

**PERBANDINGAN ANTARA *OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT) RETINAL NERVE FIBER LAYER (RNFL) PERIPAPIL, GANGLION CELL LAYER (GCL) DAN INNER PLEXIFORM LAYER (IPL) MAKULA* DENGAN *HUMPREY VISUAL FIELD ANALYZER* UNTUK MENDETEKSI
GLAUKOMA**

COMPARISON BETWEEN OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT) RETINAL NERVE FIBER LAYER (RNFL) PERIPAPIL, MACULA GANGLION CELL LAYER (GCL) AND INNER PLEXIFORM LAYER (IPL) WITH HUMPREY VISUAL FIELD ANALYZER TO DETECT GLAUCOMA

RASMIATI RAHIM



PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

PERBANDINGAN ANTARA *OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT) RETINAL NERVE FIBER LAYER (RNFL) PERIPAPIL, GANGLION CELL LAYER (GCL) DAN INNER PLEXIFORM LAYER (IPL) MAKULA DENGAN HUMPREY VISUAL FIELD ANALYZER* UNTUK MENDETEKSI GLAUKOMA

TESIS

sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

RASMIATI RAHIM

C025 181 002

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PERBANDINGAN ANTARA *OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY (OCT) RETINAL NERVE FIBER LAYER (RNFL) PERIPAPIL, GANGLION CELL LAYER (GCL) DAN INNER PLEXIFORM LAYER (IPL) MAKULA DENGAN HUMPREY VISUAL FIELD ANALYZER UNTUK MENDETEKSI GLAUKOMA*

Disusun dan diajukan oleh

Rasmiati Rahim

Nomor Pokok : C025 181 002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

pada tanggal 3 Januari 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

dr. A. Tenrisanna Devi Sp.M (K) MARS

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M



Ketua Program Studi,

dr. Muh. Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes
NIP. 198010162608121002



Dekan Fakultas Kedokteran,

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "Perbandingan antara *Optical Coherence Tomography (OCT) Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Peripapil, Makula Ganglion Cell Layer (GCL)* dan *Inner Plexiform Layer (IPL)* dengan *Humphrey Visual Field Analyzer* untuk Mendeteksi Glaukoma" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (dr. A. Tenrisanna Devi Sp.M (K) MARS sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 2 Januari 2023



RASMIATI RAHIM
C025 181 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “Perbandingan antara *Optical Coherence Tomography (OCT) Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Peripapil, Ganglion Cell Layer (GCL)* dan *Inner Plexiform Layer (IPL) Makula* dengan *Humphrey Visual Field Analyzer* untuk Mendeteksi Glaukoma” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (dr. A. Tenrisanna Devi Sp.M (K) MARS sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Noro Wasposito, Sp.M sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 2 Januari 2023

RASMIATI RAHIM
C025 181 002

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim, Assalamualaikum wr.wb.

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala limpahan berkat-Nya selama ini sehingga karya akhir ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik.

Karya akhir ini dengan judul “**Perbandingan antara *Optical Coherence Tomography (OCT) Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Peripapil, Ganglion Cell Layer (GCL) dan Inner Plexiform Layer (IPL) Makula dengan Humphrey Visual Field Analyzer untuk Mendeteksi Glaukoma***”, diajukan dan disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pertama-tama penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada bapak saya Drs. H. Abdul Rahim dan mama saya Mariati Carallang, BA atas segala doa, nasehat, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini. Juga kepada suami saya tercinta Nurfajar Budi Mulya yang telah banyak membantu dan mendukung dari awal hingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik dan menjadi penyemangat dalam menyelesaikan penelitian ini sampai akhir.

Keberhasilan penyusunan karya ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, nasehat dan dorongan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis menyampaikan ungkapan terima kasih dan penghargaan kepada dr. A. Tenrisanna Devi Sp.M (K) MARS, selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih juga saya ungkapkan kepada Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M dan dr. Gita Vita Soraya,

Ph. D selaku pembimbing pendamping yang senantiasa meluangkan waktu di tengah kesibukan untuk memberikan bimbingan dalam penyelesaian karya ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada :

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Ketua Tim Koordinasi Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis Universitas Hasanuddin.
2. dr. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata, dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan ,dukungan yang besar kepada penulis, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
3. dr. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata, penguji dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan dan masukan yang diberikan kepada penulis sejak awal hingga penyelesaian karya ini dengan baik.
4. Dr. dr. Batari T. Umar, Sp. M (K) selaku penguji, penasehat, dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, masukan, motivasi, dan kesediaan untuk meluangkan waktu menjadi penguji pada karya akhir ini.
5. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin : Prof. Dr. Dr. Rukiah Syawal, Sp M(K), dr. Rahasiah Taufik, Sp.M(K), Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), dr. Hamzah, Sp.M(K), Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.MedEd, Dr. Dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, MedEd, Dr. Dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M(K) M.Si, M.Kes, Dr. Dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, Dr. Dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, dr. Soraya Taufik, Sp.M, M.Kes, dr.

Hasnah Eka, Sp.M(K), dr. Ahmad Ashraf, Sp.M(K), MPH, dr. Adelina T. Poli, Sp.M, dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes., dr. Ratih Natasha, Sp.M, M.Kes, dr. Nursyamsi, Sp.M, M.Kes., dr. Andi Pratiwi, Sp.M, M.Kes, dr. Andi Akhmad Faisal, Sp.M, M.Kes, dr. Rani Yunita Patong, Sp.M, dr. Andi Suryanita Tadjuddin, SpM, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Syukriyah Sofyan, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS, dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M dan dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.

6. Staf Poli Mata RS UNHAS yang telah membantu dalam proses penelitian.
7. Teman seangkatan saya: dr. La Ode Hamzah, dr. Fachria Jumiah, dr. Viviyanti, dr. Ade Septriana, dr Hikban Fiqhi, dr. Stephani Tanjung, dan dr. Ardy Gisnawan yang telah banyak membantu perjalanan pendidikan sejak awal.
8. Semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan.
9. Seluruh staf administrasi Departemen Ilmu Kesehatan Mata yang selama ini begitu banyak membantu selama proses pendidikan berjalan serta dalam penyelesaian penelitian dan karya akhir ini, terkhusus kepada Ibu Endang Sri Wahyuningsih, SE dan Nurul Puspita yang selalu membantu.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada semua pihak yang tidak tercantum dalam prakata ini tetapi telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan karya akhir ini.

Wassalamu'alaikum wr.wb.

Makassar, 2 Januari 2023

Rasmiati Rahim

Perbandingan antara *Optical Coherence Tomography* (OCT) *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) Peripapil, *Ganglion Cell Layer* (GCL) dan *Inner Plexiform Layer* (IPL) Makula dengan *Humphrey Visual Field Analyzer* untuk Mendeteksi Glaukoma

Rasmiati Rahim, Andi Tenrisanna Devi, Noro Waspodo, Gita Vita Soraya

ABSTRAK

Pendahuluan : Glaukoma merupakan penyebab kebutaan kedua menurut WHO. Salah satu patomekanisme pada glaukoma adalah kerusakan sel ganglion retina dan aksonnya, sehingga parameter lain yang dapat dilihat selain *Optic Nerve Head* (ONH) dan RNFL adalah kerusakan pada makula, karena lebih dari 50 % sel ganglion di retina terdapat di makula. Deteksi kerusakan anatomi melalui OCT *Retina Nerve Fiber Layer* (RNFL) peripapil telah banyak digunakan sebagai standar untuk menilai kerusakan anatomi, namun terdapat beberapa kelemahan pada pemeriksaan ini yaitu ukuran *nervus opticus* yang bervariasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui akurasi OCT Peripapil, OCT Makula *Ganglion Cell Layer* (GCL) dan *Inner Plexiform Layer* (IPL) dibandingkan dengan *Humphrey Visual Field Analyzer* untuk mendeteksi glaukoma

Metodologi : Penelitian ini merupakan penelitian *case control*. Sebanyak 22 pasien (38 mata) pasien glaukoma dan 19 sampel kontrol (38 mata) dilakukan pemeriksaan mata : visus, tekanan bola mata, *spherical ekuivalen*, *central corneal thickness* (CCT), panjang aksial bola mata, OCT RNFL peripapil, OCT Makula GCL dan IPL, serta *humphrey visual field analyzer*. Hasil pemeriksaan mata dianalisis menggunakan SPSS melalui Pearson Correlation, dan analisis kurva ROC untuk menentukan sensitifitas, spesifitas, serta *cut off* optimal untuk ketiga tes tersebut.

Hasil Penelitian : Uji korelasi Pearson antara lapisan GCL, IPL, dan RNFL terhadap *humphrey visual field* didapatkan korelasi positif yang kuat terhadap parameter *Mean Deviation* (MD) pada lapisan GCL, IPL dan RNFL dan korelasi negatif yang kuat terhadap parameter *Pattern Standar Deviation* (PSD), kecuali temporal RNFL. Berdasarkan kurva ROC didapatkan di antara ketiga parameter lapisan GCL, IPL dan RNFL, didapatkan lapisan GCL (AUROC = 0,897) regio temporal inferior dan RNFL (AUROC = 0,851) regio nasal inferior dapat dijadikan parameter yang baik untuk membedakan pasien glaukoma dibandingkan lapisan IPL global (AUROC = 0,530). Sensitifitas yang paling baik adalah lapisan GCL global (100 %) dan spesifitas yang paling baik adalah lapisan RNFL (74 %)

Kesimpulan : Lapisan GCL dan RNFL cukup baik dalam menegakkan diagnosis glaukoma serta memiliki sensitifitas dan spesifitas yang baik sedangkan lapisan IPL tidak.

Kata kunci : glaukoma, ganglion cell layer, inner plexiform layer, sensitifitas, spesifitas, humphrey visual field, retinal nerve fiber layer

Comparison between Peripapillary Optical Coherence Tomography (OCT) Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL), Macula Ganglion Cell Layer (GCL) and Inner Plexiform Layer (IPL) with Huprey Visual Field Analyzer to Detect Glaucoma

Rasmiati Rahim, Andi Tenrisanna Devi, Noro Waspodo, Gita Vita Soraya

ABSTRACT

Introduction : Glaucoma is the second cause of blindness according to WHO. The pathomechanisms in glaucoma is damage to the retinal ganglion cells and their axons, so another parameter that can be seen besides the Optic Nerve Head (ONH) and RNFL is damage to the macula, because more than 50% of the ganglion cells in the retina are found in the macula. Detection of anatomical damage through peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) OCT has been widely used as a standard for assessing anatomical damage, but there are several weaknesses in this examination, varying size of the optic nerve. This study to determine the accuracy of the Peripapillary OCT, Macula Ganglion Cell Layer (GCL) OCT and Inner Plexiform Layer (IPL) compared to the Humprey Visual Field Analyzer for detecting glaucoma.

Methodology : This research is a case control study. Total of 22 patients (38 eyes) glaucoma patients and 19 control samples (38 eyes) underwent eye examination: visual acuity, eyeball pressure, spherical equivalent, central corneal thickness (CCT), axial length, OCT peripapillary RNFL, OCT Macula GCL and IPL, as well as a humprey visual field analyzer. Eye examination results were analyzed using SPSS through Pearson Correlation, and ROC curve analysis to determine the sensitivity, specificity, and optimal cut off for the three parameters.

Result : The Pearson correlation test between the GCL, IPL, and RNFL layers with the humprey visual field obtained a strong positive correlation to the Mean Deviation (MD) parameter in the GCL, IPL and RNFL layers and a strong negative correlation to the Standard Deviation Pattern (PSD) parameter, except temporal RNFL. Based on the ROC curve obtained between the three parameters of the GCL, IPL and RNFL layers, it was found that the GCL layer (AUROC = 0.897) in the inferior temporal region and RNFL (AUROC = 0.851) in the inferior nasal region can be used as good parameters to differentiate glaucoma patients rather than global IPL layer (AUROC = 0.530). The best sensitivity is in the global GCL layer (100%) and the best specificity is the RNFL layer (74%)

Conclusion : The GCL and RNFL layers are quite good in diagnosing glaucoma and have good sensitivity and specificity, while the IPL layer does not.

Keywords : Glaucoma, Ganglion Cell Layer, Inner Plexiform Layer, Sensitivity, Specificity, Humprey Visual Field, Retinal Nerve Fiber Layer

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
PRAKATA.....	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
Bab I Pendahuluan.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Hipotesis Penelitian.....	5
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
Bab II Tinjauan Pustaka.....	7
2.1. Anatomi Nervus Optik.....	7
2.2. Patomekanisme Glaukomatous Optik Neuropati.....	16
2.3. Morfologi Abnormal Glaucomatous Diskus Optik.....	23

2.4. Glaukoma Sudut Terbuka (POAG)	27
2.5 Normo Tension Glaukoma (NTG).....	29
2.6. Optical Coherence Tomography (OCT) pada Glaukoma.....	31
2.8 Kerusakan makula pada glaukoma.....	41
2.9 Kerangka Teori.....	49
3.0 Kerangka Konsep.....	50
Bab III Metode Penelitian.....	51
3.1. Desain Penelitian.....	51
3.2. Tempat dan waktu Penelitian.....	51
3.3. Populasi dan sampel penelitian.....	51
3.4. Perkiraan besar sampel.....	52
3.5. Ijin dan Kelayakan etik.....	53
3.6. Metode Pengumpulan Sampel.....	53
3.7. Defenisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	54
3.8. Kriteria Objektif.....	56
3.9. Prosedur Penelitian.....	59
3.10. Analisis Data.....	62
3.11. Alur Penelitian.....	61
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	62
BAB V. PEMBAHASAN.....	72
5.1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	73
5.2 Perbandingan ketebalan IPL, GCL dan RNFL antara pasin kontrol dan glaukoma	75

5.3 Korelasi antara lapang pandangan dengan hasil pemeriksaan OCT RNFL, GCL dan IPL.....	77
5.5 Nilai AUROC antara mata normal dan glaukoma	77
5.6 Sensitifitas dan spesifitas lapisan IPL, GCL dan RNFL antara sampel kontrol dan glaukoma.....	81
5.6 Keterbatasan Penelitian.....	82
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1. Kesimpulan	84
6.2 Saran.....	85
DAFTAR PUSTAKA.....	86

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Lapisan Retina dan sinapsnya.....	15
Tabel 2 AUROC dan sensitifitas sirkumpapiler RNFL, GCL, IPL	45
Tabel 3 Ketebalan lapisan retina rata-rata pada sampel normal dan Glaukoma.....	46
Tabel 4 Perbandingan deteksi kelainan anatomi pada berbagai Stadium glaukoma.....	48
Tabel 5 Karakteristik umum subyek penelitian.....	63
Tabel 6 Tabel perbandingan ketebalan GCL, IPL dan RNFL.....	64
Tabel 7 Tabel korelasi Pearson antara lapang pandanganan dengan Hasil OCT (RNFL, GCL, dan IPL).....	65
Tabel 8 Interpretasi korelasi koefisien.....	66
Tabel 9 Tabel sensitivitas dan spesifitas IPL, GCL dan RNFL.....	71
Tabel 10 Nilai <i>Positive Predictive Value (PPV)</i> dan <i>Negative Predictive Value (NPV)</i>	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Anatomi nervus optik	8
Gambar 2 Lapisan papil saraf optik	9
Gambar 3 Pola serabut saraf	10
Gambar 4 Pola serabut saraf papil diskus optik	11
Gambar 5 Area prelaminar dan laminar	12
Gambar 6 Lapisan Inner Plexiform Retina	15
Gambar 7 Perubahan patologik dendritik RGC pada glaukoma	16
Gambar 8 Diagram "Glaucoma Continuum"	17
Gambar 9 Mekanisme peningkatan TIO terhadap kematian sel	21
Gambar 10 Mekanisme disregulasi vaskular terhadap kematian sel	22
Gambar 11 Patomekanisme kerusakan sel ganglion retina	23
Gambar 12 Defek RNFL di supertemporal	26
Gambar 13 Timeline perubahan struktural dan fungsional	32
Gambar 14 Contoh gambar TSNIT pada OCT RNFL	35
Gambar 15 Cirrus HD-OCT ONH dan RNFL	36
Gambar 16 Distribusi skala warna Cirrus HD-OCT	37
Gambar 17 Potongan Horizontal OCT makula pada orang sehat	39
Gambar 18 Ganglion sel kompleks IPL, GCL dan RNFL	40
Gambar 19 Model skematik proyeksi kerusakan RNFL dan RGC	43
Gambar 20 Kurva ROC lapisan RGC	67
Gambar 21 Kurva ROC untuk lapisan IPL	68
Gambar 22 Kurva ROC untuk lapisan RNFL	69

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik.....	88
Lampiran 2 Formulir persetujuan.....	89
Lampiran 3 Master data penelitian.....	90
Lampiran 4 Pengolahan data SPSS.....	99

DAFTAR SINGKATAN

Istilah/Singkatan	Kepanjangan/Pengertian
AUROC	<i>Area Under Reciever Operating Characteristic</i>
CDR	<i>Cup Disc Ratio</i>
GCIPL	<i>Ganglion Cell Inner Plexiform Layer</i>
GCL	<i>Ganglion Cell Layer</i>
IPL	<i>Inner Plexiform Layer</i>
MD	<i>Mean Deviatiaon</i>
MMP	<i>Matrix Metalloproteinase</i>
NTG	<i>Normo Tension Glaukoma</i>
OC	<i>Optic Cup</i>
OCT	<i>Optical Coherence Tomography</i>
OD	<i>Optic Disc</i>
ONH	<i>Optic Nerve Head</i>
PSD	<i>Pattern Standar Deviation</i>
RGC	<i>Retinal Ganglion Cell</i>
RNFL	<i>Retina Nerve Fiber Layer</i>
ROC	<i>Reciever Operating Characteristic</i>
SSP	Sistem Saraf Pusat
TGF	<i>Transforming Growth Factor</i>
TIO	Tekanan Intra Ocular

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Glaukoma merupakan penyebab kebutaan kedua menurut WHO. Saat ini angka kebutaan meningkat dari 4.4 % pada tahun 1990 hingga 6.3 % pada tahun 2010. Secara global, terdapat 60 juta orang mengalami neuropati optik glaukomatous dan terdapat 8,4 juta yang buta akibat glaukoma. Angka ini semakin meningkat di tahun 2020 yang mencapai 80 juta orang (Poon et al., 2017). Glaukoma juga merupakan suatu keadaan patologis akibat kehilangan axon sel ganglion secara progresif yang menyebabkan defek lapang pandangan dengan atau tanpa peningkatan tekanan intraokular (TIO). Glaukoma terkadang tidak memiliki gejala, dan apabila tidak terdeteksi pada stadium awal, maka dapat menyebabkan kebutaan permanen. Utamanya, diagnosis ditegakkan melalui pemeriksaan ukuran, struktur, bentuk dan warna dari Optic Disc (OD) dan Optic Cup (OC), dan *retinal nerve fiber layer* (RNFL). (Videbeck, 2020)

Salah satu patomekanisme pada glaukoma adalah kerusakan sel ganglion retina dan aksonnya, sehingga parameter lain yang dapat dilihat selain Optic Nerve Head (ONH) dan RNFL adalah kerusakan pada makula, karena lebih dari 50 % sel ganglion di retina terdapat di makula. *Optical Coherence Tomography* (OCT) mampu menilai kerusakan akson sel ganglion retina dengan mengidentifikasi kerusakan RNFL secara

kuantitatif melalui gambaran resolusi, kecepatan dan sensitivitas. Sejak sel ganglion retina mengalami residu di makula, pengukuran ganglion sel kompleks, yang terdiri dari RNFL, Ganglion Cell Layer (GCL) dan Inner Plexiform Layer (IPL) merupakan target noninvasif yang menilai kerusakan Retinal Ganglion Cell (RGC). (Jeoung et al., 2013). Deteksi kerusakan anatomi melalui OCT cpRNFL telah banyak digunakan sebagai standar untuk menilai kerusakan anatomi, namun terdapat beberapa kelemahan pada pemeriksaan ini yaitu ukuran nervus optic yang bervariasi, kemiringan sudut nervus optic yang bervariasi, atrofi peripapil dan papiledem. OCT makula dapat membantu menegakkan diagnosis glaukoma karena memiliki beberapa keuntungan antara bertujuan untuk menilai akson RGC, dengan demikian menilai badan RGC secara langsung merupakan metode yang lebih baik untuk mengukur kelainan anatomi pada penyakit glaukoma. (Chien et al., 2017)

Kurva ROC merupakan suatu kurva untuk menilai kemampuan diagnostik yang dibandingkan dengan gold standar. *Receiver Operating Characteristic (ROC) curve* dan *Area Under the Curve (AUC)* merupakan plot yang dibentuk oleh nilai sensitivity dan 1-specificity yang menjadi suatu metode populer untuk pengukuran akurasi secara efektif dan memainkan peran penting dalam mengevaluasi kemampuan diagnostik tes untuk membedakan keadaan sakit atau tidak sakit dari subjek, menemukan *cut off values* yang optimal, dan membandingkan akurasi dua tes diagnostik alternatif pada subjek yang sama. Fungsi sebagai alat grafis sederhana untuk menampilkan keakuratan tes diagnostik medis dalam

bentuk kurva adalah salah satu analisis kurva ROC yang paling terkenal. (Zou et al., 2007)

Oleh karena itu, melalui penelitian ini peneliti akan membandingkan kemampuan diagnostik OCT RNFL peripapil, Makula *Ganglion Cell Layer (GCL)* dan *Inner Plexiform Layer (IPL)* dengan humprey visual field untuk mendeteksi glaukoma, salah satunya melalui , sehingga deteksi yang lebih baik dapat mencegah terjadinya kerusakan yang nervus optic yang *irreversible* yang dapat menyebabkan defek lapang pandangan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Apakah terdapat perbedaan ketebalan lapisan Inner Plexiform Layer (IPL), Ganglion Cell Layer (GCL) dan Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) peripapil pada pasien glaukoma dan pasien kontrol?
2. Bagaimana hubungan ketebalan makula GCL, IPL dan RNFL dengan parameter *Mean Deviation (MD)*, dan *Pattern Standar Deviation (PSD)* pada humprey visual field untuk mendeteksi glaukoma?
3. Bagaimana sensitivitas dan spesifitas OCT RNFL, GCL dan IPL untuk mendiagnosis glaukoma?
4. Bagaimana kemampuan OCT GCL, IPL dan RNFL berdasarkan kurva ROC untuk mendeteksi glaukoma?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui akurasi OCT Peripapil, OCT Makula GCL dan IPL dibandingkan dengan Humphrey Visual Field Analyzer untuk mendeteksi glaukoma di RS Mata Universitas Hasanuddin Makassar.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Membandingkan ketebalan Inner Plexiform Layer (IPL), Ganglion Cell Layer (GCL) dan Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) peripapil pada pasien glaukoma dan pasien kontrol.
2. Menganalisis hubungan ketebalan RNFL, GCL dan IPL dengan parameter MD, PSD pada Humphrey Visual Field untuk mendeteksi glaukoma.
3. Menganalisis sensitivitas dan spesifitas OCT RNFL, GCL dan IPL untuk mendiagnosis glaukoma
4. Menganalisis kemampuan OCT GCL, IPL dan RNFL dalam mendiagnosis glaukoma berdasarkan kurva ROC.

1.4. Hipotesis Penelitian

Berdasarkan latar belakang masalah dan tujuan pada sub bab sebelumnya maka akan diajukan hipotesisi sebagai berikut :

- a. Terdapat perbedaan ketebalan GCL, IPL dan RNFL pada pasien glaukoma dan pasien kontrol
- b. Terdapat hubungan antara ketebalan RNFL, GCL dan IPL dengan parameter MD, PSD pada humprey visual field untuk mendeteksi glaukoma
- c. Terdapat perbedaan sensitifitas dan spesifitas OCT RNFL, GCL dan IPL untuk mendiagnosis glaukoma
- d. Terdapat perbedaan kemampuan OCT GCL, IPL dan RNFL dalam mendiagnosis glaukoma berdasarkan kurva ROC.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Keilmuan

Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya cakrawala pengetahuan, menjadi informasi tambahan bagi peneliti lain dan merupakan pengalaman berharga dalam memperluas wawasan dan pengetahuan tentang bagaimana akurasi OCT Peripapil RNFL dan Makula *Ganglion Cell Layer (GCL)* dan *Inner Plexiform Layer (IPL)* terhadap humprey visual field untuk mendeteksi pasien glaukoma.

1.5.2 Manfaat Praktis

Sumber informasi dan masukan bagi RS Mata Universitas Hasanuddin dalam menilai parameter yang lain selain kerusakan RNFL yaitu kelainan pada GCL dan IPL untuk mendeteksi glaukoma. Penelitian ini diharapkan digunakan sebagai bahan acuan dalam mendeteksi pasien glaukoma dan melakukan terapi yang tepat guna.

1.5.3 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini bermanfaat untuk memperluas wawasan keilmuan dan pengetahuan mengenai pemeriksaan defek RNFL peripapil melalui OCT, dan OCT GCL dan IPL, dibandingkan dengan humprey visual field untuk mendeteksi glaukoma.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

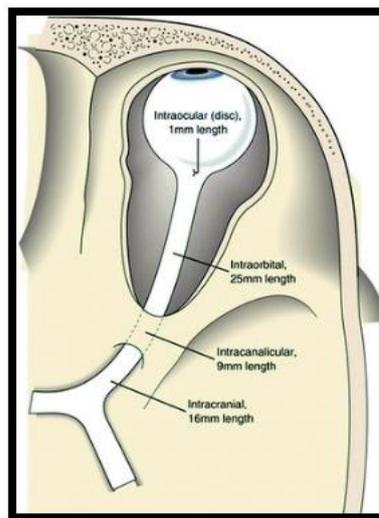
2.1. Anatomi Nervus Optik

Nervus optikus merupakan bagian dari Sistem Saraf Pusat (SSP) yang memiliki lebih sedikit sel neuron dan terisolasi dari sel lain yang umumnya berada di otak. Nervus optikus terdiri dari akson sel ganglion retina dan sel glia. Jumlah akson cenderung tetap, sedangkan jumlah sel glia dan mielin relatif bervariasi di berbagai tempat dibandingkan akson. (Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)

Nervus optikus membentang dari retina melewati foramen sklera posterior hingga ganglion genikulatum lateral di thalamus. Pada manusia, panjang nervus optikus yang terbentang dari belakang bola mata hingga kiasma optikum adalah sekitar 50 mm dan terdiri dari empat bagian (Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)

- 1) Bagian intraokuler (head nervus optikus) memiliki panjang sekitar 1 sampai 1,5 mm dengan diameter transversal terhadap sklera sebesar 1,5 mm, mendapat vaskularisasi dari arteri retina sentralis, dan arteri siliaris posterior brevis beserta cabang-cabangnya.
- 2) Bagian intraorbital dimulai dari bagian posterior permukaan sklera, memiliki panjang sekitar 30-40 dan diameter 3-4 mm, mendapat vaskularisasi dari arteri retina sentralis dan cabangnya.

- 3) Bagian intrakanalikuler yang memiliki panjang sekitar 5-8 mm terfiksasi erat di dalam kanalis optikus dan mendapat vaskularisasi dari arteri oftalmika.
- 4) Bagian intrakranial memiliki panjang sekitar 10 mm, berdiameter 4-7 mm, mendapat vaskularisasi dari arteri oftalmika dan cabang dari arteri karotis interna. Bergabung dengan nervus kontralateral membentuk kiasma optikum. Area ini merupakan bagian dari Sistem Saraf Pusat (SSP) sehingga nervus optikus diselubungi pula oleh lapisan piamater, araknoid, dan duramater.



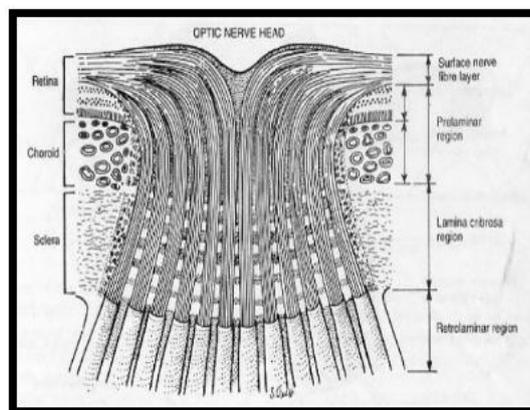
Gambar 1. Anatomi Nervus Optik (Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)

2.1.1. Regio Intraokular

Terlihat dari bagian anterior sebagai papil saraf optik, sebuah struktur berbentuk oval berukuran 1,5 mm secara horizontal dan 1,75 mm secara vertikal, dengan bagian yang agak menonjol ke dalam disebut physiologic cup, yang terletak ke arah temporal. Cabang utama dari arteri sentral retina dan vena sentral retina melewati bagian tengah dari cup

tersebut. Papil saraf optik terbagi menjadi empat bagian yaitu : (Dubuc, 2002)

- 1) Lapisan superfisial,
- 2) Area Prelaminar,
- 3) Area Laminar, dan
- 4) Area Retrolaminar



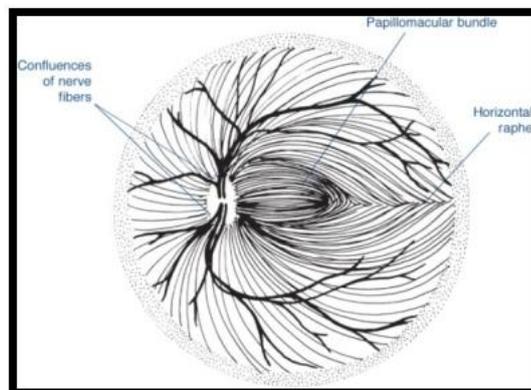
Gambar 2. Lapisan papil saraf optik
(Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)

2.1.1.1 Lapisan Superfisial

Lapisan ini sebenarnya merupakan kelanjutan dari lapisan serabut saraf yang berasal dari sel ganglion retina yang tidak bermielin. Lapisan ini dipisahkan dengan vitreus oleh lapisan astrosit (membran limitan interna Elschnig). Jumlah serabut saraf retina sekitar 1 juta serabut saraf tiap mata pada awal gestasi dan akan berkurang dengan semakin bertambahnya usia. Akson yang berasal dari daerah makula akan langsung menuju nervus optikus dan membentuk berkas papilomakuler. Berkas papilomakuler memiliki densitas akson atau neural retinal rim paling tebal dibandingkan tempat yang lain, dimana polus superior dan

inferior dari nervus optikus memiliki jumlah akson terbanyak. Ketebalan lapisan ini dipengaruhi oleh ukuran dari papil. Pada mata dengan papil kecil umumnya memiliki lapisan yang tebal, sebaliknya mata dengan papil yang besar biasanya memiliki lapisan RNFL yang tipis. (Kaufman, et al, 2003)

Serabut saraf di lapisan superfisial ini berjalan mengikuti alur tertentu dari sel ganglion retina menuju ke papil saraf optik. Serabut saraf yang berasal dari superior, inferior, dan nasal dari papil optik berjalan langsung menuju papil saraf optik. Serabut saraf yang berasal dari bagian nasal makula berjalan langsung menuju papil saraf optik dengan membentuk suatu papillomacular bundle. Sementara yang berasal dari temporal, yang disebut arcuate, baik superior maupun inferior dari horizontal raphe berjalan melengkung melewati papillomacular bundle menuju papil saraf optik. (Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)



Gambar 3. Pola serabut saraf yang berjalan dari ganglion sel retina menuju papil optik. PM — papillomacular bundle, HR - horizontal raphe (Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)

Pada lapisan superfisial ini, serabut saraf akan membelok 90 derajat terhadap arah datangnya, menjauhi vitreus, menuju arah kranial. Serabut saraf yang berasal dari sel ganglion retina yang terletak di perifer tersusun di daerah perifer pada papil optik, yang berasal dari sentral retina tersusun di midperifer pada papil saraf optik, sementara yang berasal dari sekitar papil saraf optik akan tersusun di bagian sentral dari papil saraf optik. (Gandhi & Dubey, 2013)

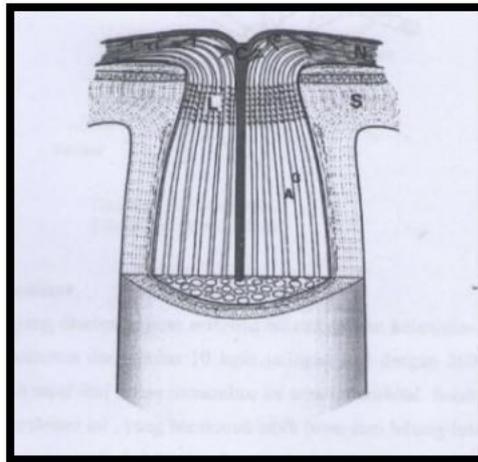


Gambar 4. Pola serabut saraf papil diskus optik (Lang et al., 2000)

2.1.1.2. Area Prelaminar

Terdiri dari axon yang tidak bermielin, astrosit, kapiler, dan jaringan ikat disekitarnya. Akson tersusun dalam ikatan yang dikelilingi oleh astrosit. Akson dari sel ganglion yang berjalan masuk ke dalam papil saraf optic membentuk ikatan yang disebut ascicles dengan dikelilingi sel glia astrosit, berjalan melewati Lamina kribrosa, sementara lapisan-lapisan retina akan

semakin menghilang ketika mulai mendekati daerah papil saraf optik. Lapisan fotoreseptor dari retina tidak dapat ditemukan lagi pada daerah papil saraf optik, sehingga menyebabkan terjadinya suatu skotoma yang fisiologis. Daerah papil saraf optic disebut sebagai bintik buta (*blind spot*) oleh karena alasan ini. (Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)



Gambar 5. Area prelaminar dan laminar. C — central retinal artery, akson yang berasal dari sel ganglion retina akan berjalan sepanjang nerve fiber layer (N) dan kemudian membentuk fascicles (A) yang dipisahkan oleh sel glia (G), lamina cribrosa (L) merupakan kelanjutan dari sklera (S) (Tasman and William, 2007)

Sel glia astrosit membentuk sekitar 10 dari volume papil saraf optik. Akson dan elemen glia akan hilang ketika saraf optik mengalami kerusakan, dan mengakibatkan munculnya pembengkakan yang patologis dari optik cup. Pembengkakan ini yang disebut cupping mungkin dapat menjadi tanda objektif awal dari suatu kerusakan yang diakibatkan oleh glaukoma. Kelainan ini dapat terlihat pada saat pemeriksaan funduskopi. (Tasman and William, 2007)

Sel glia astrosit berfungsi memberi nutrisi pada sel saraf pada saraf optik yang didapatnya dari pembuluh darah yang berdekatan dengan sel saraf tersebut. Kerusakan yang terjadi pada sel glia astrosit tentunya akan mengakibatkan kerusakan pada sel saraf. (Tasman and William, 2007)

2.1.1.3. Area Laminar

Area yang disebut Lamina Kribrosa ini merupakan kelanjutan dari lapisan sklera yang tersusun dari sekitar 10 lapis jaringan ikat dengan 200-300 lubang tempat serabut saraf dari retina menembus ke area intraorbital. Salah satu lubang pada lamina cribrosa ini, yang berukuran lebih besar dari lubang-lubang lainnya, terletak di bagian tengah dari lamina dan menjadi tempat keluar masuknya arteri dan vena dari retina sentralis. Adanya lubang-lubang yang memungkinkan serabut saraf dan vena retina sentralis berjalan dari dalam bola mata keluar menuju intrakranial, dan arteri retina sentralis ke dalam intraokular tidak akan menyebabkan tekanan intraokular terpengaruh oleh tekanan intrakranial, karena lubang-lubang tersebut tersusun dengan sangat erat dengan serabut saraf yang melewatinya sehingga stabilitas tekanan intraokular akan tetap terjaga. (Spaeth et al., 2002)

Lamina kribrosa berperan dalam menjaga stabilitas tekanan intraocular dengan membentuk suatu barrier antara ruang intraokular, yang bertekanan tinggi, dengan ruang retrobulbar, yang bertekanan lebih rendah. Perbedaan tekanan antara kedua ruang yang dibatasi lamina kribrosa tersebut akan menghasilkan suatu gradien tekanan yang dapat

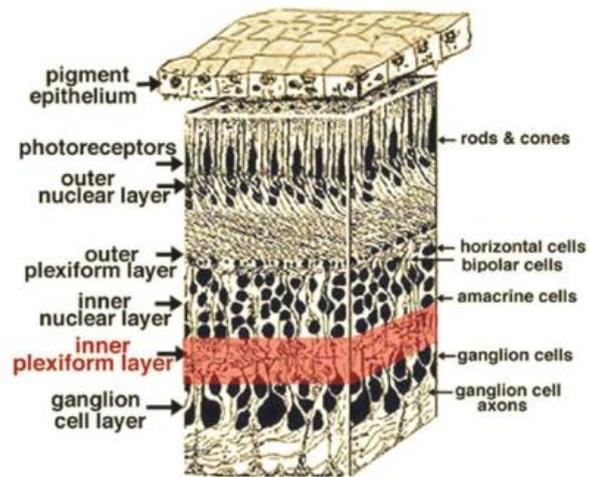
terpengaruh apabila suatu saat terjadi penyakit yang dapat merubah tekanan pada salah satu sisi dari Lamina kribrosa. Perubahan gradien tekanan yang disebabkan peningkatan tekanan intraokular, seperti yang terjadi pada glaukoma, dapat menyebabkan perubahan anatomis dari papil saraf optik. (Spaeth et al., 2002)

2.1.1.4. Area Retrolaminar

Segera setelah melewati lamina kribrosa, diameter saraf optik akan membesar hingga 3 mm, dikarenakan adanya selaput mielin yang mengelilingi saraf optik tersebut. Pembesaran diameter saraf optik juga dikarenakan terbentuknya selaput meningen (piamater, arachnoidmater, duramater) yang berfungsi melindungi serabut saraf optik yang terletak di dalamnya. Area retrolaminar merupakan bagian terakhir dari regio intraokular saraf optik yang berbatasan langsung dengan regio intraorbital (Tasman and William, 2007)

2.2 Lapisan *Inner Plexiform* dan *Ganglion Cell* Retina

Lapisan inner plexiform layer retina merupakan suatu lapisan dimana sel bipolar, amakrin dan sel ganglion bertinteraksi. Sel akson bipolar membawa informasi dari outer plexiform layer (OPL) ke lapisan neuropil pada IPL. Lapisan ganglion sel retina merupakan suatu lapisan yang paling tebal di sekitar fovea sentralis dan paling tipis di retina perifer, akson-akson sel ganglion ini akan membentuk lapisan serabut saraf. (Kolb, 2005).

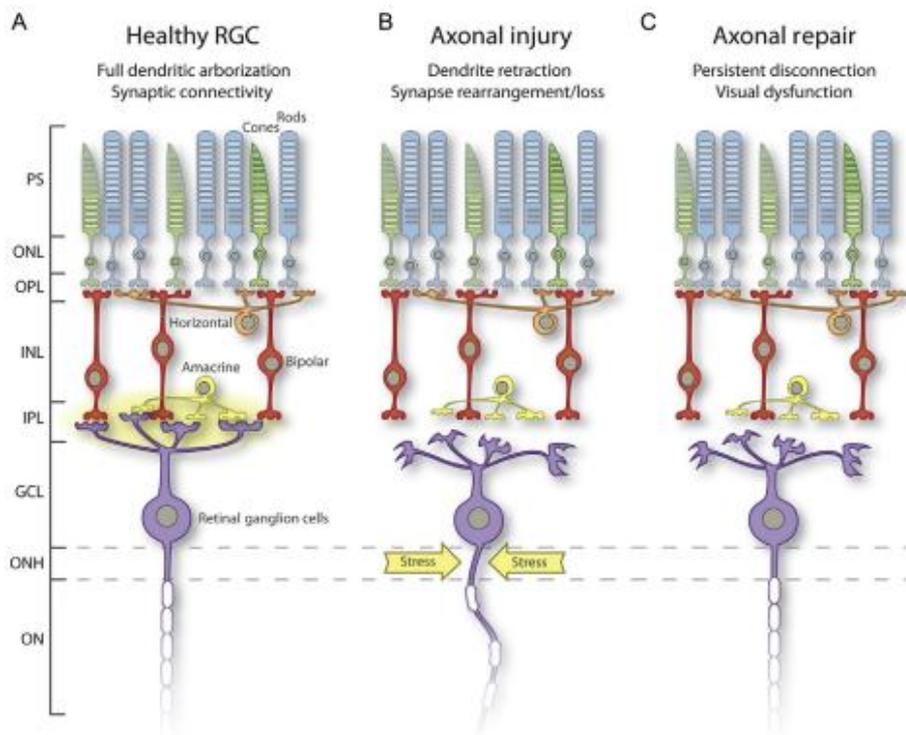


Gambar 6. Lapisan Inner Plexiform pada Retina

Tabel 1 Lapisan retina dan sinapsnya (Theodore Smith, 2021)

Lapisan	Isi lapisan
Outer Nuklear Layer (ONL)	Fotoreseptor, rod dan cone
Inner Nuclear Layer (INL)	Sel Horizontal, sel bipolar, sel amakrin dan sel Muller
Ganglion Cell Layer (GCL)	Sel Ganglion, sel amakrin
Outer Plexiform Layer (OPL)	Fotoreseptor yang berhubungan dengan sel horizontal dan sel bipolar
Inner Plexiform Layer (IPL)	Sel Bipolar yang berhubungan dengan sel amakrin dan sel ganglion

RGC yang baru terbentuk memulai akson yang tumbuh di sepanjang lapisan serat saraf yang melapisi permukaan terdalam retina, kemudian keluar dari mata melalui ONH, dan meluas ke saraf optik yang tepat untuk mencapai target di otak. Saat akson RGC memasuki otak, dendrit mulai tumbuh dari sel soma yang memanjang melalui lapisan plexiform bagian dalam untuk membentuk sinapsis dengan sel bipolar dan amacrin.

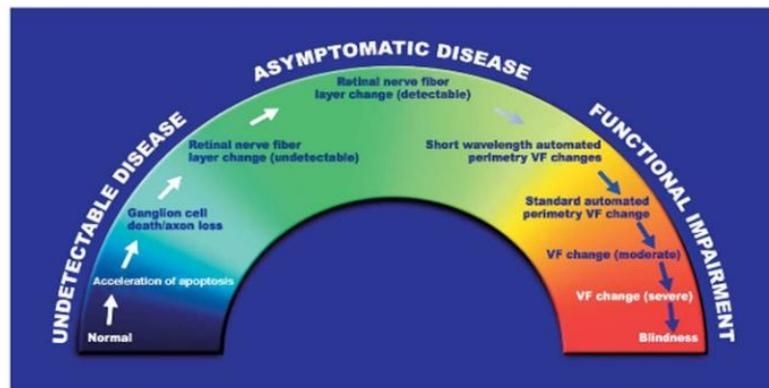


Gambar 7. Perubahan patologi dendritik RGC pada glaukoma. (A) Dalam RGC yang sehat, dendrit berada pada lapisan pleksiform dalam (IPL) dan membangun kontak sinaptik dengan sel bipolar dan amacrine memungkinkan transmisi saraf. (B) Stres atau kerusakan pada tingkat kepala saraf optik (ONH), diyakini sebagai tempat awal cedera akson RGC, menyebabkan perubahan dendritik termasuk proses retraksi dan hilangnya sinaps. (C) Sebuah hipotetis skenario di mana perubahan patologis pada ONH dihentikan atau diperbaiki tetapi bersifat kelainan fungsi masih terus berlanjut karena kurangnya koneksi fungsional antara RGC dengan lapisan presinaptik. (PS: segmen fotoreseptor; ONL: *Outer Nuclear Layer*; OPL: *Outer Plexiform Layer*; INL: *Inner Nuclear Layer*; IPL: *Inner Plexiform Layer*; GCL: *Ganglion Cell Layer*; ONH: *Optic Nerve Head*; ON: *Optic Nerve*)

2.3. Patomekanisme Glaukomatous Optik Neuropati

Daerah papil nervus optik yang mengalami kerusakan akibat glaukomatous optik neuropati adalah lamina kribrosa papil nervus optik. Peningkatan tekanan intraokular menyebabkan peningkatan tekanan translaminar sehingga aliran darah vena pada lamina kribrosa juga meningkat. Akibatnya terjadi perubahan histologi intra-

aksonal dan kematian sel ganglion retina. Dapat pula terjadi perubahan biokimia enzim nitrit oksida menjadi neuro-toksik dan glial-toksik pada papil nervus optik. Penelitian terbaru yang mengfokuskan pada lamina kribrosa didapatkan kelainan yang terjadi diakibatkan perubahan tekanan pada 4 kompartemen yakni tekanan intraokular, ruang retrolaminar sub-arachnoid, ruang cairan cerebrospinal intracranial (CSF) dan ruang intra-orbital. (Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)



Gambar 8. Diagram "Glaucoma Continuum" (Kannel, 2004)

Pada gambar 8 diagram ini menjelaskan tentang bagaimana perlangsungan glaukoma yang dibagi menjadi 3 tahap atau staging yaitu (Kannel, 2004) :

1. Tahap penyakit tidak terdeteksi : Perkembangan penyakit mulai dari kondisi normal kemudian terjadi percepatan apoptosis sel, sehingga banyak ganglion sel mati menyebabkan akson hilang, terjadi perubahan RNFL yang belum dapat terdeteksi dengan alat diagnostik.

2. Tahap asimtomatik : Pada fase ini perubahan RNFL biasanya sudah dapat terdeteksi, sehingga sudah mulai terjadi perubahan visual field.
3. Gangguan fungsional : Perubahan visual field yang di nilai lewat pemeriksaan perimetri akan masuk ke tahap gangguan moderate, severe hingga terjadi kebutaan.

Salah satu karakteristik dari kelainan nervus optik pada glaukoma yaitu terjadinya “cupping” yang disebabkan oleh adanya kehilangan sel akson ganglion. Kematian sel akson dihubungkan dengan sel ganglion pada retina dan akson pada terminal dari genikulatum dorsolateral.(Quigley et al., 1995)

Proses apoptosis merupakan program kematian sel tanpa adanya proses inflamasi, yang dikarakteristikan dengan adanya fragmentasi DNA, penggumpalan kromosom, sel yang mengecil dan bleb membran. Kerusakan nucleus diikuti dengan pemecahan sel dan menjadi beberapa membrane yang terikat dengan vesikel di sebelahnya.(Farkas & Grosskreutz, 2001)

Caspases, yang merupakan kelompok cysteine aspartyl-specific telah muncul sebagai regulator sentral apoptosis. Enzim ini ada dalam bentuk inaktif zigomen dan sekali teraktifasi akan memulai kaskade yang mengarah ke proteolysis dari cytosolic dan komponen nucleus dan akhirnya menghancurkan sel (Goff, 2004). Aktifase dari caspase ini melibatkan jalur ekstrinsik dan instrinsik. Jalur ekstrinsik melibatkan interaksi antara ligan spesifik seperti tumor nekrosis faktor – alpha (TNF-A)

dengan reseptor permukaan sel proapoptosis sedangkan jalur intrinsic diatur oleh molekul proapoptosis dilepaskan dari mitochondria.(Quigley et al., 1995)

Pada suatu penelitian mengungkapkan bahwa kematian sel ganglion retina setelah terjadi peningkatan tekanan bola mata terdiri dari 2 fase. Fase pertama terjadi 3 minggu pertama, dengan kehilangan sel ganglion sebesar 12 % per minggu, kemudian diikuti fase kedua yaitu kerusakan sel neuron yang lebih lambat. Mekanisme primer dari fase pertama adalah apoptosis sedangkan untuk fase kedua yaitu kerusakan sel saraf akibat efek toksik akibat paparan peningkatan tekanan intra ocular yang terus menerus.(Levkovitch-Verbin et al., 2002)

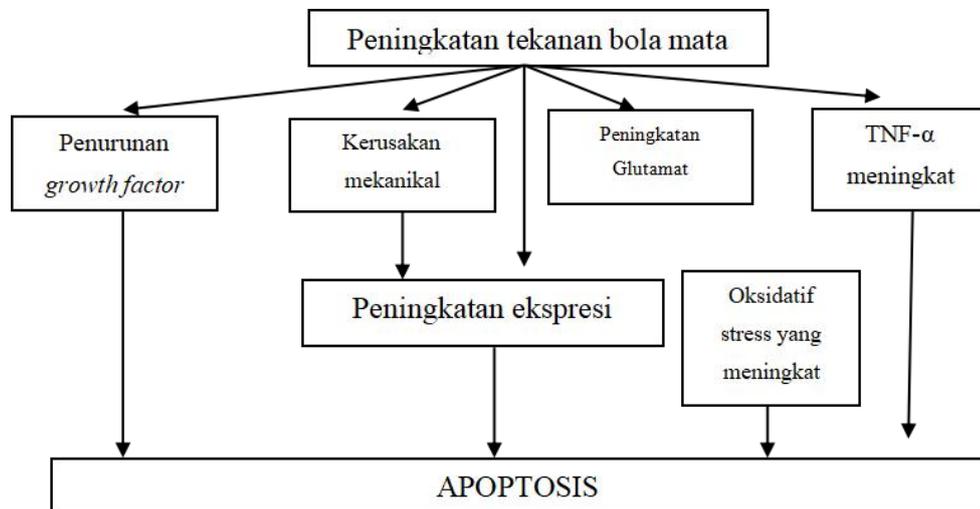
Mekanisme apoptosis pada sel ganglion retina juga dihubungkan dengan komponen matriks ekstraselular yang berespon dengan peningkatan tekanan bola mata. Remodeling matriks ekstraseluler yang masif, termasuk kolagen I dan IV, transforming growth factor- β (TGF- β) dan matrix metalloproteinase (MMP)-1 telah dideteksi pada mata yang glaukoma (Levkovitch-Verbin et al., 2002). Matriks ekstraselular bertanggung jawab menyediakan sinyal untuk mengontrol fungsi sel dan kelangsungan hidup sel. Oleh karena itu, perubahan pada komponen matriks ekstraseluler tertentu dapat mengganggu interaksi sel-sel dan sel-matriks ekstraseluler, yang mengarah ke kematian sel akibat apoptosis.(Werb, 1997)

Matrix Metalloproteinase (MMP) merupakan suatu matriks enzim degradasi mayor. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa terjadi

peningkatan aktivitas MMP-9 pada ganglion sel retina yang mengalami apoptosis seiring dengan menurunnya deposit laminin pada ganglion sel retina yang menandakan adanya peningkatan degradasi matriks ekstraselular pada retina sebagai akibat peningkatan tekanan bola mata. Laminin merupakan komponen matriks ekstraseluler yang penting, yang berfungsi untuk mempertahankan koneksi antar sel. Disintegrasikan dan hilangnya laminin mengakibatkan terjadinya peningkatan sejumlah protease seperti MMP-9 yang mengarah ke defisiensi interaksi sel matriks ekstraselular yang mengakibatkan terjadinya apoptosis. Akibat dari yang telah dijelaskan sebelumnya bahwa peningkatan tekanan bola mata dapat mengakibatkan kerusakan mekanik pada sel ganglion retina yang menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi MMP-9 dari sel ganglion yang mengakibatkan terjadinya degradasi laminin dan apoptosis. (Agarwal et al., 2009)

Growth factors dan reseptornya diketahui mampu meregulasi fungsi sel, pengaturan sitoskeletal dan komponen matriks ekstraselular pada jaringan di okular. Trabekular meshwork, astrosit dari nervus optik pada sel lamina cribrosa berupa *growth factor* yang diekspresi secara luas seperti faktor neurtropin dan TGF- β 2. *Growth factor* ini memegang peranan penting pada pertumbuhan normal dan fungsi selular pada trabekular meshwork dan retina. Apabila terjadi blok pada transport aksoplasmik retina retrograde, sebagai akibat terjadi peningkatan tekanan intra okular dapat memutus suplai *brain-derived neurotrophin factor* (BDNF), yang penting terhadap regulasi metabolisme sel dan kemampuan

hidup sel. Defisiensi BDNF dapat menyebabkan progresi apoptosis dari sel ganglion retina. (Agarwal et al., 2009)

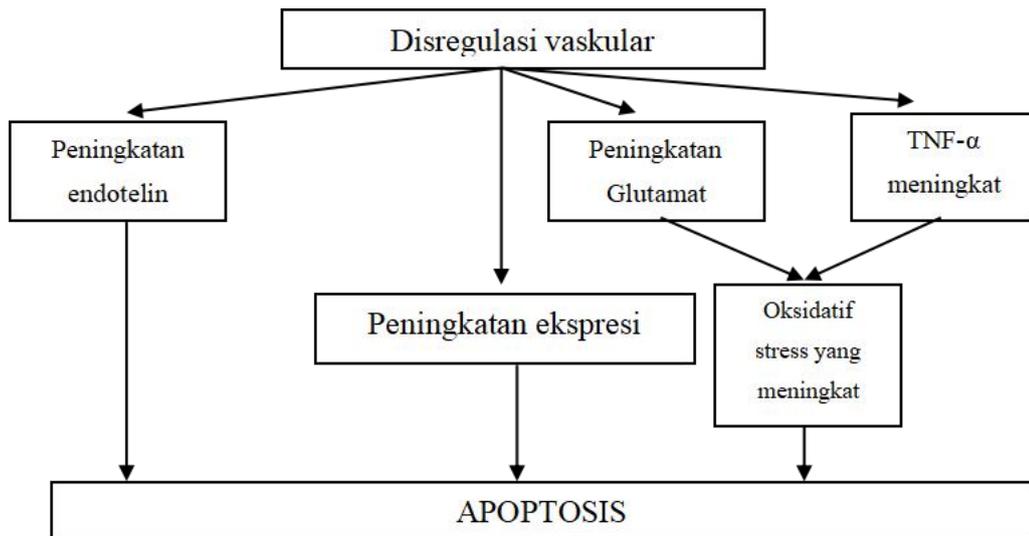


Gambar 9. Mekanisme peningkatan tekanan intraokular terhadap kematian sel ganglion retina (Agarwal et al., 2009)

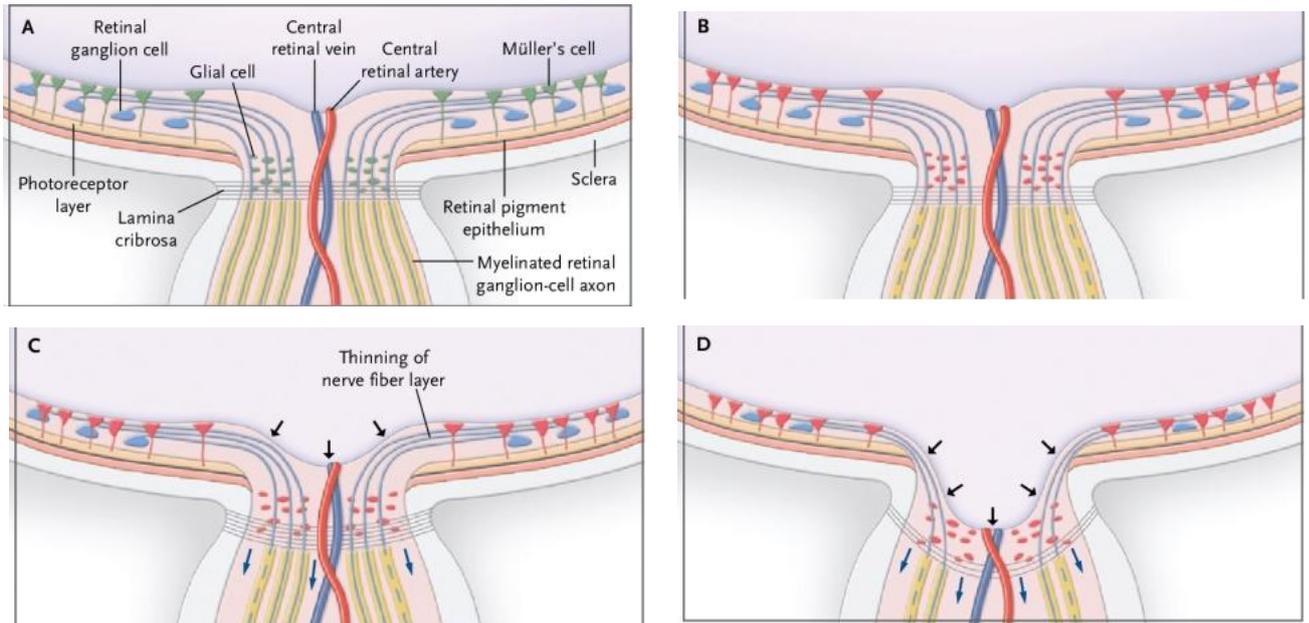
Proses apoptosis sel ganglion retina juga dikaitkan dengan toksisitas glutamate. Pada saat terjadi hipoksia pada sel retina maka terjadi peningkatan glutamate. Asam amino glutamate merupakan neurotransmitter yang penting pada sistem saraf pusat dan retina. Konsentrasi glutamate yang lebih tinggi akan menyebabkan toksik pada neuron tergantung pada durasi dan konsentrasi yang meningkat. (Neal et al., 1994)

Insufisiensi vaskular pada sirkulasi koroid dan retina juga berperan penting dalam patofisiologi atrofi papil nervus optik pada glaukoma, tetapi insufisiensi vaskular yang difuse pada lapisan serabut saraf juga diduga menyebabkan penipisan lapisan dalam koroid sehingga menyebabkan

terjadinya glaukoma. Vasokonstriktor juga diduga berperan dalam pathogenesis glaukoma. Hal ini disebabkan karena dideteksi adanya endothelin -1 pada humor aquous dan plasma pada pasien glaukoma. (Agarwal et al., 2009)



Gambar 10. Mekanisme disregulasi vascular terhadap keamtian sel ganglion retina, TNF-A- Tumor Nekrosis Alpha, MMP- Matrix Metalloproteinase, NOS-2 Nitric Oxide Synthase-2



Gambar 11. A) *Optic Nerve Head (ONH)* yang normal B) Kenaikan TIO menyebabkan terjadinya stress pada sel ganglion retina dan sel glial menjadi reaktif, peningkatan TNF alfa yang menyebabkan kerusakan pada axon sel ganglion (garis putus-putus) pada lamina cribrosa. Pada stadium ini, belum ada kerusakan yang terdeteksi pada ONH C) Kerusakan pada sel ganglion retina dan axon menyebabkan penipisan RNFL. Laminan kribrosa mengalami remodeling, menjadi lebih tipis dan melengkung posterior (garis biru) dengan semakin meningkatnya CDR D) Proses apoptosis dan neuroinflamasi yang menyebabkan apoptosis dan kehilangan ganglion sel retina dan axon. Lamina kribrosa menjadi lebih tipis dan semakin melengkung posterior (panah biru) yang mengakibatkan cupping yang lebih jelas (panah hitam) (Fingert et al., 2009)

2.4. Morfologi Abnormal Glaucomatous Diskus Optik

Glaucomatous diskus optik memberi informasi mengenai terjadinya perubahan yang abnormal terhadap *Optik Cup*, *Neuroretinal Rim*, *Gambaran Retinal Nerve Fibers Layer (RNFL)*

2.3.1 PERUBAHAN OPTIC CUP

Terjadinya suatu glaukoma menyebabkan kehilangan lapisan retina nerve fiber, sehingga muncul manifestasi berupa

perubahan abnormal dari optik cup. Kondisi abnormal dari optik cup ditandai oleh antara lain (Dada & Sethi, 2006):

a. Ukuran Cup yang bertambah

Secara normal, ukuran diameter horizontal cup sekitar 0.83 mm dan diameter vertikal sekitar 0.77 mm. adanya penambahan ukuran cup mengindikasikan keadaan yang patologis, kecuali pada variasi normal ukuran cup.

b. Ukuran Cup Disc Ratio yang bertambah

Ukuran CDR normalnya sekitar 0.2 atau 0.3. Penambahan ukuran CDR juga menggambarkan bertambahnya ukuran diameter vertikal cup optik dan bertambah tipisnya lapisan neuroretinal rim.(Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)

c. Pelebaran area vertical Cup

Pelebaran area vertical cup menandakan bertambahnya ukuran cup optik. Pelebaran area vertikal cup lebih sering terjadi daripada pelebaran area horizontal cup. Hal ini disebabkan oleh keadaan anatomi serabut saraf di area papil. Serabut-serabut saraf yang memasuki bagian superior dan inferior papil memberi gambaran

kondisi yang lebih regang dan kurang padat bila dibandingkan dengan serabut-serabut saraf yang memasuki area temporal dan nasal papil.(Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)

d. Asimetris Cup Disc Ratio pada kedua mata

Ukuran cup disc ratio yang melebihi 0.3 tetapi simetris pada kedua mata merupakan suatu kondisi variasi normal. Akan tetapi, jika ukuran cup disk ratio yang tidak simetris di kedua mata, menandakan suatu kondisi patologis yang sebaiknya segera dilakukan evaluasi lebih lanjut.(Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)

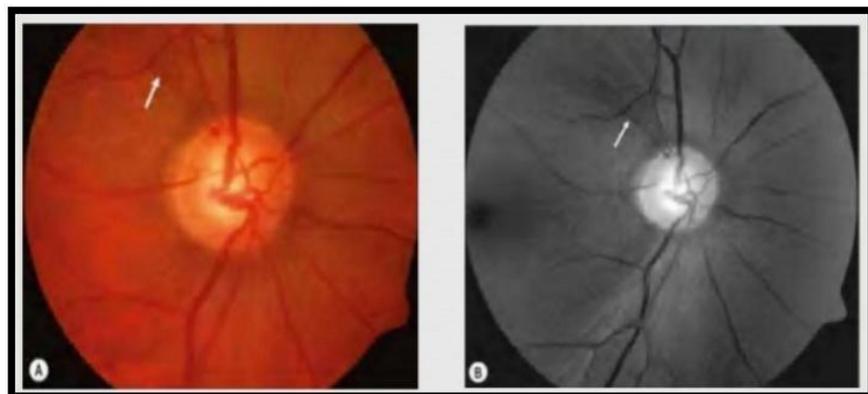
2.3.2. PERUBAHAN NEURORETINAL RIM

Terjadinya kehilangan ataupun penipisan neuroretinal rim umumnya terjadi pada penderita glaukoma. Kehilangan regio neuroretinal rim bisa terjadi secara terlokalisir ataupun difus. Kedua kondisi tersebut sama-sama menyebabkan terjadinya defek lapang pandangan. Pada kasus yang difus, biasanya menimbulkan ukuran cup optik yang melebar, dan kasus ini sering didapatkan. Sementara pada kasus yang terlokalisir, biasanya menyebabkan terbentuknya "*focal notch*" yang sering muncul di inferior daripada di superior diskus optik. Tanda ini biasanya sulit dibedakan dengan kasus kongenital

pit yang juga timbul di *notch* diskus optik. Pada kasus lanjut yang menyebabkan penipisan neuroretinal rim secara total juga menyebabkan terjadinya perubahan pada lapisan lamina posterior yang ditandai oleh munculnya “*bean pot sign*”. (Dada & Sethi, 2006)

2.3.3 ABNORMALITAS *RETINAL NERVE FIBERS LAYER*

Lapisan retinal nerve fiber layer adalah lapisan retina yang terletak dibawah internal limiting membrane dan merupakan perpanjangan dari sel ganglion. RNFL peripapil kemudian menyatu dibagian belakang bola mata dan kemudian membentuk serabut saraf optik dan disebut RNFL peripapil. Pada kondisi glaukoma terjadi penipisan RNFL peripapil. Kerusakan sel ganglion dan aksonnya, yang akhirnya menyebabkan penipisan RNFL peripapil berkorelasi terhadap penurunan fungsi lapang pandangan.(Spaeth et al., 2002)



Gambar 12. Defek RNFL di superotemporal (A) dan gambaran yang sama dengan pemeriksaan *red free light* (B) (Dada & Sethi, 2006)

2.4 Glaukoma Sudut Terbuka Primer (POAG)

Glaukoma Sudut Terbuka Primer merupakan optic neuropati yang bersifat kronik dan progresivitas lambat dengan defek pada nervus optik dan kehilangan lapang pandangan. Faktor resiko meliputi peningkatan tekanan intra okular, usia, ras, ketebalan kornea sentral, dan riwayat keluarga dengan Glaukoma. Faktor lain yang juga mempengaruhi adalah tekanan perfusi okular rendah, tekanan cairan cerebrospinal rendah, gangguan metabolisme sel ganglion atau axonal dan gangguan matrix ekstraselular pada lamina cribosa. (Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)

Diagnosa POAG didasarkan pada pemeriksaan Gonioskopi untuk melihat kedalaman sudut bilik mata depan, pemeriksaan fundus segmen posterior termasuk nervus optik dan lapisan serat saraf dengan menggunakan slit lamp biomikroskop, serta pemeriksaan lapang pandangan. Pemeriksaan Gonioskopi memastikan sudut bilik mata depan terbuka, dan pemeriksaan ini harus diulang secara berkala untuk melihat progresivitas berkembang menjadi Glaukoma Sudut Tertutup (ACG). (Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)

Faktor resiko terjadinya POAG yaitu usia > 40 tahun, peningkatan tekanan intraokular, keturunan Amerika dan Afrika, Riwayat glaukoma dalam keluarga, trauma pada mata, riwayat pemakaian obat kortikosteroid, miopia, diabetes melitus, hipertensi, penyakit pembuluh darah karotis,

penyakit distiroid, anemia, insufisiensi pembuluh darah, dan migrain.
(Fechtner & Lama, 2002)

Seperti halnya penyakit kronik lainnya, POAG bukan hanya mempengaruhi penglihatan, namun juga mempengaruhi mental serta sosial ekonomi pasien. Oleh karena itu, hal penting lainnya yang perlu dilakukan yaitu mempersiapkan mental pasien, sambil melakukan pengobatan untuk mencegah penurunan penglihatan dengan melakukan evaluasi perkembangan POAG serta mengendalikan faktor resiko.(Zimmerman, 2001) Penelitian terbaru menyatakan bahwa resiko kebutaan unilateral dan bilateral pasien OAG sebesar 7.4% dan 3.4% dalam 10 tahun terdiagnosa, kemudian berkembang masing-masing menjadi 13.5% dan 4.3% dalam 20 tahun terdiagnosa. Terapi dalam menurunkan TIO seperti obat topikal, laser dan pembedahan terbukti dapat menurunkan resiko perkembangan glaukomatous. (Fechtner & Lama, 2002)

2.5 Normal Tension Glaucoma (NTG)

Normal Tension Glaucoma merupakan neuropati optik yang bersifat progresif yang serupa dengan POAG, namun tanpa adanya peningkatan TIO atau faktor lain yang dapat meningkatkan resiko neuropati optic.
(Fechtner & Lama, 2002)

Berdasarkan penelitian Beaver Dam Eye Study, Klein dkk menemukan insiden terjadinya NTG sebesar 33%.Pada populasi di asia

seperti Jepang, adanya peningkatan usia pasien, dan adanya penurunan rata-rata TIO, yang menyebabkan banyaknya pasien masuk dalam kelompok NTG (Fechtner & Lama, 2002)

Meskipun TIO normal pada umumnya 10 – 21 mmHg, namun beberapa penelitian memasukkan TIO 22 – 24 mmHg kedalam kelompok NTG. *Collaborative Normal Tension Glaucoma Study* (CNTGS) memasukkan TIO sebesar 24 mmHg sebagai batas atas. Selain itu, *Kamal dkk* menjelaskan rata-rata TIO kurang dari 21 mmHg dan tidak lebih dari 24 mmHg dimasukkan dalam kelompok NTG. (Kamal & Hitchings, 1998)

Selain faktor TIO yang menjadi perhatian pada kelompok NTG, faktor aliran darah pada pasien NTG mendapat banyak perhatian dari para peneliti. Adanya pendapat bahwa aliran darah yang tidak normal (intermiten atau persisten), serta penurunan aliran perfusi ke nervus optik yang menyebabkan terjadinya iskemik dan penurunan nutrisi nervus optik telah dijelaskan sebagai faktor etiologi yang bermakna dalam patogenesis NTG (Fechtner & Lama, 2002). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien NTG mempunyai prevalensi yang tinggi terhadap penyakit vasospastik (migrain dan Raynaud phenomenon), penyakit pembuluh darah iskemik, sleep apneu, hipotensi sistemik dan koagulopati dibandingkan pada pasien POAG. Penelitian yang dilakukan oleh Phelps dkk menjelaskan bahwa adanya peningkatan insiden terjadinya migraine dan vasospasme pada pasien NTG (Phelps & Corbett, 1985). Selain itu,

penelitian yang dilakukan oleh Drance dkk menunjukkan bahwa adanya penurunan aliran kapiler di jari pada pasien NTG, serta terjadinya vasospasme sebagai faktor penyebab yang mungkin terjadi pada NTG. (Drance et al., 1988)

Karakteristik NTG pada umumnya bersifat bilateral namun perkembangannya bersifat asimetrik, dimana glaukomatous lebih buruk pada mata dengan TIO yang lebih tinggi. Perdarahan Diskus Optik lebih sering terjadi pada pasien NTG dibandingkan dengan pasien POAG. (Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019) Walaupun perdarahan diskus optic tidak spesifik hanya pada NTG, namun Seigner dkk menjelaskan bahwa adanya perdarahan diskus optic merupakan indicator adanya glaukoma yang tidak terkontrol. Beberapa peneliti membagi NTG kedalam beberapa kelompok, seperti halnya Geijssen dkk membagi NTG kedalam 3 (tiga) kelompok yaitu : *myopic, focal ischemic dan senile sclerosis*, yang mana prognosis berbeda dari masing-masing kelompok. (Geijssen H.C, MD, 1995)

Berkurangnya lapang pandangan pasien NTG pada umumnya sama dengan pada pasien POAG. Defek lapang pandangan pada pasien NTG tampak lebih fokal, lebih dalam dan lebih terfiksasi khususnya pada tahap awal dibandingkan dengan pada pasien dengan POAG. (Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019)

POAG kemungkinan bisa misdiagnosa sebagai NTG oleh karena variasi diurnal TIO. Pengukuran TIO diurnal dapat membantu untuk

menentukan target TIO dengan mengidentifikasi puncak TIO dan fluktuasi TIO, tetapi TIO diurnal tidak dapat mengetahui TIO nocturnal. Pemeriksaan Gonioskopi harus dilakukan untuk menyingkirkan etiologi lain seperti Glaukoma sudut tertutup, trauma, pigmen dispersi dan riwayat inflamasi sebelumnya. Pemeriksaan stereoskopi nervus optic penting untuk menyingkirkan anomali nervus optic yang acquired atau congenital seperti coloboma, drussen atau fisiologi cupping. (Cantor, Louis B. Christopher J. Rapuano, 2019).

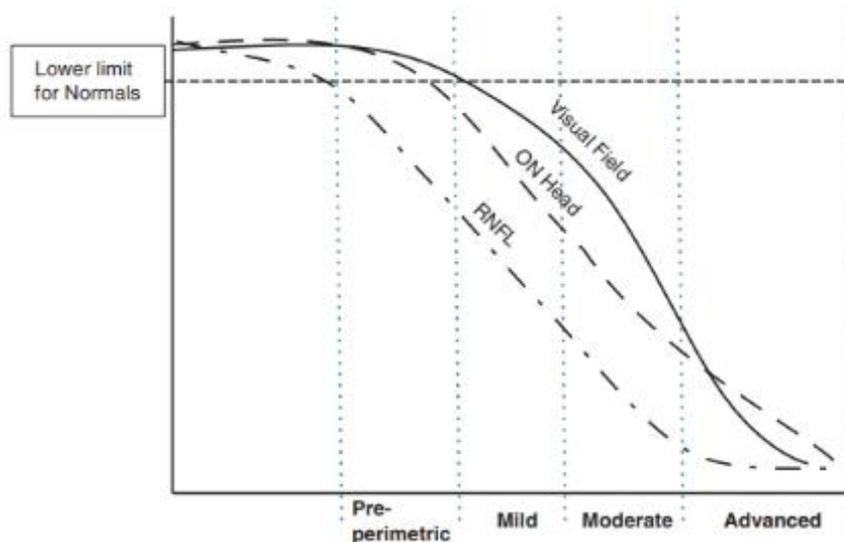
Pada suatu penelitian Marshall et al yang bertujuan menyelidiki perkembangan awal suatu kelainan anatomi suatu glaukoma apakah kelainan struktural glaukoma pada *retinal nerve fiber layer* (RNFL) atau pada makula *ganglion cell inner plexiform layer* (GCIPL). Pada hasil penelitian ini didapatkan gambaran klinis, terutama TIO pretreatment, mempengaruhi apakah perkembangan glaukoma struktural terdeteksi lebih awal dengan pencitraan mGCIPL atau pRNFL. Data ini mendukung kegunaan pencitraan mGCIPL selain analisis pRNFL untuk mendeteksi perkembangan glaukoma, terutama pada pasien dengan tekanan bola mata yang normal. (Marshall et al., 2019)

2.6. Optical Coherence Tomography (OCT) pada Glaukoma

Optical Coherence Tomography merupakan suatu alat revolusioner yang mampu mendiagnosis dan monitoring glaukoma karena dapat mendeteksi kerusakan sel ganglion retina secara objektif dan kuantitatif. Karena kerusakan struktural sering kali mendahului kerusakan fungsional,

metode ini mampu mengidentifikasi kerusakan struktural sangat penting untuk diagnosis dini glaukoma. OCT telah menjadi *gold standard* untuk mendeteksi kerusakan glaukoma stadium awal, karena dapat mengevaluasi RNFL, sel ganglion makula dan perubahan pada *Optic Nerve Head*.

OCT dapat mendeteksi kerusakan glaucomatous 5 tahun sebelum terjadinya defek lapang pandangan pada 1/3 pasien berdasarkan pengukuran ketebabal RNFL rata-rata. Pada gambar 18 menyimpulkan progresifitas pada pasien dengan glaukoma. Pada stadium preperimetrik, hilangnya RNFL merupakan tanda awal dari kerusakan struktural diikuti dengan perubahan diskus optik, sedangkan pada stadium perimetrik, defek lapang pandangan mulai muncul. (Ungar et al., 2012)



Gambar 13. *Timeline* perubahan struktural dan fungsional pada pasien glaukoma (Ungar et al., 2012)

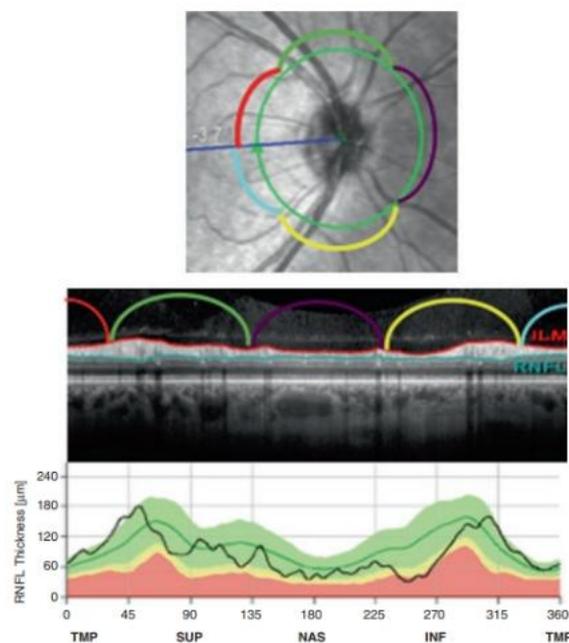
2.6.1 OCT RNFL

Penipisan RNFL terutama fase awal glaukoma agak sulit untuk diidentifikasi, sehingga banyak modalitas imaging untuk masalah ini, seperti fotografi red free, scan laser polarimetri dan confocal scanning laser oftalmoskopi. Terdapat dua cara OCT untuk melakukan analisis RNFL. Pertama yaitu memindai dan membangun gambaran 3 dimensi RNFL di sekitar papil. Kedua yaitu pengukuran ketebalan RNFL dari peripapil ke 3.46 mm pada diskus optik atau *Brunch Membran Open* (BMO). (Ungar et al., 2012)

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa lokasi yang paling umum terjadinya penipisan RNFL adalah meridian infero-temporal sekitar 2 mm dari diskus optik. Kalkulasi radius sebesar 3.46 mm, pemindai ketebalan RNFL diperlukan untuk menunjukkan perubahan di wilayah ini. (Leung et al., 2012)

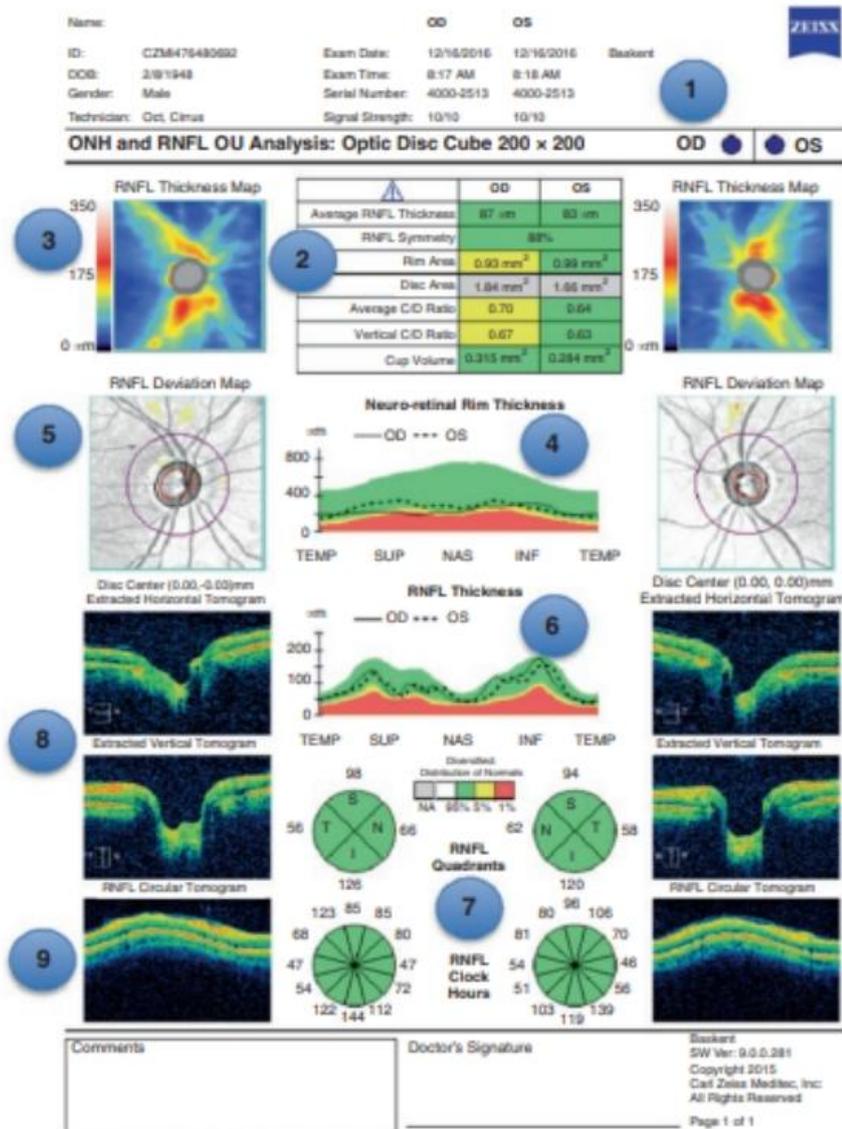
Alogaritme segmentasi software OCT mengidentifikasi RNFL dan mengukur ketebalan RNFL secara melingkar di peripapil. Pengukuran RNFL di sepanjang lingkaran diskus optik kemudian dilakukan plot dari kuadran temporal (jam 9 di mata kanan, jam 3 di mata kiri) searah jarum jam pada mata kanan dan berlawanan arah pada mata kiri sesuai dengan plot TSNIT. TSNIT merujuk pada lokasi Temporal Superior Nasal Inferior dan Temporal. Ketebalan RNFL dalam plot TSNIT digambarkan dalam empat warna putih, hijau, kuning dan berwarna merah. Pengukuran RNFL tertipis dibawah 1 %

dari database normal termasuk dalam area merah dan dinilai tidak normal, sedangkan ketebalan RNFL 1-5 % dari database normal termasuk ke dalam area kuning. Pengukuran RNFL yang berada di tengah 90 % dari pengukuran database normal ditandai dengan warna hijau. Pengukuran ketebalan RNFL lebih dari 95 % dari database normal ditandai dengan warna putih. (Ungar et al., 2012)



Gambar 14. Contoh gambar TSNIT pada OCT RNFL (Ungar et al., 2012)

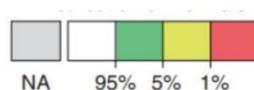
Rata-rata ketebalan RNFL untuk mendiagnosis glaukoma memiliki spesifitas 95 % dan meningkat sebesar 35 % pada glaukoma suspek 4 tahun sebelum defek lapang pandangan terdeteksi, dan juga meningkat hingga 19 %, 8 tahun sebelum defek lapang pandangan terdeteksi. (Schuman et al., 1996)



Gambar 15. Cirrus HD-OCT *Optic Nerve Head* (ONH) dan RNFL. Analisa dari nervus optik dengan ukuran 200 x 200. Ini adalah laporan yang paling umum yang digunakan dari Cirrus HD-OCT. Cirrus HD-OCT merangkum semua data untuk menganalisis ONH dan RNFL (Ungar et al., 2012)

Untuk menginterpretasi suatu OCT, ada beberapa hal yang harus diperhatikan (Ungar et al., 2012) :

1. Data pasien dan kekuatan signal. Penting untuk mencantumkan tanggal lahir sebagai perbandingan usia yang disesuaikan dengan ketebalan RNFL berdasarkan usia. Semakin tua usia seseorang ketebalan RNFL semakin menipis. Kekuatan signal menggambarkan kualitas dari pengukuran. Zeiss merekomendasikan kekuatan signal kurang dari 6 harus diulang.
2. Tabel Parameter : Kesimpulan parameter dari kedua mata. Hasilnya dibandingkan dengan database normal dan diberi kode warna berdasarkan distribusi scala normal. Pengukuran yang berada di luar jangkauan database normatif diberi warna abu-abu. Pengukuran yang termasuk dalam 5% paling tebal dari pengukuran normal ditampilkan sebagai putih; yang berada dalam batas prediksi 5-95% ditampilkan sebagai hijau (normal); pengukuran ketebalan yang berada di antara 1–5% dari batas prediksi dari database normatif dianggap garis batas abnormal dan ditandai dengan warna kuning; akhirnya pengukuran yang ditampilkan dalam warna merah dianggap di luar batas normal dan memiliki nilai ketebalan di bawah 1% tertipis dari pengukuran database normatif



Gambar 16. Distribusi skala warna Cirrus HD-OCT yang dibandingkan dengan ketebalan mata individu dibandingkan dengan database normal pada mesin.

3. Peta ketebalan RNFL. Peta ini menampilkan ukuran ketebalan yang sesungguhnya melalui ONH Cube berdasarkan kode warna. Kode

warna digunakan untuk mewakili ketebalan berdasarkan skala peta pada sisi kiri (kisaran : 0-350 μm , warna kisaran: biru ke putih). Warna biru dan hijau mewakili RNFL yang lebih tipis dan warna merah dan kuning mewakili RNFL yang lebih tebal.

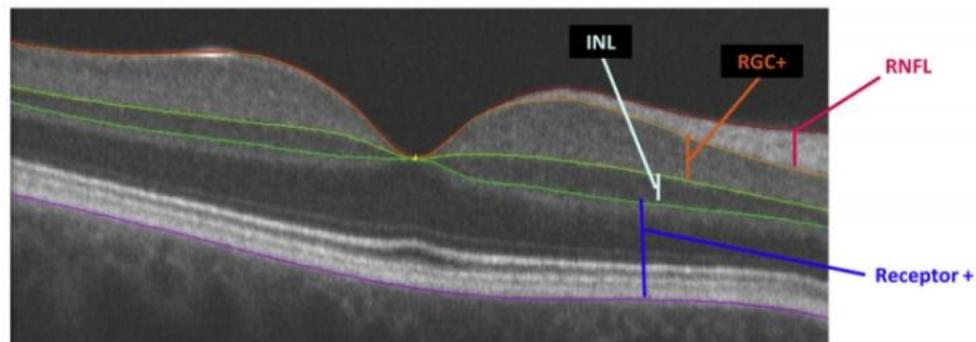
4. Plot ketebalan Neuro-retinal Rim. Plot ini menggunakan konfigurasi TSNIT. Ketebalan neuroretinal rim diukur antara Bruch's membrane opening (BMO) yang direpresentasikan pada tepi ONH (lingkaran hitam pada peta RNFL) dan tepi pada optic cup (lingkaran merah pada peta RNFL). Ketebalannya dibandingkan dengan usia dan ukuran diskus yang disesuaikan dengan database normative
5. Peta deviasi RNFL. Perangkat mengukur ketebalan RNFL di seluruh kubus 200 x 200, di mana setiap A-scan mewakili piksel yang sesuai dengan lebar persegi 30 μm . Enam belas piksel tersebut (4 x 4 piksel) digabungkan untuk membuat superpiksel dari 16 A-scan. Akibatnya, setiap superpiksel mencakup area sekitar 120 x 120 μm . Ada total 50 x 50 (2500) superpiksel yang dianalisis, kecuali superpiksel di bagian tepi dan di dalam cakram optik. Daerah manapun yang tidak berwarna merah atau kuning berada pada range normal (ketebalannya 5 % dibawah nilai database normatif).
6. Plot TSNIT ketebalan RNFL. Cirrus HD-OCT menggunakan pengukuran dari lingkaran kalkulasi berdiameter 3,46 mm yang berpusat pada BMO. Area putih mewakili 5% mata yang paling tebal dibandingkan database normatif, area hijau mewakili ketebalan di

tengah 90% dari mata normal yang sesuai dengan usia, area kuning menunjukkan nilai garis batas (mata dengan pengukuran ketebalan termasuk dalam batas prediksi 1-5%) dan area merah menunjukkan kisaran normal di luar (1% mata dalam normatif database).

7. Kuadran RNFL. Kuadran ini merupakan ringkasan berbentuk grafik lingkaran yang menggambarkan plot TSNIT. Grafik ini diberikan sesuai kelompok warna yang sama seperti table parameter
8. Tomogram Vertikal dan Horizontal yang diekstraksi melalui B-Scan diskus optik berukuran 6 x 6 kubus data. Tomogram ini membantu memverifikasi konfigurasi cup dan untuk mengidentifikasi artefak yang berhubungan dengan pengukuran neuroretinal rim.
9. RNFL Sirkular Tomogram : Gambar ini merupakan gambaran sirkular OCT yang mengkalkulasi tempat segmentasi dilakukan dan menilai ketebalan RNFL yang dihitung untuk plot TSNIT dan grafik lingkaran. Gambaran artefak harus diperhatikan, kesalahan segmentasi dan penyakit vitreo-retina yang dapat menyebabkan misdiagnosis.

2.6.2. OCT Makula

OCT juga mampu mengevaluasi dan kuantifikasi ketebalan makula. Ada beberapa alasan kerusakan makula terjadi pada stadium awal glaukoma. Pertama, makula merupakan daerah yang memiliki *retinal ganglion cell* (RGC) dengan densitas tertinggi, sehingga lapisan ini berdampak pada kerusakan glaukoma. Sentral 16° memiliki 50 % dari lapisan RGC. Glaukoma merupakan suatu penyakit yang patogenesisnya menyerang lapisan RGC, sehingga kerusakan RGC dapat terlihat dengan jelas pada daerah yang memiliki RGC yang paling tebal. (Curcio & Allen, 1990)

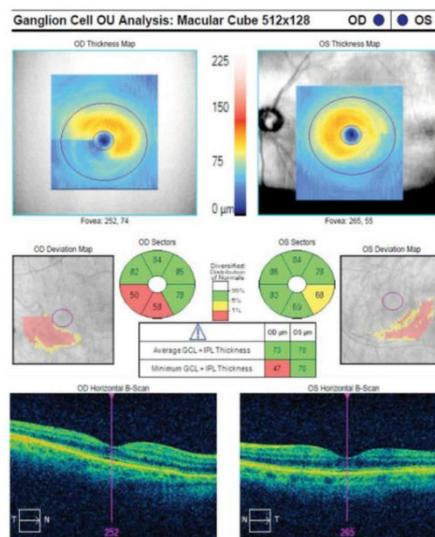


Gambar 17. Potongan horizontal OCT makula pada orang sehat menunjukkan lapisan Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL), inner nuclear layer (INL) dan lapisan yang lain dari lapisan atas dari lapisan outer plexiform hingga lapisan Bruch's membran, termasuk fotoreseptor (Marrelli, 2020)

Alasan selanjutnya adalah tidak seperti saraf optik dan daerah peripapiller, di mana terdapat variasi normal yang luas, makula lebih seragam di antara pasien, dan pengukuran dapat lebih diulang. Pada individu yang sehat, terdapat simetris superior / inferior yang lebih besar pada ketebalan makula dibandingkan dengan RNFL peripapiler, dan pada

semua individu memiliki pembuluh darah yang memiliki dampak yang lebih kecil di area makula dibandingkan dengan RNFL. Dalam hal kemampuan diagnostik, penelitian menunjukkan pemindaian makula yang menggunakan segmentasi inner retina sebanding dengan pemindaian RNFL. (Kansal et al., 2018).

Makula dengan ketebalan normal memiliki tampilan oval yang seragam pada peta ketebalan. Ciri dari kerusakan glaukoma pada makula tampak sebagai hilangnya fovea secara nyata di sepanjang raphe horizontal, yang dengan mudah terlihat pada peta ketebalan (Gambar 16). Penampilan ini telah diberi beberapa julukan, termasuk "*squeegee sign*" (karena tampak seolah-olah bagian dari makula inferior telah dihapuskan) dan "*nautilus*" (karena kemiripannya dengan cangkang nautilus) (Marrelli, 2020)



Gambar 18. Ganglion sel kompleks adalah segmentasi yang terdiri dari inner retina termasuk ganglion sel, plexiform dalam dan RNFL. Ganglion sel analisis merupakan segmentasi yang terdiri dari ganglion sel dan inner plexiform layer (GCIPL). (Marrelli, 2020)

Deteksi kerusakan anatomi melalui OCT cpRNFL telah banyak digunakan sebagai standar untuk menilai kerusakan anatomi, namun terdapat beberapa kelemahan pada pemeriksaan ini yaitu ukuran nervus optic yang bervariasi, kemiringan sudut nervus optic yang bervariasi, atrofi peripapil dan papiledem. OCT makula dapat membantu menegakkan diagnosis glaukoma karena memiliki beberapa keuntungan antara lain OCT RNFL, GCL dan IPL bertujuan untuk menilai akson RGC, dengan demikian menilai badan RGC secara langsung merupakan metode yang lebih baik untuk mengukur kelainan anatomi pada penyakit glaukoma. (Chien et al., 2017)

Mwanza et al juga memaparkan bahwa variasi pada struktur RGC jumlahnya lebih sedikit dibandingkan variasi RNFL. Hal ini mengakibatkan bahwa apabila terdapat perubahan di RGC, besar kemungkinan kelainan tersebut adalah kelainan anatomis. (Mwanza et al., 2011)

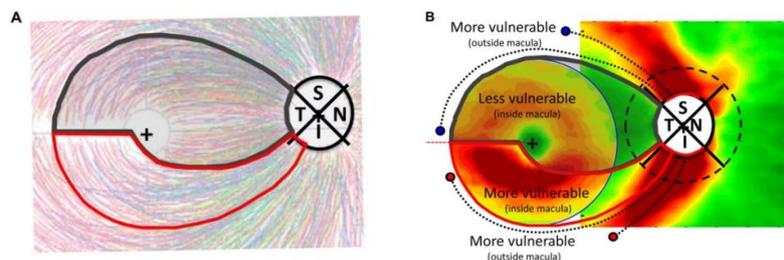
2.8 Kerusakan makula pada glaukoma

Banyak evidence yang membahas tentang glaukoma stadium awal yang melibatkan makula. Kerusakan anatomi dapat dipelajari melalui frequency domain optical coherence tomography (fdOCT) dengan mengukur ketebalan retinal nerve fiber layer (RNFL) dan retinal ganglion cell plus inner plexiform (RGC+). Berdasarkan pengukuran OCT pada pasien glaukoma dan mata sehat sebagai kontrol didapatkan bahwa 1. Pada kontrol ditemukan rata-rata ketebalan RGC + sesuai dengan ketebalan secara histologi 2. Untuk pasien glaukoma dan glaukoma

suspek, rata-rata lapisan RGC + memperlihatkan adanya penipisan glaucomatous pada inferior retina (defek lapang pandangan bagian atas), 3 Pada pemeriksaan humprey visual field pada 6° (24-2) tidak mendeteksi penipisan pada RGC +, sehingga ada beberapa poin yang perlu diperhatikan

1. Kehilangan RGC + secara lokal dikaitkan dengan sensitivitas VF yang berkurang selama perpindahan RGC dari pusat fovea
2. Kerusakan makula biasanya bersifat arkuata dan sering dikaitkan dengan penipisan RNFL lokal yang sempit pada daerah diskus, yang disebut sebagai *macular vulnerability zone* (MVZ).

Berdasarkan jurnal ini disebutkan bahwa kerusakan makula, lebih banyak terjadi pada inferior yang diproyeksikan ke *macular vulnerability zone* (MVZ), yang berlokasi pada daerah inferior optic disc, daerah yang sangat rentan terhadap kerusakan glaukoma. Daerah kecil (sekosentral) pada inferior makula, dan kuadran superior makula (inferior VF) merupakan proyeksi dari daerah temporal kuadran diskus optic, daerah ini kurang rentan terjadinya kerusakan akibat glaukoma. (Hood et al., 2013)



Gambar 19. Model skematik proyeksi kerusakan RNFL dan RGC + pada glaukoma A) Model skematik tracing bundle RNFL B) Skematik model kerusakan tumpang tindih antara RNFL dan RGC +, yang merupakan proyeksi dari daerah superior dan inferior. (Hood et al., 2013)

2.8.1 Deteksi Glaukoma melalui Ketebalan Makular Ganglion Sel Layer (GCL) dan Inner Plexiform Layer (IPL)

Glaukoma menyerang struktur anatomi kompleks sel ganglion (GCC), yang merupakan penjumlahan 3 lapisan dalam pada retina yaitu RNFL yang terdiri dari ganglion sel akson, neuroglia dan astrosit, lapisan sel ganglion (GCL) yang terdiri dari komponen cel bodies dan Inner Plexiform Layer (IPL) yang terdiri dendrit sel ganglion retina. Pada penelitian Kim et al yang meneliti tentang kemampuan diagnostic OCT makula lapis demi lapis pada Ganglion Cell Complex (GCC) menggunakan OCT Makula untuk mendeteksi glaukoma dan untuk menganalisis bentuk topografi pada ketebalan segmental pada glaukoma sudut terbuka, menemukan bahwa ketebalan GCC, mRNFL dan GCL merupakan parameter yang paling baik untuk membedakan glaukoma dan grup normal. *Areas under the curve of receiver operating characteristics* (AUROCs) lapisan mRNFL dan GCL tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dibandingkan cpRNFL. Ketebalan IPL memiliki AUROC yang paling kecil dan menunjukkan kemampuan diagnostic yang paling rendah dibandingkan dengan GCL, GCIPL dan GCC. (H. J. Kim et al., 2016)

Tabel 2 AUROC dan Sensitivitas Sirkumpapiler Retina Nerve Fiber Layer, Makula Retina Nerve Fiber Layer, Ganglion Cell Layer, Inner Plexiform Layer, Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer dan Ganglion Complex

Analytical Layer	AUROC (Standard Error)	Sensitivity	
		Specificity Fixed at 90%	Specificity Fixed at 95%
cpRNFL	0.878 (0.029)	65.97	58.18
mRNFL			
Global	0.915 (0.025)	79.22	68.83
SN	0.765 (0.040)	41.56	37.60
ST	0.727 (0.044)	42.73	21.88
IN	0.914 (0.027)	84.42	76.62
IT	0.880 (0.029)	75.32	70.13
GCL			
Global	0.914 (0.023)	75.32	68.83
SN	0.744 (0.041)	44.16	35.06
ST	0.839 (0.033)	64.94	58.44
IN	0.836 (0.033)	58.44	50.65
IT	0.938 (0.019)	84.42	76.62
IPL			
Global	0.836 (0.034)	57.14	50.58
SN	0.702 (0.044)	36.36	27.21
ST	0.798 (0.037)	55.58	44.09
IN	0.739 (0.042)	41.56	25.97
IT	0.887 (0.028)	72.73	41.49
GCIPL			
Global	0.895 (0.026)	67.53	64.94
SN	0.732 (0.042)	42.86	33.77
ST	0.831 (0.034)	64.81	54.55
IN	0.814 (0.036)	57.14	46.75
IT	0.929 (0.021)	84.42	67.53
GCC			
Global	0.925 (0.021)	83.12	70.13
SN	0.775 (0.039)	53.25	41.56
ST	0.812 (0.036)	62.34	57.14
IN	0.926 (0.023)	84.42	76.62
IT	0.922 (0.023)	84.42	80.52

SN, superonasal; ST, superotemporal; IN, inferonasal; IT, inferotemporal.

Pada table 2 tersebut dijelaskan bahwa global GCC (AUROC = 0.925) dan global mRNFL (AUROC = 0.915) merupakan parameter yang paling baik dalam membedakan glaukoma dan mata yang normal. Glaukoma merupakan suatu penyakit yang menyerang retina ganglion sel dan aksonnya, pengukuran GCL dan mRNFL merupakan salah satu metode efektif untuk membantu menegakkan diagnosis glaukoma.

Penelitian ini menyimpulkan bahwa kemampuan diagnosis melalui pengukuran segmental mRNFL dan GCL untuk membedakan antara normal dan mata glaukoma sangat tinggi dibandingkan dengan cpRNFL. Pengukuran dan monitor lapisan GCL dapat secara praktis dan efektif untuk menegakkan diagnosis glaukoma. (H. J. Kim et al., 2016)

Maura et al yang meneliti tentang efek glaukoma yang berat terhadap ketebalan ganglion sel retina dan inner plexiform melalui pemeriksaan OCT menemukan bahwa pada kasus defek lapang pandangan yang berat terjadi penipisan kedua lapisan tersebut, dan terdapat lapisan residu. Lapisan residu pada lapisan inner plexiform lebih besar dibanding lapisan ganglion sel retina (De A Moura et al., 2012)

Tan et al dalam penelitiannya untuk mengidentifikasi lapisan retina dan kerusakan lapisan makula pada pasien glaukoma menemukan bahwa mNFL, mGCL, mIPL dan mINL secara signifikan ($p < 0.001$) lebih tipis pada kasus suspek glaukoma dan preperimetrik glaukoma dibandingkan dengan mata yang normal. Pada perimetrik glaukoma, penipisan mNFL, mGCL dan mIPL paling berat (sekitar 20 %) kemudian diikuti dengan mINL (7 %) dan penipisan mORL yang paling minimal (sebanyak 3 %). Kombinasi antara ketebalan mNFL, mGCL dan mIPL yang disebut sebabagau makula Inner Retina Layer (mIRL) dapat meningkatkan koefisien korelasi, sehingga parameter mIRL merupakan parameter yang paling bagus untuk mendiagnosis glaukoma sebandingkan dengan pengukuran cpRNFL. (Tan et al., 2008)

Tabel 3 Ketebalan lapisan retina rata-rata pada sampel normal, suspek glaukoma, dan glaukoma preperimetrik dan glaukoma perimetrik

	Normal Eyes		Glaucoma Suspect and Preperimetric Glaucoma Eyes			Perimetric Glaucoma Eyes		
	Mean (SD)	Range	Mean (SD)	Range	P Value	Mean (SD)	Range	P Value
mNFL	33.9 (5.1)	22.9–52.0	28.8 (3.4)	22–36.2	<0.0001	27.0 (5.4)	17.5–42.9	<0.0001
mGCL	34.9 (3.9)	24.7–45.6	32.4 (3.3)	25.5–42.0	0.0001	26.5 (4.7)	14.0–35.1	0.0001
mIPL	37.5 (4.1)	27.1–48.7	34.3 (3.8)	27.5–47.0	<0.0001	31.0 (3.8)	19.3–40	<0.0001
mINL	33.0 (3.2)	23.7–40.5	31.7 (2.6)	27.4–41.0	0.008	30.6 (2.5)	22.0–39.3	<0.0001
mGCL + mIPL	72.5 (7.2)	51.8–88.2	66.8 (6.3)	54.2–81.8	<0.0001	57.6 (8.1)	35.3–74.2	<0.0001
mIRL	106.3 (10.5)	79.1–137.2	95.6 (8.1)	77.2–118.0	<0.0001	84.6 (12.6)	54.9–110.8	<0.0001
mIRL2	139.3 (12.7)	102.8–173.8	127.2 (9.7)	107.5–149.4	<0.0001	115.2 (13.5)	77.5–144.5	<0.0001
mORL	113.3 (8.0)	96.2–130.7	110.7 (6.2)	100.6–131.4	0.040	110.1 (7.5)	92.2–129.5	0.0020
mRetina	252.6 (17.7)	204.7–299.2	237.9 (13.3)	209.0–273.3	<0.0001	225.3 (16.5)	183.7–256.2	<0.0001
cpNFL	101.7 (11.6)	73.6–135.1	87.7 (10.1)	65.5–107.5	<0.0001	74.4 (14.3)	40.2–108.2	<0.0001

cpNFL = circumpapillary nerve fiber layer thickness; mGCL = macular ganglion cell layer thickness; mIPL = macular inner plexiform layer thickness; mINL = macular inner nuclear layer thickness; mIRL = macular inner retinal layer thickness (mNFL + mGCL + mIPL); mIRL2 = macular inner retinal layer thickness 2 (mIRL + mINL); mNFL = macular nerve fiber layer thickness along a 6-mm diameter circle centered on the fovea; mORL = macular outer retinal thickness (mRetina – mIRL2); mRetina = total macular retinal thickness; SD = standard deviation.

Pada table tersebut terlihat ketebalan rerata makula pada lapisan retina pada ketiga grup. Kecuali mORL pada grup premetrik glaukoma, semua lapisan menunjukkan penipisan yang signifikan pada glaukoma suspek dan preperimetrik glaukoma dan perimetrik glaukoma, dibandingkan dengan grup normal. (Tan et al., 2008). Pada penelitian ini mengemukakan bahwa penipisan lapisan makula pada pasien glaukoma terjadi pada 3 lapis (mNFL, mGCL dan mIPL) dan lebih kecil pada lapisan mINL dan sangat minimal pada lapisan luar retina. Study ini melibatkan glaukoma suspek dan preperimetrik glaukoma dan memperlihatkan adanya penipisan lapisan pada 3 lapisan terdalam secara signifikan sebelum terjadinya defek lapang pandangan. Hal ini memperkuat hipotesis bahwa penipisan lapisan inner retina terjadi sebelum adanya defek lapang pandangan pada glaukoma (Tan et al., 2008)

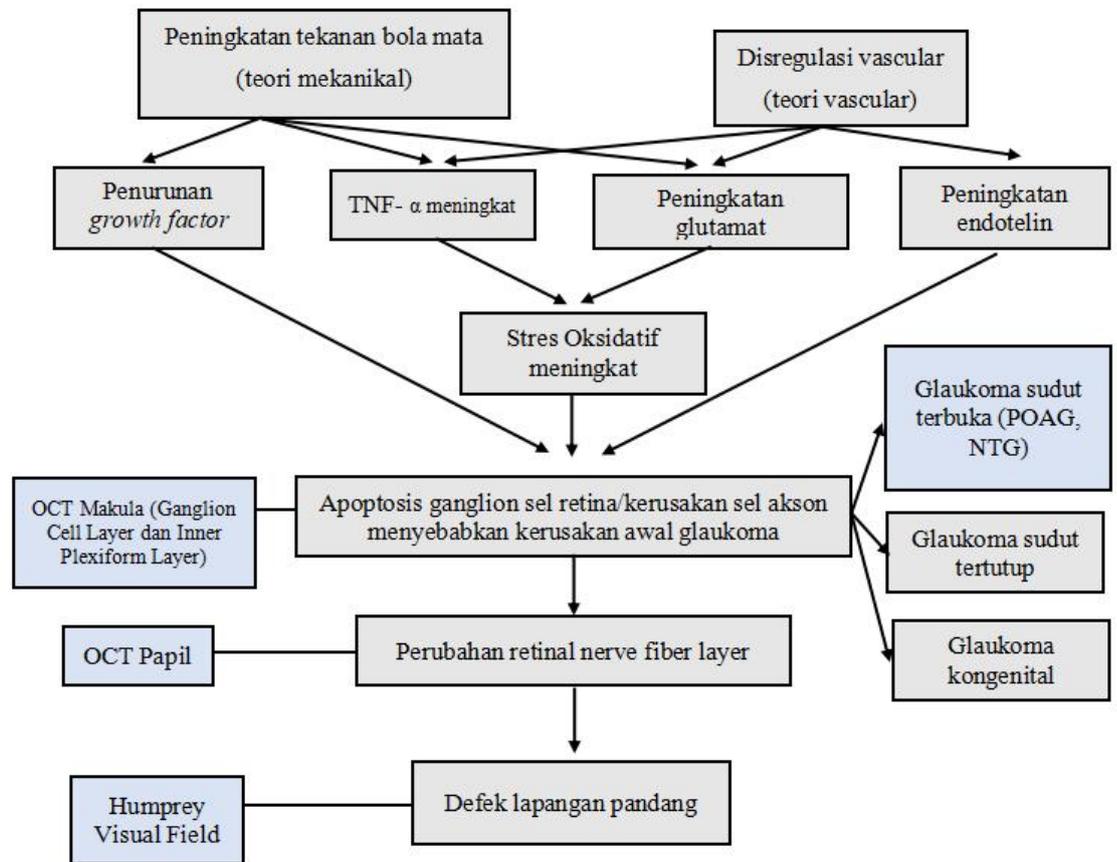
Moghimi et al yang meneliti tentang faktor yang mempengaruhi lapisan inner plexiform layer (IPL) pada subjek penelitian yang sehat dan menguji hipotesis bahwa lapisan IPL lebih tipis dibandingkan lapisan GCL pada pasien glaukoma. Hasil dari penelitian ini mengemukakan bahwa diagnosis glaukoma tidak berhubungan dengan lapisan IPL yang lebih tipis kecuali memperhitungkan usia dan etnis. Hasil serupa ditemukan ketika hanya mata dengan rata-rata penyimpangan lebih besar dari -6 dB dianalisis. Etnis dan perhitungan jarak dari fovea merupakan faktor yang menentukan ketebalan IPL pada sentral makula. Pada penelitian ini tidak terbukti bahwa penipisan prefensial IPL makula pada glaukoma dibandingkan dengan GCL (Moghimi et al., 2019)

Park et al dalam penelitiannya tentang perubahan sinapsis retina bagian dalam lapisan setelah peningkatan tekanan intraokular kronis dalam model hewan glaukoma menemukan bahwa meskipun jumlah total sinapsis menurun karena RGC hilang setelah peningkatan TIO, ada upaya untuk meningkatkan protein vesikel sinaptik dan pembentukan sinaps yang belum matang antara RGC dan sel bipolar di lapisan retina bagian dalam setelah induksi glaukoma (Park et al., 2014)

Tabel 4 Perbandingan deteksi kelainan anatomi pada berbagai stadium glaukoma (Wang et al., 2018)

		ONH	RNFL	Sel Ganglion
Glaukoma Preperimetrik		√	√	√
Glaukoma Mild ke Moderat	Diagnosis	√	√	√
	Korelasi dengan Humphrey Visual Field	√/-	√	√
Advanced Glaukoma		√/?	x	x

2.9. KERANGKA TEORI



3.0 KERANGKA KONSEP

