketebalan RNFL dan merupakan indikator penting dalam penilaian kerusakan serabut saraf optik pada berbagai kondisi, termasuk glaukoma dan penyakit neurodegeneratif (Garritty et al., 2017).



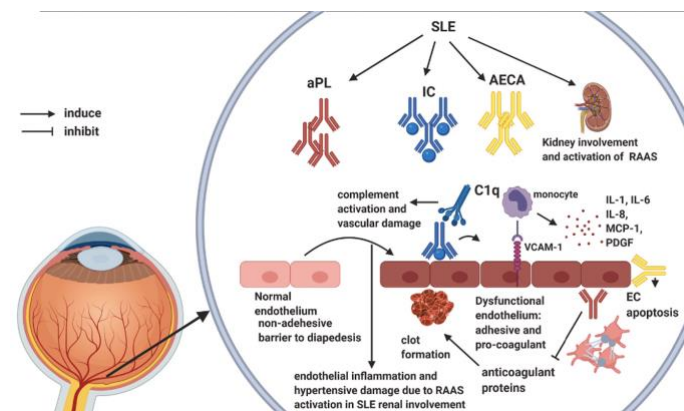
Gambar 1. Lokasi anatomi pleksus kapiler retina pada makula (Campbell et al., 2017)

Dalam konteks SLE, perubahan pada keempat pleksus ini dapat terjadi akibat mekanisme yang berbeda. Mikroangiopati yang dimediasi kompleks imun cenderung memengaruhi SCP dan RPCP karena keterlibatan pembuluh darah yang

lebih besar secara preferensial. Sementara itu, hipoksia kronis dan disfungsi endotel akibat inflamasi persisten lebih berdampak pada DCP yang sudah berada dalam kondisi tekanan oksigen rendah. Pemahaman tentang perbedaan ini penting dalam interpretasi hasil OCTA, karena penurunan densitas SCP dan DCP mungkin mencerminkan mekanisme patologis yang berbeda meskipun keduanya merupakan manifestasi dari penyakit yang sama. (Ferrigno et al., 2023; Basiony et al., 2025)

1.6.6 Mekanisme Penyakit SLE pada Retina dan Koroid

Mekanisme utama dari retinopati terkait SLE adalah vaskulopati mikroangiopati yang diperantarai oleh kompleks imun di dinding pembuluh darah, mikroemboli, hipertensi sekunder akibat keterlibatan ginjal dengan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), mikrotrombosis akibat aktivasi trombosit, endotelitis dan kehadiran antifosfolipid yang mendasarinya (antibodi aPL) (Hysa et al., 2021). Histopatologi menunjukkan endapan imunoglobulin dan komplemen, infiltrat monoseluler perivaskular, dan nekrosis fibrinoid yang jarang terjadi. Proses autoimun yang mempengaruhi retina dan koroid dapat terjadi dalam dua cara, yaitu secara langsung, melalui vaskulitis yang dimediasi kompleks imun, dan secara tidak langsung, melalui hipertensi sekunder akibat keterlibatan ginjal. Oleh karena itu, ada tiga jenis kerusakan retina langsung akibat lupus yaitu, mikroangiopati, vaskulitis dan vaso-oklusi berat. (Palejwala et al., 2012)



Gambar 2. Mekanisme patogenesis dan mediator inflamasi imun pada SLE (Hysa et al., 2021).

Mikroangiopati retina terkait SLE terjadi akibat reaksi peradangan akibat deposisi kompleks imun dan aktivasi sistem komplemen menghasilkan pelepasan sitokin proinflamasi sehingga menyebabkan gangguan pada pembuluh darah kecil (mikroangiopati) pada retina. Peradangan ini dapat menyebabkan penebalan dinding pembuluh darah, fibrin deposisi, atau bahkan pembentukan trombus pada pembuluh darah retina. Tanda klasik vaskulitis adalah *vascular sheathing*, yang dapat muncul pada arterioli dan/atau venula. Hal ini akan mengganggu aliran darah pada pembuluh darah kecil retina, penurunan suplai oksigen dan metabolisme retina terganggu.

Iskemik kronis terjadi akibat stenosis vaskular dan oklusi kapiler. Iskemik kronis menyebabkan apoptosis lapisan *retinal nerve fiber layer* (RNFL). Hipoksia pada retina juga dapat merangsang pembentukan neovaskularisasi. Akibat terjadinya iskemik kronis, *reactive oxygen species* (ROS) meningkat. Ketidakseimbangan antara produksi ROS dan kemampuan sistem antioksidan untuk menetralkan ROS menyebabkan stres oksidatif di retina pada mitokondria sel, terutama pada sel fotoreseptor (FR). Sel FR dan RPE sangat rentan terhadap kerusakan akibat ROS karena keduanya memiliki tingkat metabolisme tinggi dan kebutuhan oksigen besar. Beberapa penelitian mengevaluasi *peripapillary retinal nerve fiber* (pRNFL) dan lapisan FR pada pasien SLE melaporkan penurunan ketebalan struktur ini dibandingkan dengan kontrol yang sehat. (Dias-Santos et al., 2019; Steiner et al., 2019)

Antibodi antifosfolipid (antibodi anti-kardiolipin atau antikoagulan lupus) dan anti-beta-2 glikoprotein-I juga dikaitkan berperan pada beberapa pasien dalam patogenesis retinopati lupus. Antibodi ini dapat menyebabkan terjadinya gangguan pembekuan darah sehingga terjadi trombus pada pembuluh darah kecil. Dalam satu penelitian, 77% pasien dengan SLE dan keterlibatan retina memiliki titer antibodi antifosfolipid positif, sedangkan hanya 29% pasien SLE tanpa penyakit retina yang memiliki titer positif. Trombosis ini menyebabkan gangguan aliran darah dan iskemik pada retina sehingga dapat memperburuk mikroangiopati retina. (Kharel et al., 2016)

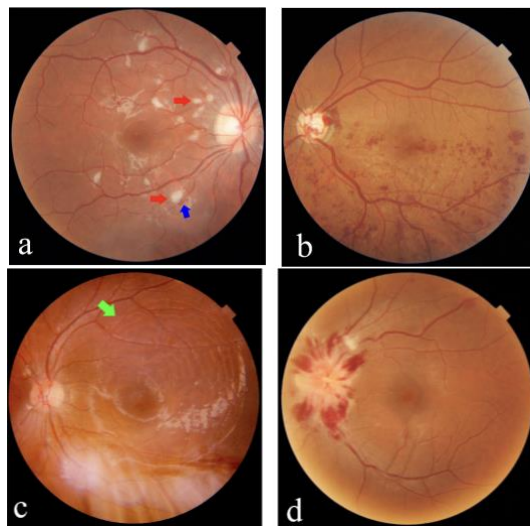
Penyakit korioretinal pada pasien SLE merupakan keadaan yang parah yang biasanya mengindikasikan aktivitas penyakit yang sering berkaitan dengan CNS dan keterlibatan ginjal. Pembuluh darah koroid mungkin rusak akibat pengendapan fibrin, yang sering terjadi pada dinding dan lumen pembuluh darah. Studi histopatologi menunjukkan sel-sel inflamasi menyusup ke dalam koroid, serta pengendapan imunoglobulin dan komplemen di pembuluh darah koroid, kerusakan pada epitel pigmen retina karena autoantibodi dan infiltrasi sel T CD4. Dikatakan adanya keterlibatan antibodi anti-fosfolipid yang merupakan komponen SLE yang ditandai dengan pembentukan autoantibodi terhadap protein plasma yang mengakibatkan trombosis vena dan arteri. (Agarwal et al., 2017); Steiner et al., 2019; Silpa-archa et al., 2016)

Deposisi komplemen dan imunoglobulin pada pembuluh darah koroid akan menyebabkan vaskulitis koroid yang akhirnya menyebabkan suplai darah koroid terganggu dan menyebabkan penipisan koroid. Vaskulopati yang menyebabkan perubahan sirkulasi koroid dan iskemik kronis ini memberi dampak pada lapisan retina luar, khususnya pada metabolisme sel fotoreseptor menjadi tidak terpenuhi dan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif. Kondisi ini akan menurunkan biogenesis mitokondria, menghasilkan krisis energi yang pada akhirnya menyebabkan degenerasi sel fotoreseptor yang diamati pada pasien dengan SLE. (Dias-Santos et al., 2019; Lubón et al., 2022)

1.6.7 Manifestasi Klinis pada Retina dan Koroid

Retinopati lupus (LR) terjadi sekitar 10% pasien dan memiliki beberapa presentasi klinis yang berbeda. Lupus mikroangiopati adalah yang paling umum,

yang bermanifestasi sebagai *cotton-wool spot*, mikroaneurisma, *hard exudates*, dan *intraretinal* haemorrhage (Gambar 2.1). Pola ini serupa dengan retinopati diabetik dan hipertensi. Namun, perubahan pada pembuluh darah kapiler retina dan kejadian iskemik pada pasien SLE memiliki gejala yang lebih parah. Mikroangiopati dapat dianggap sebagai bentuk LR yang ringan dan dapat bersifat asimtomatik dan insidental. Penurunan penglihatan terjadi bila terdapat keterlibatan makula, dan umumnya prognosis penglihatan baik. (Meng, Wang, et al., 2024)



Gambar 3. Funduskopi lesi okular pasien SLE. (A) Mikroangiopati retina *cotton-wool spots* (panah merah) dan *flame-shaped hemorrhage* (panah biru). (B) Oklusi cabang vena retina dengan vena yang berkelok-kelok dan melebar, serta perdarahan yang nyata. (C) Koroidopati lupus dengan ablasi retina serosa dan cairan subretina (panah hijau). (D) Edema diskus optikus dan perdarahan yang jelas. (Meng, Wang, et al., 2024)

Dalam perjalanan SLE, keterlibatan ginjal yang umumnya menyebabkan hipertensi sekunder. Adanya retinopati oklusif vaskular terjadi ketika ada perubahan aliran darah di arteri atau vena retina. Oklusi ini dapat muncul sebagai oklusi vena retina sentral, oklusi arteri retina sentral (Gambar 2.2) atau pada percabangannya. Namun, penyakit oklusif arteri ditemukan lebih umum daripada oklusi vena retina (Azevedo et al., 2021). Penurunan penglihatan dapat muncul dengan distorsi, dan defek lapang pandangan. Adanya vaskulopati retina SLE yang aktif merupakan panduan yang sangat akurat untuk mengetahui adanya aktivitas penyakit sistemik, baik yang tersembunyi maupun yang nyata. Vaso-oklusi merupakan titik akhir umum vaskulitis yang dapat mengubah fungsi penglihatan. Beberapa penelitian melaporkan bahwa penyakit pembuluh darah retina pada pasien SLE sejalan dengan aktivitas penyakit sistemik dan pengobatan penyakit sistemik yang efektif, juga menghasilkan penurunan lesi retina secara bersamaan, terutama hilangnya *cotton-wool spots*. (Kharel et al., 2016) Manifestasi klinis LR yang parah

jarang terjadi, hanya sekitar <1% pasien. Komplikasi LR berkaitan dengan adanya temuan neovaskularisasi retina dengan gejala sisa seperti perdarahan vitreus (63%) dan ablasi retina (27%) yang mengakibatkan hilangnya penglihatan yang signifikan. (Palejwala et al., 2012; Silpa-archa et al., 2016)

Koroidopati lupus umumnya dikaitkan juga dengan retinopati SLE, tetapi tingkatnya dilaporkan ringan hingga sedang tanpa penurunan tajam penglihatan yang signifikan. Banyaknya komponen vaskular pada koroid membuat lapisan ini rentan terhadap peradangan pada penyakit multisistemik. Nguyen et al. (2000) dalam penelitiannya, ketika SLE aktif, utamanya dengan nefropati berat atau vaskulitis SSP, dokter harus memperhatikan keterlibatan koroid dan sebaliknya. Sebagai komplikasi SLE, koroidopati biasanya muncul dengan satu atau beberapa area pelepasan serosa epitel pigmen retina dan retina neurosensori atau epitel pigmen retina. Efusi koroid yang muncul yang menyebabkan perpindahan diafragma lensa-iris ke anterior dapat menyebabkan glaukoma sudut tertutup sekunder dengan hipertensi intraokular berikutnya. (Nguyen et al., 2000; Steiner et al., 2019)

1.6.8 Neurodegenerasi Retina pada *Systemic Lupus Erythematosus*

Neurodegenerasi retina pada pasien dengan SLE dapat menyebabkan kerusakan struktural pada mata hingga komplikasi serius yang mengancam penglihatan. Mekanisme yang mendasari kondisi ini melibatkan kombinasi dari peradangan autoimun, gangguan mikrovaskular, dan stres oksidatif yang dapat merusak struktur retina yang mengganggu jalur visual menuju SSP. Stres oksidatif ini berperan penting dalam proses neurodegenerasi dengan memicu apoptosis seluler dan disfungsi mitokondria. Mekanisme ini menyebabkan kerusakan progresif pada RNFL, sel ganglion, sel fotoreseptor, dan epitel pigmen retina yang dapat mengganggu jalur visual menuju sistem saraf pusat (SSP). (London et al., 2013)

Retina dan saraf optik dianggap sebagai bagian dari sistem saraf pusat. Retina memiliki asal-usul embrionik yang sama pada otak yang bertanggung jawab atas kognisi. Selain itu, retina juga memiliki sistem *blood-tissue barrier* yang mirip dengan otak dan mengandung akson yang tidak bermielin, sehingga merupakan struktur yang ideal untuk mengamati perubahan otak dan neurodegenerasi. Pada awal perjalanan penyakit, pasien SLE mengalami peradangan kronis tingkat rendah pada SSP. Otak pasien SLE yang baru terdiagnosis tanpa gejala neurologis, menunjukkan aliran darah dan konsumsi glukosa (hipermetabolisme) yang sangat tinggi di substansia alba. Fenomena ini lebih menonjol pada pasien dengan kontrol penyakit sistemik yang buruk. Temuan ini menunjukkan bahwa keterlibatan neurologis dengan peradangan SSP dan neurodegenerasi mungkin terjadi pada awal perjalanan penyakit sebelum berkembang menjadi NP-SLE. Peradangan aktif yang terletak di retina dan koroid dapat menyerupai vaskulitis umum yang dapat terjadi pada organ lain, khususnya pada penyakit pembuluh darah otak. Dilaporkan adanya korelasi yang kuat antara retinopati dan penyakit SSP. Keterlibatan sistem saraf pusat mungkin dialami sekitar 30-40% pasien. (Pellegrini et al., 2020)

Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa neurodegenerasi retina terjadi pada pasien SLE. Penelitian oleh Dios-santos *et al.* (2021), yang

mengidentifikasi tanda-tanda awal neurodegenerasi retina dengan membandingkan ketebalan pRNFL dan ketebalan makula antara pasien SLE tanpa manifestasi oftalmologis dan kontrol sehat. Hasilnya menunjukkan adanya tanda-tanda awal degenerasi saraf retina dengan berkurangnya lapisan fotoreseptor (PR) pada makula dan pRNFL yang signifikan pada sektor global, temporal superior dan temporal pada pasien dengan SLE dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Penipisan lapisan PR lebih terlihat pada pasien dengan durasi penyakit yang lebih pendek (hingga 5 tahun), diikuti oleh pasien dengan durasi penyakit sedang, dan kemudian pada pasien dengan durasi penyakit lebih lama (lebih dari 10 tahun). Meskipun tidak ada perubahan yang signifikan diamati pada ketebalan makula setelah 1 tahun tindak lanjut pada 68 pasien, penurunan ketebalan makula terdeteksi pada mereka dengan durasi penyakit yang lebih lama (>10 tahun) dalam kelompok SLE.

Penipisan yang terjadi pada pRNFL bersifat progresif setelah 1 tahun tindak lanjut. Adanya tanda-tanda ini lebih jelas pada pasien dengan keterlibatan neuropsikiatri (NP-SLE). Perubahan mikrostruktur retina mungkin berhubungan dengan proses inflamasi kronis tingkat rendah, yang menyebabkan apoptosis neuron, dan merupakan ciri khas dari neurodegenerasi. (Dias-Santos et al., 2021)

Penelitian lain oleh Isik et al. (2020) yang mengevaluasi perubahan makula, koroid, RNFL, dan GC-IPL yang menggunakan OCT pada pasien SLE, didapatkan rata-rata ketebalan makula dan ketebalan GC-IPL di kuadran superior, superotemporal, superonasal, dan inferotemporal lebih tipis dibandingkan kelompok kontrol. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Liu et al. (2022) yang menunjukkan rata-rata ketebalan makula lebih rendah pada pasien SLE dibandingkan kelompok kontrol. Hasil yang sama terjadi pada beberapa kuadran RNFL (global, temporal superior, dan nasal) dan kompleks sel ganglion dilaporkan lebih tipis. (İşik et al., 2021; R. Liu et al., 2022) Lebih lanjut, penelitian oleh Rong et al. (2023) menilai ketebalan pRNFL dan densitas pembuluh darah pada pasien SLE yang baru didiagnosis tanpa gejala okular. Hasilnya terdapat penurunan signifikan pada ketebalan RNFL dan densitas vaskular, yang menunjukkan adanya neurodegenerasi retina subklinis pada tahap awal penyakit. (De Andrade et al., 2016)

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa penurunan ketebalan RNFL pada pasien SLE dapat berkorelasi dengan durasi penyakit dan tingkat keparahan keterlibatan SSP. Secara keseluruhan, neurodegenerasi pada lapisan retina merupakan komplikasi serius pada pasien SLE yang memerlukan perhatian khusus. Pemeriksaan menggunakan modalitas OCT/OCTA dapat membantu dalam deteksi dini dan pemantauan perubahan struktural pada retina, sehingga memungkinkan intervensi terapeutik yang lebih efektif untuk mencegah kerusakan lebih lanjut dan mempertahankan kualitas hidup pasien.

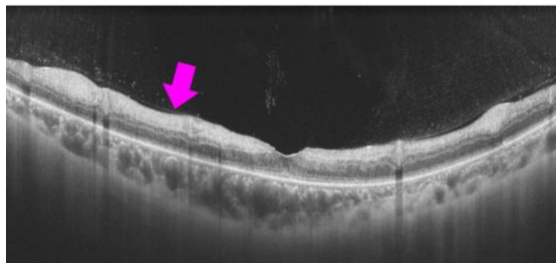
1.6.9 Optical Coherence Tomography (OCT) dan Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) pada SLE

Optical Coherence Tomography (OCT) dan Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) telah menjadi alat diagnostik penting dalam menilai perubahan

struktural dan mikrovaskular retina pada pasien SLE. OCT merupakan pencitraan non-invasif yang memberikan gambar penampang resolusi tinggi, sehingga memungkinkan pengukuran ketebalan setiap lapisan retina dan koroid dengan reproduktifitas dan pengulangan yang tinggi. Sementara itu, OCTA hadir dengan metode pencitraan mikrovaskular yang non-invasif, menghasilkan gambar peta mikrovaskular tiga dimensi (3D) retina dengan resolusi gambar yang lebih tinggi dibandingkan FA atau ICGA. Banyak penelitian telah melaporkan bahwa, Kedua modalitas ini menawarkan kemampuan untuk mendeteksi perubahan oftalmologis bahkan sebelum timbulnya gejala klinis yang signifikan, sehingga berperan penting dalam upaya deteksi dini komplikasi retina dan evaluasi efektivitas terapi pada pasien SLE secara berkelanjutan (Kukan et al., 2022; Lim et al., 2018).

Studi-studi OCT terdahulu menunjukkan perubahan pada ketebalan makula dan RNFL pada pasien SLE. Palegrin et al. (2023) menunjukkan penurunan ketebalan makula pada pasien SLE, serta terjadi penipisan ketebalan RNFL dengan dan tanpa manifestasi neuropsikiatri dibandingkan individu sehat. Selain itu, penipisan progresif terjadi setelah 1 tahun masa tindak lanjut (Pelegrín et al., 2023). Ketebalan lapisan seperti GC-IPL sering kali dilaporkan meningkat pada pasien dengan aktivitas penyakit yang lebih tinggi, dan dapat berkontribusi terhadap penurunan penglihatan. Penelitian lain yang mengevaluasi lapisan pRNFL pada pasien SLE, melaporkan penurunan ketebalan struktur ini dibandingkan dengan kontrol sehat. Penurunan lapisan fotoreseptor makula juga telah dilaporkan sebagai tanda awal neurodegenerasi pada pasien SLE (Dias-Santos et al., 2020; Dias-Santos et al., 2021).

Selain itu, ketebalan retina yang diperoleh melalui OCT dapat menggambarkan fluktuasi aktivitas penyakit, memberikan gambaran yang jelas dalam evaluasi dan kontrol pasien. Penelitian oleh Bao et al. (2020) menemukan skor indeks aktivitas penyakit SLE (SLEDAI) lebih tinggi pada kelompok dengan retinopati lupus dibandingkan dengan kelompok tanpa retinopati lupus. Berbeda dengan Fouad et al. (2021), yang menunjukkan adanya perubahan struktur retina berupa penipisan degeneratif lapisan retina, pendataran foveal sentral, membran epiretinal dan *incomplete* PVD, namun tidak ada korelasi antara penipisan lapisan retina dan aktivitas penyakit SLE (SLEDAI). Conigliaro et al. (2019) mendukung hasil yang menyatakan tidak adanya korelasi antara ketebalan retina dan durasi penyakit SLE atau aktivitas penyakitnya (SLEDAI) (Conigliaro et al., 2019; Fouad et al., 2021).



Gambar 4. Gambaran cross-sectional OCT pasien dengan retinopati lupus. menunjukkan struktur retina yang tidak teratur dan utamanya edema RNFL (panah ungu). (Meng, Wang, et al., 2024)

Selain perubahan struktural, OCTA konsisten dalam mendeteksi perubahan mikrovaskular retina pada pasien SLE bahkan sebelum tampak retinopati secara klinis. Disebutkan sebelumnya bahwa mekanisme dasar retinopati SLE adalah vaskulitis. Terjadinya retinopati SLE utamanya disebabkan oleh abnormalitas mikrovaskular retina yang mensuplai RNFL. Dalam studi sistematis dan meta-analisis terbaru mengungkapkan bahwa pasien SLE tanpa manifestasi okular yang nyata menunjukkan penurunan kepadatan pembuluh darah makula di SCP dan DCP. Lebih lanjut, mereka melaporkan adanya penipisan jaringan kapiler di pleksus kapiler superfisial dan profunda pada pasien SLE yang diwakili oleh kepadatan pembuluh darah, panjang, dan diameter yang lebih rendah. (Ferreira et al., 2024; Pellegrini et al., 2020)

Penelitian oleh Li et al. (2024) yang menggunakan *wide-field* OCTA untuk menilai perubahan vaskular retina pada pasien SLE dengan dan tanpa retinopati, menemukan bahwa OCTA dapat secara efektif mendeteksi obstruksi vaskular retina, area non-perfusi, dan abnormalitas morfologi pada pasien dengan retinopati lupus. Pasien SLE tanpa retinopati, densitas vaskular superfisial retina meningkat secara signifikan dan berkorelasi positif dengan aktivitas penyakit. Hal ini menunjukkan bahwa perubahan mikrovaskular dapat terjadi bahkan sebelum adanya manifestasi klinis retinopati. (Meng, Chen, et al., 2024). Subasi et al. (2022) dalam studinya melaporkan, parameter OCTA (densitas vaskular dan perfusi) serta ketebalan makula menurun pada pasien SLE tanpa manifestasi okular dibandingkan dengan kontrol sehat, yang mengindikasikan adanya perubahan subklinis yang mungkin terkait dengan durasi penyakit dan keberadaan antibodi antifosfolipid.

Dalam hal mengevaluasi perubahan pembuluh darah yang terkait dengan mikroangiopati pada SLE, Comcali et al. (2023), mengidentifikasi perubahan mikrovaskular diskus optik pada pasien SLE dengan OCTA yang menunjukkan adanya penurunan kepadatan pembuluh darah pada area diskus optik bagian dalam yang mungkin merupakan salah satu temuan mikrovaskular klinis yang mencerminkan kerusakan pembuluh darah mata, sistemik, atau neurologis dan mungkin akan berguna dalam penilaian penyakit SLE. Pada pasien SLE, perubahan densitas kapiler dapat menjadi indikator penting untuk memahami proses dari penyakit ini. Penelitian menggunakan OCTA menunjukkan bahwa banyak pasien SLE mengalami penurunan densitas kapiler, dan berkorelasi dengan peradangan sistemik dan gejala oftalmologis. Hal ini menunjukkan bahwa OCTA dapat menjadi alat diagnostik yang efektif untuk mendeteksi komplikasi vasculitis terkait SLE. (Çomçali et al., 2023) Secara keseluruhan, bukti yang ada menunjukkan bahwa integrasi OCT dan OCTA dalam evaluasi klinis rutin pasien SLE memberikan nilai diagnostik dan prognostik yang bermakna. Modalitas ini mampu mendeteksi perubahan subklinis yang tidak teridentifikasi oleh funduskopi, memungkinkan intervensi terapeutik yang lebih dini sebelum terjadinya kerusakan permanen pada retina.

1.6.10 Terapi pada *Systemic Lupus Erythematosus*

A. Hidroksiklorokuin (HCQ)

Hidroksiklorokuin (HCQ) merupakan agen antimalaria yang telah menjadi landasan terapi utama (cornerstone therapy) pada SLE sejak dekade 1950. HCQ bekerja melalui berbagai mekanisme, termasuk menghambat presentasi antigen dengan meningkatkan pH lisosom, menghambat aktivasi toll-like receptor (TLR) 7 dan TLR9, serta mengurangi produksi sitokin proinflamasi. Manfaat klinis HCQ pada SLE meliputi pengendalian manifestasi kulit dan sendi, pencegahan flare, pengurangan kebutuhan kortikosteroid, perlindungan organ jangka panjang termasuk ginjal, penurunan risiko trombosis, dan peningkatan kelangsungan hidup secara keseluruhan (Donica et al., 2026).

Penggunaan hidroksiklorokuin (HCQ) atau klorokuin (CQ) jangka panjang dapat meningkatkan risiko toksisitas retina yang bersifat irreversibel. Risiko toksisitas HCQ meningkat secara signifikan setelah 5–7 tahun penggunaan dan/atau dosis kumulatif 1000 g. Faktor risiko lain termasuk dosis harian tinggi (misalnya >6,5 mg/kg/hari atau 400 mg/hari). Namun, perubahan yang terdeteksi pada retina tidak terjadi sebagai kerusakan yang berlangsung cepat, retina bisa tampak normal pada pasien yang mengkonsumsi pada dosis yang tepat. Namun, perubahan pada retina bisa muncul progresif jika penggunaannya berlangsung lama dan tidak dikontrol dengan baik. (Rosenbaum et al., 2021; National Cancer Institute, 2020; Mehmet Bulut et al., 2018)

Berdasarkan rekomendasi AAO, dosis harian hidroksiklorokuin yang dianjurkan adalah $\leq 5,0$ mg/kgBB (berat badan aktual), dengan perhatian khusus pada pasien obesitas berat. Skrining pemeriksaan mata terhadap toksisitas HCQ harus dilakukan pada baseline (dalam tahun pertama penggunaan) sebagai pembandingan, kemudian secara tahunan setelah 5 tahun penggunaan pada pasien risiko rendah, dan lebih awal pada pasien dengan faktor risiko tambahan. Pasien SLE asimtomatik dengan retinopati subklinis sebaiknya dilakukan pemeriksaan skrining berkala yang dianjurkan dalam 6 bulan pertama pengobatan hidroksiklorokuin dengan dosis yang aman untuk mencegah atau menunda terjadinya retinopati SLE (Zhao et al., 2024; Dima et al., 2022; Kukan et al., 2022).

Gambaran klinis toksisitas retina akibat HCQ pada tahap awal bersifat asimtomatik dan hanya dapat dideteksi melalui pemeriksaan skrining. Pada tahap lanjut, pasien dapat mengalami skotoma parasentral bilateral, gangguan penglihatan warna, dan penurunan ketajaman penglihatan. Pada funduskopi dan OCT, pola toksisitas klasik HCQ tampak sebagai kerusakan fotoreseptor parasentral bilateral yang membentuk pola karakteristik 'bulls-eye maculopathy', yaitu area hipopigmentasi atau depigmentasi RPE berbentuk annular yang mengelilingi fovea yang relatif intact. Pada OCT, kerusakan ini tampak sebagai penipisan atau gangguan lapisan fotoreseptor (terutama lapisan IS/OS dan lapisan segmen luar fotoreseptor) di area parasentral sebelum berkembang ke fovea sentral (Marmor et al., 2025; Mehmet Bulut et al., 2018).

B. Methylprednisolon

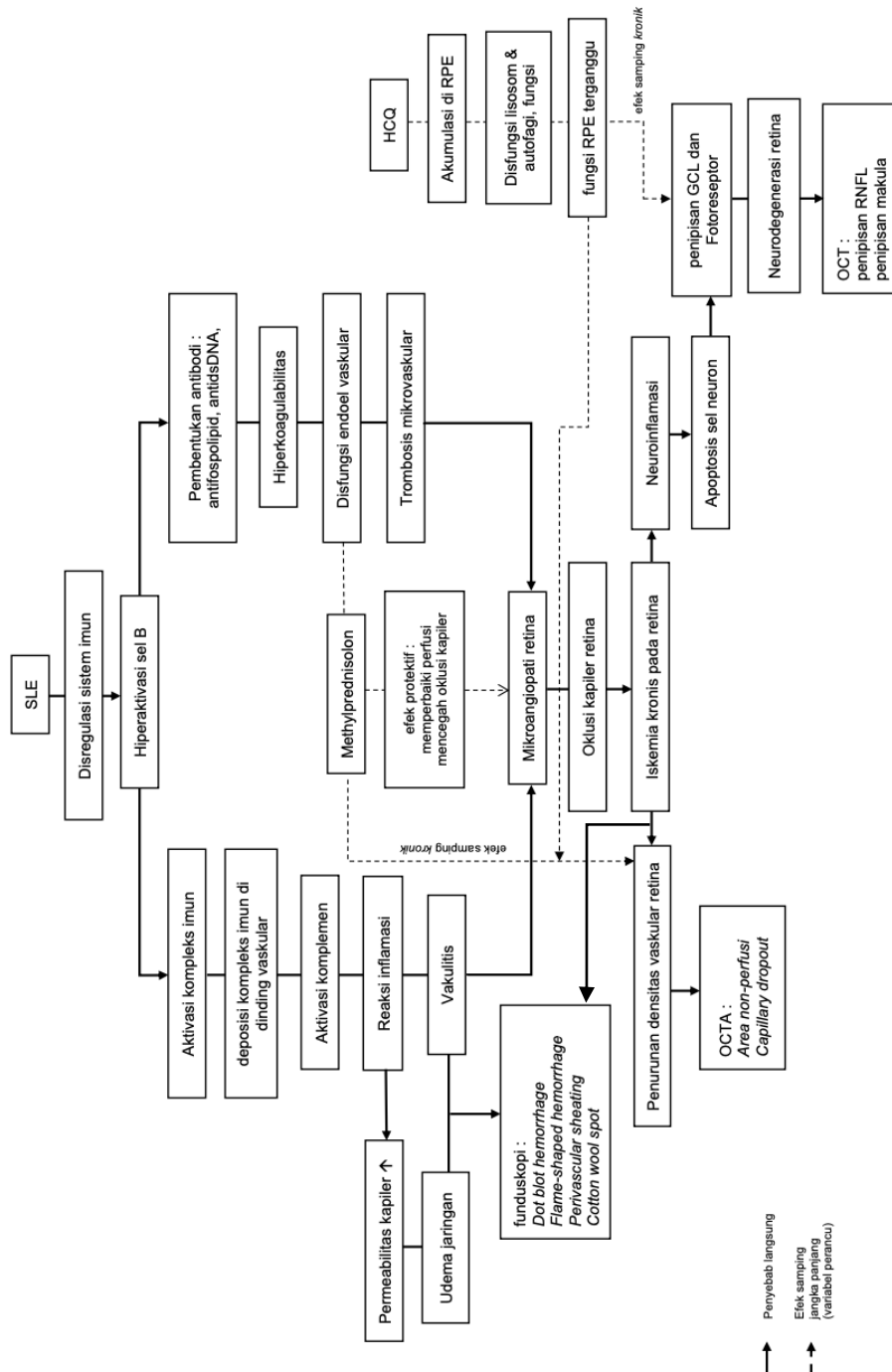
Kortikosteroid sistemik, termasuk metilprednisolon merupakan pilihan terapi cepat dan efektif untuk mengendalikan inflamasi pada SLE, namun beban dosis berasosiasi kuat dengan kerusakan jangka panjang. Meskipun efek anti-inflamasi kortikosteroid pada retina dapat bersifat protektif dalam jangka pendek (dengan mengurangi inflamasi dan edema retina akibat vaskulitis SLE), penggunaan jangka panjang dengan dosis kumulatif tinggi dikaitkan dengan beberapa komplikasi okular yang dapat mempengaruhi interpretasi parameter OCT dan OCTA (Martin-Iglesias et al., 2024).

Pendekatan klinis terkini menekankan bahwa prednison oral >30 mg/hari cenderung meningkatkan toksisitas tanpa tambahan manfaat yang bermakna, sehingga MP pulse sering dipilih pada *flare* sedang–berat. Regimen yang disarankan adalah 125–250 mg/hari untuk *flare* ringan–sedang dan 250–500 mg/hari selama 3 hari untuk flare sedang–berat. Rekomendasi EULAR menyarankan bahwa dosis pemeliharaan prednison tidak melebihi 5 mg/hari bila memungkinkan, dan metilprednisolon pulse (125–1000 mg/hari selama 1–3 hari) hanya diberikan pada kondisi flare sedang–berat atau ancaman organ yang memerlukan pengendalian cepat. Pendekatan ini bertujuan untuk memaksimalkan manfaat anti-inflamasi sekaligus meminimalkan risiko komplikasi jangka panjang (Fanouriakis et al., 2019; Ruiz-Irastorza & Bertsias, 2020)

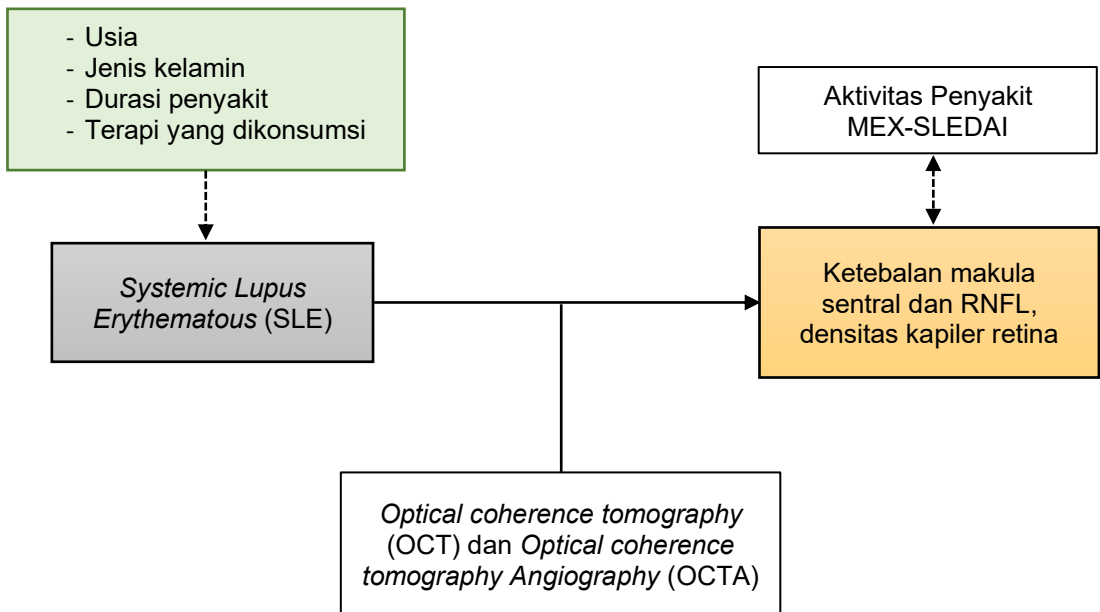
Paparan glukokortikoid perlu dicatat karena selain memodifikasi aktivitas penyakit sistemik, juga dapat menjadi perancu temuan OCT/OCTA melalui risiko katarak (subkapsular posterior), hipertensi okular/*steroid-induced glaucoma*, *central serous chorioretinopathy* (CSCR) sehingga status dan dosis kumulatif MP sebaiknya dipertimbangkan dalam interpretasi biomarker retina (Mosca et al., 2011; Martin-Iglesias et al., 2024).

Hal ini menunjukkan skrining awal penting untuk kita lakukan, baik itu dengan pemeriksaan fundus, OCT/OCTA, dan Perimetri untuk mendeteksi adanya toksisitas terapi. Secara keseluruhan, penggunaan modalitas ini dalam mengevaluasi pasien SLE memungkinkan deteksi dini perubahan struktural dan mikrovaskular pada retina. Dengan demikian, integrasi OCT dan OCTA dalam praktik klinis rutin dapat meningkatkan manajemen pasien SLE dengan memungkinkan pemantauan perubahan retina secara non-invasif dan sensitif. Hal ini juga berpotensi untuk mengidentifikasi risiko neurodegenerasi sebelum gejala klinis muncul. Pentingnya deteksi dini untuk intervensi dalam pengambilan keputusan terapeutik yang lebih baik sehingga mencegah progresi kerusakan retina dan menjaga fungsi penglihatan pada pasien SLE.

1.7 Kerangka Teori



1.8 Kerangka Konsep



Variabel bebas



Variabel terikat



Variabel Perancu

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian observasional analitik menggunakan desain penelitian *cross sectional* yang bertujuan untuk menganalisis gambaran ketebalan makula, *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) serta densitas kapiler retina pada pasien *Systemic Lupus Erytematosus* (SLE) dengan menggunakan OCT dan OCTA. Tujuan penelitian dicapai melalui observasi kasus dalam waktu tertentu, tanpa adanya intervensi atau perlakuan terhadap subjek penelitian.

2.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dimulai dari Juli - September 2025 atau hingga jumlah sampel terpenuhi. Penelitian dilakukan di :

1. Poli Mata RS. Wahidin Sudirohusodo
2. Poli Penyakit Dalam Imunologi dan Autoimun RS. Wahidin Sudirohusodo

2.3 Populasi, Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel

2.3.1 Populasi penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh pasien SLE yang berkunjung ke Poli Mata dan Poli Penyakit Dalam Imunologi dan Autoimun RS. Wahidin Sudirohusodo.

2.3.2 Sampel penelitian

Populasi sampel adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dengan metode konsektif sampling. Data yang diambil diekstraksi ke dalam bentuk penelitian dan dianalisis menggunakan komputer.

2.3.3 Kriteria inklusi

1. Pasien berusia antara 20 hingga 60 tahun
2. Pasien bersedia memberikan persetujuan menjadi sampel penelitian
3. Pasien SLE yang terdiagnosis menggunakan kriteria *American College of Rheumatology* (ACR) 1997 atau *Systemic Lupus International Collaboration Clinics* (SLICC) 2012 atau *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) 2019 yang telah ditetapkan oleh dokter spesialis Penyakit Dalam
4. Pasien SLE yang memiliki data pemeriksaan/rekam medis yang lengkap dari Poli Penyakit Dalam

2.3.4 Kriteria eksklusi

1. Pasien dengan riwayat penyakit diabetes melitus dan hipertensi
2. Pasien glaucoma atau okular hipertensi
3. Pasien dengan retinopati dan koroidopati yang berkaitan dengan penyakit autoimun/inflamasi sistemik lain, penyakit degeneratif seperti *age-related*

macular degeneration (AMD), dan penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer atau Parkinson

4. Pasien dengan riwayat neuropati optik, *multiple sclerosis* atau penyakit sistem saraf pusat *demyelinating*

2.3.5 Teknik pengambilan sampel

Besaran sampel pada penelitian ini dihitung sebagai berikut :

$$n = \frac{4pq}{d^2}$$

n = Jumlah sampel minimal

p = Jumlah proporsi yang diketahui

q = Selisih 1- q

d² = Nilai kesalahan Maximal (0,05%)²

$$n = \frac{4(0,33)(1-0,33)}{(0,05)^2}$$

$$n = \frac{4(0,33)(0,67)}{(0,025)} = 35,367 = \pm 40$$

Jadi, besaran sampel yang didapatkan adalah sebanyak ± 40 sampel

2.4 Instrumen penelitian

1. Formulir pengumpulan data
2. *Snellen chart*
3. Slitlamp biomikroskop
4. *Non-Contact Tonometry* (NCT)
5. Funduskopi indirek
6. *Optical Coherence Tomography* (OCT)
7. *Optical Coherence Tomography Angiography* (OCTA)

2.5 Prosedur Penelitian

2.5.1 Persiapan Penelitian

1. Mengajukan proposal penelitian kepada Komite Etik Penelitian kesehatan dan mendapatkan izin penelitian
2. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi diberikan penjelasan terlebih dahulu mengenai tujuan penelitian dan meminta kesediaan pasien untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

2.5.2 Tahap Pengumpulan Data

1. Pengumpulan data pasien SLE di Poli Penyakit Dalam
2. Mencatat karakteristik pasien seperti, usia dan jenis kelamin
3. Mencatat karakteristik penyakit berdasarkan hasil pemeriksaan oleh dokter spesialis penyakit dalam seperti anamnesis, riwayat penyakit, durasi penyakit, riwayat terapi yang diberikan, penetapan kriteria diagnosis SLE berdasarkan ACR 1997/ SLICC 2012/ EULAR/ACR 2019, dan penetapan

skoring derajat aktivitas penyakit menurut *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (MEX-SLEDAI)

4. Melakukan pemeriksaan oftalmologis seperti visus menggunakan *snellen chart*, best corrected visual acuity (BCVA), tekanan intra okular dengan NCT, pemeriksaan segmen anterior dengan Slit-lamp, pemeriksaan *Tear Break Up Time* (TBUT), dan pemeriksaan segmen anterior dengan funduskopi indirek.
5. Dilakukan pemeriksaan OCT dan OCTA menggunakan perangkat RS-3000 *Advance 2* oleh NIDEK.
 - Ketebalan makula dipindai secara sirkuler yang berpusat di fovea. Peta ketebalan terdiri dari 3 lingkaran konsentris yang terdiri menjadi 9 sektor *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)
 - Ketebalan RNFL dipindai secara sirkuler disekitar papil nervus optik.
 - Segmentasi lapisan retina oleh zona ETDRS yang secara otomatis mengelompokkan lapisan retina.
 - Pemindaian OCTA dipusatkan pada fovea menggunakan 10°×10° protokol pemindaian, dan menganalisis segmentasi otomatis *superficial capillary plexuses* (SCP) dan *deep capillary plexuses* (DCP) yang disediakan oleh perangkat lunak.
6. Analisis data penelitian

2.6 Variabel Penelitian

2.6.1 Variabel Bebas

Variabel bebas meliputi penyakit *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE).

2.6.2 Variabel Terikat

Variabel terikat adalah variabel yang nilainya ditentukan oleh variabel lain. Dalam penelitian ini variabel terikatnya adalah ketebalan makula dan RNFL tiap sektor yang diukur menggunakan *Optical Coherence Tomography* (OCT) dan densitas kapiler retina yang diukur menggunakan *Optical Coherence Tomography Angiography* (OCTA).

2.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

2.7.1 Systemic Lupus Erythematosus (SLE)

Penyakit autoimun kolagen vaskular yang menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan pada mata, dan telah memenuhi kriteria ACR 1997/ SLICC 2012/ EULAR/ACR 2019 yang telah ditegakkan oleh teman sejawat dokter spesialis ilmu penyakit dalam.

2.7.2 American College of Rheumatology (ACR) 1997

Kriteria diagnostik dalam penegakan diagnosis pasien SLE yang terdiri dari 11 kriteria klinis dan laboratorium, dimana termasuk kriteria SLE jika memenuhi 4 dari 11 kriteria.

2.7.3 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012

Kriteria diagnostik dalam penegakan diagnosis pasien SLE dengan minimal memiliki 1 kriteria klinis dan 1 kriteria imunologi atau pasien harus memiliki hasil biopsi ginjal yang mengkonfirmasi nefritik lupus, disertai pemeriksaan antinuclear antibodies (ANA) atau anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) yang ditentukan oleh dokter spesialis penyakit dalam. Klasifikasi SLE jika memenuhi 4 dari 17 kriteria.

2.7.4 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology (EULAR/ACR) 2019

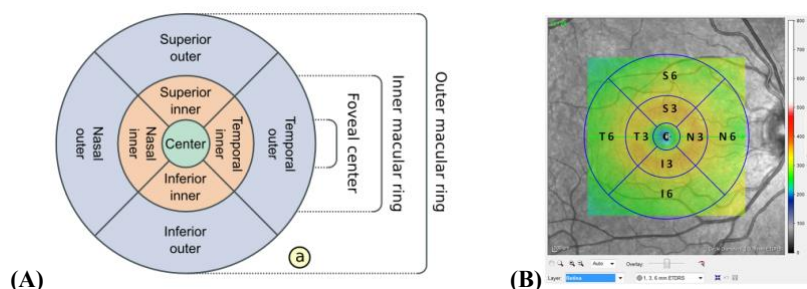
Kriteria diagnostik dalam penegakan diagnosis pasien SLE dengan riwayat titer ANA-IF positif $\geq 1:80$ yang ditentukan oleh dokter spesialis penyakit dalam. Kriteria ini bersifat klinis dan imunologis, poin akan diberikan untuk setiap kriteria yang terpenuhi. Pasien diklasifikasikan sebagai SLE jika memiliki skor total ≥ 10 dan minimal satu kriteria klinis.

2.7.5 Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (Mex-SLEDAI)

Instrumen yang digunakan untuk menilai indeks aktivitas penyakit yang merefleksikan aktivitas terbaru saat pemeriksaan. Skor Mex-SLEDAI dikelompokkan menjadi : ringan (skor 1-5), sedang-berat (skor ≥ 6).

2.7.6 Ketebalan Makula

Gambaran ketebalan makula diukur menggunakan OCT NIDEK RS-3000 Advance 2, dengan protokol pemindaian *macula map* yang berpusat pada fovea. Segmentasi lapisan retina dilakukan secara otomatis oleh perangkat lunak bawaan alat. Hasil pemindaian ditampilkan berdasarkan peta topografi ETDRS 9 sektor konsentris, yaitu : satu lingkaran pusat diameter 1 mm mencakup *fovea* sentralis; *inner macular ring* diameter 3 mm mencakup *inner-superior*, *inner-temporal*, *inner-nasal*, *inner-inferior*; dan *outer macular ring* diameter 6 mm mencakup *outer-superior*, *outer-temporal*, *outer-nasal*, *outer-inferior*, dinyatakan dalam mikrometer (μm). Nilai rata-rata mata kanan dan mata kiri dihitung untuk menghasilkan satu nilai representatif per subjek per sektor. Data disajikan dalam bentuk skala data numerik sebagai mean $\pm$ SD.



Gambar 5. Representatif peta makula menggunakan protokol ETDRS. (A) Skema terdiri dari 3 lingkaran konsentris berdiameter 1 mm (C: *center*), 3 mm (*inner macular ring*), dan 6 mm (*outer macular ring*) yang berpusat pada fovea. (B) Gambaran pemindaian SD-OCT, S: Superior, T: Temporal, I: Inferior, dan N: Nasal. (Röhlig et al., 2019; Dias-Santos et al., 2020)

2.7.7 Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL)

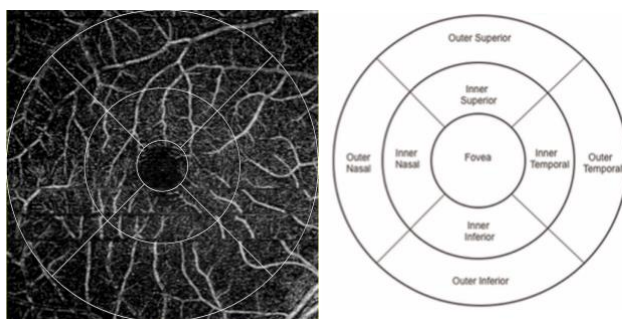
Gambaran lapisan serat saraf retina yang diukur menggunakan OCT NIDEK RS-3000 Advance 2 dengan protokol pemindaian peripapiler, yang dinyatakan dalam mikrometer (μm). Ketebalan rata-rata tiap sektor mencakup sektor global (G) dan kuadran superior (S), temporal (T), nasal (N), dan inferior (I). Pengukuran nilai ketebalan rata-rata berdasarkan hasil pengukuran mean $\pm$ SD setiap sektor dan disajikan dalam bentuk skala data numerik.

2.7.8 Densitas Kapiler Retina

Gambaran panjang total pembuluh darah kapiler retina yang terperfusi per luas area pemindaian, dengan satuan mm^{-1} yang diukur menggunakan OCT NIDEK RS-3000 Advance 2. Satuan ini mencerminkan panjang skeleton pembuluh darah mikrovaskular retina yang terdeteksi per unit luas. Segmentasi otomatis SCP dan DCP disediakan oleh perangkat lunak bawaan alat yang dianalisis pada 9 sektor ETDRS. Pengukuran nilai baseline didasarkan pada hasil mean $\pm$ SD sampel penelitian dan disajikan dalam skala numerik.

2.7.9 Terapi

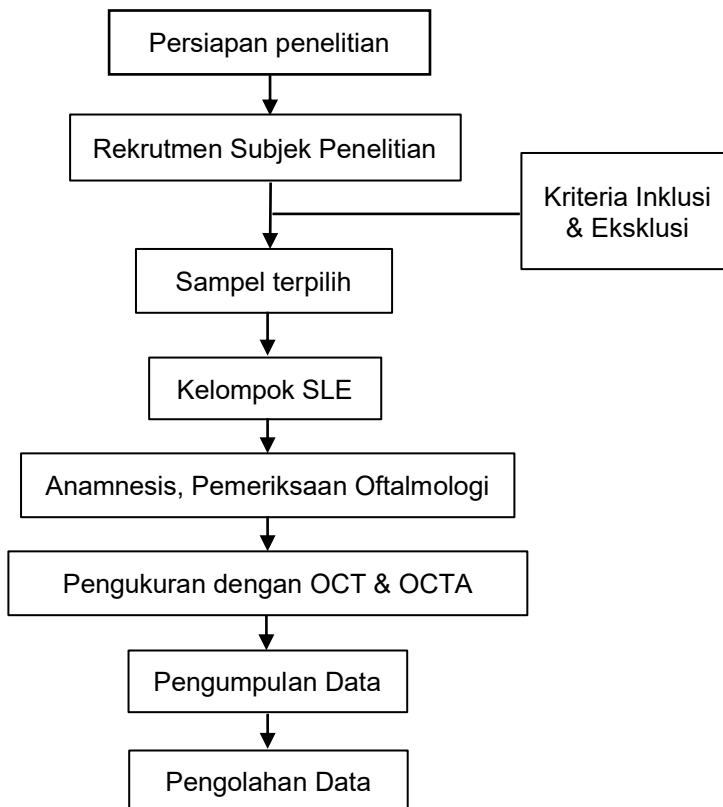
Paparan terapi yang dimaksud yaitu penggunaan obat HCQ dan Metilprednisolon yang dosisnya dinyatakan dalam gram (g). Lama terapi merupakan total durasi penggunaan obat sejak pertama kali konsumsi hingga dinyatakan berhenti atau hingga waktu pemeriksaan subjek penelitian, yang dinyatakan dalam bulan. Dosis kumulatif adalah total akumulasi dosis terapi yang telah dikonsumsi selama periode terapi, yang dinyatakan dalam gram (g). Data diperoleh dari anamnesis dan rekam medis pasien.



Gambar 6. Representatif pemindaian OCTA Makula 9 sektor ETDRS.

2.8 Alur Penelitian

Alur penelitian dirancang untuk memastikan proses penelitian berjalan terstruktur dan mencapai tujuan yang diinginkan. Berikut adalah alur penelitian yang menggambarkan langkah-langkah sistematis dalam studi ini.



2.9 Pengolahan Data

Data yang diperoleh akan dicatat dan dianalisa melalui komputer dengan menggunakan program *statistical package for social science* (SPSS).

1. Uji sebaran data berdasarkan proporsi yang di uji menggunakan analisis statistik *Difference test*.
2. Uji normalitas data akan dilakukan dengan menggunakan dengan uji Shapir-Wilk kemudian dilanjutkan dengan Uji T Independen jika distribusi data normal, sedangkan Uji Mann-Whitney jika data tidak normal.
3. Korelasi antara gambaran OCT dan OCTA dengan aktivitas penyakit pada pasien akan diuji menggunakan Uji Korelasi Spearman.
4. Signifikansi data dinyatakan bermakna apabila nilai $P < 0.05$

2.10 Kelayakan Etik

Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapatkan sertifikat laik etik atau *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Surat permohonan penelitian dari Unit Pengelola Karya Tulis Ilmiah (UP – KTI) dan Departemen Ilmu Kesehatan Mata dan Penyakit Dalam. Kemudian surat diajukan kepada bagian Tata Usaha dan Pendidikan dan Penelitian (Diklit) di RS.

Wahidin Sudirohusodo untuk diproses dan kemudian diserahkan kepada Direktur RS. Wahidin Sudirohusodo. Setiap tindakan diperlukan persetujuan tertulis (*informed consent*) dari pasien atau keluarganya. Kepada subjek dan keluarganya diberikan penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian serta manfaat yang diharapkan dari penelitian ini. Setelah memahami dengan jelas, subjek atau keluarganya diminta untuk menandatangani surat persetujuan tidak keberatan untuk diikutsertakan dalam penelitian ini.

2.10.1 Kerahasiaan Pasien

Semua data dan informasi mengenai subjek penelitian akan dirahasiakan terhadap pihak ketiga. Untuk menjaga kerahasiaan identitas pasien, maka lembar pengumpulan data pasien menggunakan kode, bukan identitas lengkap pasien.

2.10.2 Konfidentialitas Penelitian

Hasil penelitian ini hanya akan disampaikan dalam forum ilmiah kedokteran dengan tetap merahasiakan identitas subjek penelitian dan tidak akan digunakan untuk kepentingan komersial.