

## Artikel Penelitian

## Penentuan Tingkat Kedaruratan Bedah Adenoma Hipofisis Melalui Stratifikasi Prabedah di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional dr. Cipto Mangunkusumo

Renindra A. Aman,\* Aryandhito W. Nugroho

Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia –  
RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

\*Penulis Korespondensi: rajohnwien@gmail.com  
Diterima: 13 Mei 2020; Disetujui: 19 Agustus 2020  
DOI: 10.23886/ejki.8.11930.

### Abstrak

Adenoma hipofisis menyebabkan defisit neurologis yang memerlukan tata laksana tepat. Belum ada standar baku penetapan tingkat kedaruratan bedah untuk adenoma hipofisis. Penelitian ini bertujuan mengetahui distribusi tingkat kedaruratan bedah pengangkatan tumor melalui operasi trans-sfenoid pada pasien adenoma hipofisis. Penelitian retrospektif berbasis rekam medik dilakukan pada 50 pasien adenoma hipofisis yang menjalani operasi pengangkatan tumor dengan teknik trans-sfenoid di Departemen Bedah Saraf FKUI-RSUPNCM pada tahun 2018-2019. Proporsi pasien yang menjalani operasi elektif dan dipercepat dibandingkan dengan stratifikasi risiko prabedah menurut tingkat kedaruratan bedah A/B/C/D. Proporsi pasien yang menjalani operasi elektif dan dipercepat adalah 86% dan 14%, sedangkan proporsi tingkat kedaruratan bedah adalah 54% (A), 36% (B), 8% (C), dan 2% (D). Median hari waktu tunggu menuju operasi [min-max] adalah 77,6 (4-549) hari (A); 45,4 (7-258) hari (B); 71 (8-140) hari (C); dan 99 hari (D); tidak terdapat perbedaan bermakna. Terdapat ketidaksesuaian proporsi antara pasien kategori dipercepat/elektif dan tingkat kedaruratan bedah A/B/C/D serta tidak ada perbedaan waktu tunggu menuju operasi pada keempat kelompok risiko operasi A/B/C/D. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menetapkan manfaat stratifikasi risiko prabedah tumor hipofisis terhadap luaran pasien pasca operasi pengangkatan tumor melalui operasi trans-sfenoid.

**Kata kunci:** tingkat kedaruratan bedah, adenoma hipofisis, trans-sfenoid, stratifikasi pra bedah.

## Determination of Surgical Emergency Levels of Pituitary Adenoma Patients Through Pre-Surgical Stratification at the dr. Cipto Mangunkusumo National Hospital

### Abstract

Pituitary adenomas may cause neurological deficits that require prompt management. There is no standard for determining the level of surgical emergencies for pituitary adenomas. The author aims to know the distribution of pituitary adenomas surgically removed through trans-sphenoid surgery. This medical record-based retrospective study was conducted on 50 pituitary adenoma patients who underwent trans-sphenoidal surgery at the Department of Neurosurgery, dr. Cipto Mangunkusumo National Hospital in 2018-2019. The proportion of patients undergoing elective and urgent surgery is compared with pre-surgical risk stratification according to the level of A/B/C/D surgical emergencies. The proportions of patients who underwent elective and urgent surgery were 86% and 14% respectively, while the proportion of surgical emergencies for each group was 54% (A), 36% (B), 8% (C), and 2% (D). The median waiting time to surgery [min-max] for each group is 77.6 (4-549) days (A); 45.4 (7-258) days (B); 71 (8-140) days (C); and 99 days (D); no significant difference were found. There was a large discrepancy in the proportion between patients included in the urgent/elective category and the level of emergency A/B/C/D surgery. Furthermore, there is no difference in waiting time for surgery between the four risk groups for A/B/C/D. Further research is needed to establish the benefits of preoperative risk stratification of pituitary adenoma in terms of patient outcomes after trans-sphenoid surgery.

**Keywords:** surgical emergency level, pituitary adenoma, trans-sphenoid surgery, pre-surgical stratification.

## Pendahuluan

Adenoma hipofisis adalah tumor sistem saraf pusat yang paling sering dijumpai, mencakup 17,8% dari seluruh neoplasma susunan saraf pusat.<sup>1</sup> Penyakit tersebut dapat disebabkan oleh efek hormonal, efek massa atau apopleksia dengan manifestasi klinis berupa disfungsi endokrin (hipo-hipersekreksi hormon), gangguan penglihatan (visus dan atau lapang pandang), defisit neurologis lain seperti nyeri kepala, oftalmoplegia, dan penurunan kesadaran.<sup>2,3</sup>

Operasi pengangkatan tumor secara trans-sfenoid merupakan pilihan pertama pada tata laksana adenoma hipofisis yang simtomatik dengan luaran operasi yang memuaskan.<sup>4</sup> Meskipun demikian, karena keterbatasan jumlah dokter spesialis bedah saraf, peralatan, serta kamar operasi, pasien adenoma hipofisis sering harus menunggu lama sebelum menjalani operasi dan mengakibatkan perburukan prognosis serta penurunan kualitas hidup.<sup>5</sup>

Keputusan kapan waktu pelaksanaan operasi (dipercepat atau elektif) ditentukan melalui kesepakatan bersama para dokter spesialis bedah saraf dengan mempertimbangkan keadaan klinis, radiologis dan hasil laboratorium. Standar baku penetapan tingkat kedaruratan bedah pada kasus adenoma hipofisis bermanfaat untuk menentukan prioritas operasi.<sup>6,7</sup>

Indikasi operasi pengangkatan tumor pada kasus adenoma hipofisis adalah mengembalikan produksi hormon yang berlebih menjadi normal, mempertahankan atau memulihkan fungsi hipofisis normal dan neurologi normal (visus dan atau kampus), meredakan efek massa, mencegah rekurensi tumor, dan memperoleh sampel untuk diagnosis histopatologi. Teknik operasi pengangkatan adenoma hipofisis secara trans-sfenoid memanfaatkan koridor anatomis untuk mencapai regio sella serta memvisualisasi kelenjar hipofisis dan struktur sekitar dengan jelas.<sup>8</sup> Secara teknis, operasi trans-sfenoid dapat dikerjakan menggunakan mikroskop operasi, melalui trans-nasal trans-septal, sub-labial trans-septal, atau endoskopi.<sup>9,10</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi tingkat kedaruratan bedah dan pengangkatan tumor secara trans-sfenoid pada pasien adenoma hipofisis di Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Umum Pusat Rujukan Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo (FKUI/RSUPNKM), Jakarta, Indonesia.

## Metode

### Subjek

Penelitian retrospektif berbasis rekam medis ini dilakukan pada pasien adenoma hipofisis yang menjalani operasi pengangkatan tumor secara trans-sfenoid, baik secara *microsurgery* maupun endoskopik, di Departemen Bedah Saraf FKUI-RSUPNKM pada tahun 2018-2019. Pasien yang diikutsertakan pada penelitian ini adalah berusia  $\geq 18$  tahun, diputuskan menjalani operasi pengangkatan tumor perdana (bukan re-operasi) melalui rapat pengkajian kasus mingguan staf medis Departemen Bedah Saraf FKUI-RSUPNKM, dan terbukti menderita adenoma hipofisis melalui pemeriksaan histopatologi.

### Karakteristik

Informasi mengenai usia, jenis kelamin, aktivitas hormonal tumor (fungsional/non-fungsional), keluhan utama (visus, lapang pandang), lama keluhan sebelum operasi, waktu tunggu menuju operasi, jenis tingkat kedaruratan bedah, dan stratifikasi risiko prabedah dihimpun dari rekam medik pasien. Aktivitas hormonal ditentukan dengan menilai peningkatan di atas ambang normal hormon yang dihasilkan kelenjar hipofisis yaitu *growth hormone*, *luteinizing hormone*, *follicle-stimulating hormone*, *thyroid-stimulating hormone*, *adrenocorticotrophic hormone*, dan *prolactin*.<sup>11</sup>

Lama keluhan sebelum operasi adalah rentang waktu sejak awitan keluhan hingga saat operasi dilaksanakan. Waktu tunggu menuju operasi adalah rentang waktu sejak pasien ditetapkan menjalani operasi melalui rapat pengkajian kasus mingguan hingga saat operasi dilaksanakan. Tipe kedaruratan bedah ditentukan menurut progresivitas keluhan utama kemudian dibagi menjadi operasi dipercepat dan elektif.

### Stratifikasi Risiko Prabedah

Tabel 1 menunjukkan stratifikasi risiko prabedah berdasarkan temuan klinis dan radiologis yang dibagi menjadi A (*urgent*), B (*prompt*), C (*soon*), dan D (*elective*). Tindakan pada kelompok A bersifat segera untuk menyelamatkan nyawa sebagai contoh pada kasus insufisiensi adrenal dan atau menyelamatkan fungsi (mencegah kebutaan permanen, diplopia). Pada kelompok B, tindakan dapat dikerjakan  $\leq 2$  minggu untuk meredakan gejala dan tanda yang menimbulkan hendaya, seperti nyeri kepala berat atau penyempitan lapang pandang. Tindakan pada kelompok C dapat dilaksanakan dalam waktu  $\leq 3$  bulan untuk mengatasi penyakit yang tidak dapat

ditangani dengan terapi medikamentosa misalnya akromegali yang disebabkan hipersekresi *growth hormone* dan penyakit Cushing yang disebabkan hiperkortisolisme), serta terbukti menekan nervus

optikus.<sup>6,12</sup> Untuk kelompok D, karena tidak ada kedaruratan klinis, tindakan dapat dilaksanakan >3 bulan dengan mempertimbangkan tindakan non-operatif.

**Tabel 1. Stratifikasi Risiko Pra-Bedah Tumor Hipofisis**

| Kelompok Risiko | Gejala dan Tanda   | Waktu     |
|-----------------|--|-----------|
| A               | Apopleksia hipofisis: penurunan visus dan lapang pandang mendadak, nyeri kepala berat, oftalmoparesis/plegia (disfungsi nervus III, IV, dan atau VI), insufisiensi adrenal, mual, hipopituitarisme, dan penurunan kesadaran <sup>1</sup> | Segera    |
| B               | Nyeri kepala berat, kompresi kiasma optikum disertai gangguan penglihatan, sindrom sinus kavernosus  | ≤2 minggu |
| C               | Akromegali, penyakit Cushing, makroadenoma asimtomatik dengan kompresi nervus II pada pemeriksaan radiologi  | ≤3 bulan  |
| D               | Nyeri kepala ringan, hipogonadisme, infertilitas   | >3 bulan  |

### Analisis Statistik

Setelah dilakukan stratifikasi menurut risiko prabedah, dilakukan uji statistik untuk mengetahui hubungan tingkat kedaruratan tersebut. Uji ANOVA atau uji Kruskal-Wallis dipakai untuk data kontinu, sedangkan uji *chi-square* atau uji *Fisher's exact* dipakai untuk data kategorik. Batas kemaknaan ditetapkan  $p < 0,05$  untuk berbeda bermakna. Analisis data menggunakan perangkat lunak SPSS versi 20. Penelitian ini telah lolos kaji etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI-RSUPNKM (No.KET-610/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2019).

### Hasil

#### Karakteristik Dasar

Sebanyak 59 subjek yang menderita adenoma hipofisis menjalani operasi pengangkatan tumor secara trans-sfenoid dan 9 subjek (15,3%) menjalani reoperasi sehingga tidak dianalisis. Sebanyak 14% pasien menjalani operasi dipercepat dan 86% pasien menjalani operasi elektif.

Tabel 2 menunjukkan rerata usia pasien  $\pm$  SD adalah  $45,7 \pm 13,9$  tahun, 60% laki-laki, dan 88% termasuk kategori non-fungsional. Sebagian besar pasien mengalami gangguan visus (52%), 10% pasien dengan keluhan utama yang sesuai akromegali, penyakit Cushing, dan hiposekresi hormon. Median lama keluhan adalah 6 bulan dan median waktu tunggu menuju operasi adalah 45,5 hari. Sebagian besar pasien menjalani operasi elektif (86%).

#### Stratifikasi Risiko Prabedah

Perbedaan karakteristik dasar menurut stratifikasi risiko prabedah dapat dilihat pada Tabel

3. Didapati perbedaan bermakna yang diperoleh melalui uji ANOVA antara kelompok risiko dalam status fungsional adenoma hipofisis, keluhan utama, dan lama keluhan. Dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis, tidak ditemukan perbedaan bermakna waktu tunggu menuju operasi (median hari [min-max] A 77,6 [4-549]; B 45,4 [7-258]; C 71 [8-140]; D 99) dan proporsi tipe kedaruratan bedah. Pada kelompok operasi dipercepat 85,7% termasuk kelompok risiko A dan 14,3% kelompok risiko B. Pada kelompok operasi elektif 48,8% termasuk kelompok risiko A; 39,5% kelompok risiko B; 9,3% kelompok risiko C dan 2,3% kelompok risiko D.

**Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian**

| Karakteristik                         | n (%)           |
|---------------------------------------|-----------------|
| Usia, rerata tahun $\pm$ SD           | 45,7 $\pm$ 13,9 |
| Jenis kelamin                         |                 |
| Laki-laki                             | 30 (60)         |
| Perempuan                             | 20 (40)         |
| Status adenoma hipofisis              |                 |
| Fungsional                            | 6 (12)          |
| Non-fungsional                        | 44 (88)         |
| Keluhan utama                         |                 |
| Visus                                 | 26 (52)         |
| Kampus                                | 19 (38)         |
| Lain                                  | 5 (10)          |
| Lama keluhan, median bulan (min-maks) | 6 (0,25-144)    |
| Waktu tunggu, median hari (min-maks)  | 45,5 (4-549)    |
| Tipe kedaruratan bedah                |                 |
| Dipercepat                            | 7 (14)          |
| Elektif                               | 43 (86)         |

Tabel 3. Hubungan Stratifikasi Risiko Prabedah dengan Karakteristik Dasar

| Karakteristik Dasar                   | Stratifikasi Risiko Prabedah |                 |                 |          | Nilai p |
|---------------------------------------|------------------------------|-----------------|-----------------|----------|---------|
|                                       | A<br>n=27                    | B<br>n=18       | C<br>n=4        | D<br>n=1 |         |
| Usia, rerata tahun $\pm$ SD           | 44,7 $\pm$ 15,1              | 49,7 $\pm$ 10,2 | 37,5 $\pm$ 18,9 | 35       | 0,32    |
| Jenis kelamin, n (%)                  |                              |                 |                 |          | 0,60    |
| Laki-laki                             | 16 (59,3)                    | 12 (66,7)       | 2 (50)          | 0 (0)    |         |
| Perempuan                             | 11 (40,7)                    | 6 (33,3)        | 2 (50)          | 1 (100)  |         |
| Status adenoma hipofisis, n (%)       |                              |                 |                 |          | <0,01   |
| Fungsional                            | 1 (3,7)                      | 1 (5,6)         | 3 (75)          | 1 (1)    |         |
| Non-fungsional                        | 26 (96,3)                    | 17 (94,4)       | 1 (25)          | 0 (0)    |         |
| Keluhan utama, n (%)                  |                              |                 |                 |          | <0,01   |
| Visus                                 | 26 (96,3)                    | 0 (0)           | 0 (0)           | 0 (0)    |         |
| Lapang pandang                        | 1 (3,7)                      | 18 (100)        | 0 (0)           | 0 (0)    |         |
| Lain                                  | 0 (0)                        | 0 (0)           | 4 (100)         | 1 (100)  |         |
| Lama keluhan, median bulan (min-maks) | 4 (0,25-72)                  | 7 (1-24)        | 102 (3-120)     | 144      | <0,01   |
| Waktu tunggu, median hari (min-maks)  | 77,6 (4-549)                 | 45,4 (7-258)    | 71 (8-140)      | 99       | 0,987   |
| Tipe kedaruratan bedah, n (%)         |                              |                 |                 |          | 0,38    |
| Dipercepat                            | 6 (22,2)                     | 1 (5,6)         | 0 (0)           | 0 (0)    |         |
| Elektif                               | 21 (77,8)                    | 17 (94,4)       | 4 (100)         | 1 (100)  |         |

## Diskusi

Waktu operasi yang tepat dengan mempertimbangkan tingkat kedaruratan pasien penting dipertimbangkan guna mencapai perbaikan klinis yang diinginkan.<sup>13</sup> Pada studi ini, terdapat ketidaksesuaian antara besar proporsi pasien kategori elektif/dipercepat dengan besar proporsi pasien kelompok risiko prabedah A/B/C/D. Mengingat waktu operasi kelompok risiko A dan B adalah  $\leq 2$  minggu, yakni sama dengan waktu operasi dipercepat, seharusnya persentase keduanya sama besar. Perbedaan proporsi tersebut mungkin disebabkan keterbatasan fasilitas ruang rawat pra- dan pasca operasi,<sup>14,15</sup> keterbatasan waktu operasi,<sup>15</sup> keterbatasan jumlah ahli dan fasilitas penunjang bedah,<sup>16</sup> serta keputusan operator.<sup>17</sup> Lebih lanjut, tidak adanya perbedaan bermakna dalam waktu tunggu menuju operasi di antara keempat kelompok operasi tersebut mungkin karena pasien datang ke rumah sakit telah melewati masa akut atau darurat yang seharusnya segera diatasi.

Studi tingkat kedaruratan prabedah pengangkatan adenoma hipofisis secara transfenoid dan membandingkannya dengan stratifikasi prabedah merupakan studi pertama di Indonesia. Studi ini menampilkan data lama keluhan dan waktu tunggu menuju operasi yang dapat menjadi sarana

penilaian layanan kesehatan baik secara regional maupun nasional. Karena studi ini dilakukan di rumah sakit umum pusat rujukan nasional, maka dapat menjadi representasi distribusi pasien adenoma hipofisis di Indonesia.

Kekurangan studi ini adalah tidak menyertakan data klinis (nilai visus atau kualitas penyempitan kantung menurut pemeriksaan neuro-oftalmologi), hasil laboratorium (hormon yang diproduksi hipofisis), dan radiologis (volume tumor, klasifikasi Hardy<sup>18</sup> dan atau Knosp<sup>19</sup>). Data tersebut dapat memberi informasi lebih mengenai karakteristik dasar pasien dan menggambarkan distribusi pasien pada masing-masing kelompok risiko prabedah. Selain itu studi ini tidak menyertakan data luaran pasca operasi yang dapat digunakan untuk meneliti variabel yang bermakna terhadap luaran. Rancangan retrospektif pada studi ini tidak dapat digunakan untuk menentukan hubungan sebab-akibat.

## Kesimpulan

Terdapat ketidaksesuaian proporsi pasien yang termasuk kategori dipercepat atau elektif dan tingkat kedaruratan bedah A/B/C/D. Tidak adanya perbedaan bermakna waktu tunggu menuju operasi di antara keempat kelompok risiko operasi A/B/C/D dapat memengaruhi prognosis pasien. Diperlukan

penelitian lebih lanjut untuk menetapkan manfaat stratifikasi risiko prabedah tumor hipofisis terhadap luaran pasien pasca operasi pengangkatan tumor melalui operasi trans-sfenoid.

### Daftar Pustaka

- Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro-oncology*. 2019;21:v1-100.
- Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev of Pathol*. 2009;4:97-126.
- Goshtasbi K, Abiri A, Sahyouni R, Mahboubi H, Raefsky S, Kuan EC, et al. Visual and endocrine recovery following conservative and surgical treatment of pituitary apoplexy: a meta-analysis. *World neurosurg*. 2019;132:33-40.
- Liu JK, Das K, Weiss MH, Laws ER, Jr, Couldwell WT. The history and evolution of trans-sphenoidal surgery. *J Neurosurg*. 2001;95:1083-96.
- Kreindler SA. Policy strategies to reduce waits for elective care: a synthesis of international evidence. *Br Med Bull*. 2010;95:7-32.
- Katznelson L, Laws ER, Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3933-51.
- Zaidi HA, Wang AJ, Cote DJ, Smith TR, Prevedello D, Solari D, et al. Preoperative stratification of trans-sphenoidal pituitary surgery patients based on surgical urgency. *Neurosurgery*. 2017;81:659-64.
- Cappabianca P, de Divitiis E. Endoscopy and trans-sphenoidal surgery. *Neurosurgery*. 2004;54:1043-48.
- Doglietto F, Prevedello DM, Jane JA, Jr, Han J, Laws ER, Jr. Brief history of endoscopic trans-sphenoidal surgery. *Neurosurg Focus*. 2005;19:E3.
- Cappabianca P, Cavallo LM, Solari D, Stagno V, Esposito F, de Angelis M. Endoscopic endonasal surgery for pituitary adenomas. *World Neurosurg*. 2014;82:S3-11.
- Auernhammer CJ, Vlotides G. Anterior pituitary hormone replacement therapy—a clinical review. *Pituitary*. 2007;10:1-15.
- Ciric I, Zhao JC, Du H, Findling JW, Molitch ME, Weiss RE, et al. Trans-sphenoidal surgery for cushing disease: experience with 136 patients. *Neurosurgery*. 2012;70(1):70-81.
- Gnanalingham KK, Bhattacharjee S, Pennington R, Ng J, Mendoza N. The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: predictive factors for a good outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:415-9.
- Hadorn DC. Setting priorities for waiting lists: defining our terms. Steering Committee of the Western Canada Waiting List Project. *CMAJ*. 2000;163:857-60.
- Zafar A, Mufti TS, Griffin S, Ahmed S, Ansari JA. Cancelled elective general surgical operations in Ayub Teaching Hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2007;19:64-6.
- Lim SG, Wai CT, Da Costa M, Sutedja DS, Lee YM, Lee KH, et al. Referral patterns and waiting times for liver transplantation in Singapore. *Singapore Med J*. 2006;47:599-603.
- Sardana GS, Sharma DK, Vij A, Kale SS. Analysis of waiting time for elective surgical procedures in neuro-surgery department at a tertiary care teaching hospital in NCT, India. *Int J Res Med Sci*. 2017;5:4538-44.
- Mooney MA, Hardesty DA, Sheehy JP, Bird CR, Chapple K, White WL, et al. Rater reliability of the hardy classification for pituitary adenomas in the magnetic resonance imaging era. *JJ Neurol Surg B Skull Base*. 2017;78:413-8.
- Ensenat J, Ortega A, Topcewski T, Vilalta J, Obiols G, Mesa J, et al. Predictive value of the Knosp classification in grading the surgical resection of invasive pituitary macroadenomas: a prospective study of 23 cases. *Neurocirugia*. 2006;17:519-26.