

**PERBANDINGAN ANTARA HUBUNGAN KETEBALAN LAPISAN
RETINAL NERVE FIBER LAYER (RNFL) PERIPAPIL DAN
KETEBALAN MAKULA TERHADAP DEFEK LAPANG PANDANGAN
PADA PASIEN GLAUKOMA**

*COMPARISON OF CORRELATION BETWEEN PERIPAPILLARY
RETINAL NERVE FIBER LAYER (RNFL) THICKNESS AND
MACULAR THICKNESS WITH VISUAL FIELD DEFECTS IN
GLAUCOMA PATIENTS*

HERIN ARINI NATALIA



**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
UNIVERSITAS HASANUDDIN
M A K A S S A R**

2023

**PERBANDINGAN ANTARA HUBUNGAN KETEBALAN LAPISAN
RETINAL NERVE FIBER LAYER (RNFL) PERIPAPIL DAN
KETEBALAN MAKULA TERHADAP DEFEK LAPANG PANDANGAN
PADA PASIEN GLAUKOMA**

Tesis

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

HERIN ARINI NATALIA
C025 191 004

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PERBANDINGAN ANTARA HUBUNGAN KETEBALAN
LAPISAN RETINAL NERVE FIBER LAYER (RNFL) PERIPAPIL
DAN KETEBALAN MAKULA TERHADAP DEFEK LAPANG
PANDANGAN PADA PASIEN GLAUKOMA**

Disusun dan diajukan oleh

HERIN ARINI NATALIA

Nomor Pokok : C025 191 004

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

pada tanggal 4 Agustus 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Dr.dr. Noro Waspodo,Sp.M
NIP. 19610327 198803 2 001

dr. Andi Tenrisanna Devi,Sp.M(K),M.Si.M.Kes
NIP. 19740721 200212 2 007

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran,



Dr.dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K)
NIP. 19611215 198803 2 001



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 Hubungan Ketebalan Lapisan Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Peripapil dan Ketebalan Makula terhadap Defek Lapang Pandangan pada Pasien Glaukoma" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Noro Waspodo, Sp.M sebagai Pembimbing Utama dan dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M (K), M.Si, M.Kes 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, Agustus 2023



HERIN ARINI NATALIA
C025 191 004

PRAKATA

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 HUBUNGAN KETEBALAN LAPISAN RETINAL NERVE FIBER LAYER (RNFL) PERIPAPIL DAN KETEBALAN MAKULA TERHADAP DEFEK LAPANG PANDANGAN PADA PASIEN 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 kedua orang tua atas segala doa, nasehat, kasih sayang, dan dukungan yang telah diberikan hingga saat ini.

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. dr. Noro Waspodo, Sp.M selaku pembimbing utama yang senantiasa memberikan arahan serta meluangkan waktu untuk membimbing penyelesaian karya ini. Ucapan terima kasih kepada dr. Andi Tenrisanna Devi, Sp.M (K), M.Si, M.Kes dan dr. Ahmad Ashraf Amalius, MPH, Sp.M(K), M.Kes selaku pembimbing 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. Muhammad Abrar Ismail, Sp.M(K), M.Kes, selaku Ketua Departemen Program Studi Ilmu Kesehatan Mata dan dosen Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan dan dukungan yang besar kepada penulis dalam menjalani masa pendidikan spesialis.
3. Dr. dr. Habibah S. Muhiddin, Sp.M(K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Mata 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. Andi Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), selaku penguji 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. Dr. dr. Batari Todja Umar, Sp.M(K) selaku penguji 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.
6. 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 Tennisanna 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. 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.

7. Teman seangkatan : dr. Nabita Aulia, dr. Liem Meysie Kristi Harlimton, dr. Desti Priani, dr. Rahmat Priyangga Rakatama, dan dr. Nurul Rezqi Amaliah yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.
8. dr. La Ode Hamzah, Sp.M, dr. Ika Puspita dan semua teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang selalu memberikan dukungan selama ini.
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.
10. Staf perawat di Klinik Mata JEC Orbita Makassar yang telah membantu dalam proses penelitian.

11. Suami tercinta dr. Arandz Ruttu, Sp.M dan anak tersayang Gwena Paradisa atas kesabaran, dukungan, dan pengertian selama proses pendidikan.

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. Semoga Tuhan selalu memberkati kita semua.

Makassar, Agustus 2023

Herin Arini Natalia

ABSTRAK

HERIN ARINI NATALIA, Perbandingan antara Hubungan Ketebalan Lapisan Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Peripapil dan Ketebalan Makula Terhadap defek Lapang Pandangan pada Pasien Glaukoma (dibimbing oleh Noro Waspodo, Andi Tenrisanna Devi, dan Ahmad Ashraf Amalius)

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kemampuan diagnostik antara OCT RNFL peripapil dan OCT makula dalam mendeteksi glaukoma.

Penelitian ini merupakan observational case control study dengan analisis pemeriksaan OCT RNFL peripapil, OCT makula dan *humphrey visual field*. Subjek penelitian ialah pasien yang didiagnosis POAG (Primary Open Angle Glaucoma), suspek glaukoma, hipertensi okular, dan pasien normal dengan umur > 18 tahun. Ketebalan RNFL, GCIPL dan TMT dibandingkan antara semua grup dengan menggunakan *Analysis of Variance* (ANOVA) dan *Post Hoc Bonferroni*. Hubungan antara ketebalan RNFL, GCIPL, TMT terhadap Mean Deviation (MD) dan Pattern Standard Deviation (PSD) dari tes Humphrey dianalisis dengan menggunakan koefisien korelasi *Pearson*. P-Value < 0.05 mengindikasikan signifikan secara statistik. Kemampuan diagnostik glaukoma pada setiap parameter OCT ditentukan dengan menggunakan *Area Under The Receiver Operating Characteristic Curve* (AUROC).

Hasil penelitian ini menunjukkan Terdapat perbedaan signifikan ketebalan RNFL peripapil dan GCIPL pada pasien glaukoma, suspek glaukoma, hipertensi okular dan subjek normal. Pada lapisan RNFL peripapil terdapat hubungan korelasi positif yang kuat pada parameter *Mean Deviation* (MD) dan korelasi negatif moderat pada parameter *Pattern Standard Deviation* (PSD) pada pemeriksaan *Humphrey Visual Field* pasien glaukoma. Sedangkan pada GCIPL terdapat hubungan korelasi positif yang kuat pada parameter *Mean Deviation* (MD) dan korelasi negatif lemah pada parameter *Pattern Standard Deviation* (PSD) pada pemeriksaan *Humphrey Visual Field* pasien glaukoma. Parameter GCIPL dapat membedakan glaukoma awal dari subjek normal dengan baik dan kemampuan diagnostiknya dapat disandingkan dengan RNFL. Parameter RNFL memiliki kemampuan membedakan yang lebih baik dibandingkan GCIPL dan TMT dalam membedakan pasien suspek glaukoma dari subjek normal.

Kata kunci : *primary open angle glaucoma*, hipertensi okular, suspek glaukoma, *optical coherence tomography*, ketebalan makula, lapang pandangan

ABSTRACT

HERIN ARINI NATALIA, Comparison of Correlation Between Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Thickness and Macular Thickness with Visual Field Defects in Glaucoma Patients (supervised by Noro Waspodo, Andi Tenrisanna Devi, and Ahmad Ashraf Amalius)

This study was aimed to compare the diagnostic ability of peripapillary RNFL OCT and macular OCT in detecting glaucoma.

This study was an observational case control study with analysis of peripapillary RNFL OCT, macular OCT and Humphrey visual field examinations. The research subjects were patients diagnosed with POAG (Primary Open Angle Glaucoma), suspected glaucoma, ocular hypertension, and normal patients aged > 18 years. The thickness of RNFL, GCIPL and TMT was compared between all groups using Analysis of Variance (ANOVA) and Post Hoc Bonferroni. The relationship between the thickness of RNFL, GCIPL, TMT to Mean Deviation (MD) and Pattern Standard Deviation (PSD) from the Humphrey test was analyzed using the Pearson correlation coefficient. P-Value < 0.05 indicates statistical significance. The glaucoma diagnostic ability for each OCT parameter was determined using the Area Under The Receiver Operating Characteristic Curve (AUROC).

The result showed significant differences in the thickness of peripapillary RNFL and GCIPL in glaucoma patients, glaucoma suspects, ocular hypertension and normal subjects. In the peripapillary RNFL layer there is a strong positive correlation on the Mean Deviation (MD) parameter and a moderate negative correlation on the Pattern Standard Deviation (PSD) parameter on the Humphrey Visual Field examination of glaucoma patients. Whereas in GCIPL there is a strong positive correlation on the Mean Deviation (MD) parameter and a weak negative correlation on the Pattern Standard Deviation (PSD) parameter on the Humphrey Visual Field examination of glaucoma patients. GCIPL parameters can differentiate early glaucoma from normal subjects well and its diagnostic ability is comparable to that of RNFL. The RNFL parameter has better discriminating ability than GCIPL and TMT in differentiating suspected glaucoma patients from normal subjects.

Keywords : primary open angle glaucoma, ocular hypertension, glaucoma suspect, optical coherence tomography, macular thickness, visual field.

DAFTAR ISI

| | |
|---|-------|
| HALAMAN JUDUL | i |
| PERNYATAAN PENGAJUAN..... | ii |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | iii |
| PERNYATAAN KEASLIAN TESIS..... | iv |
| PRAKATA | v |
| ABSTRAK | ix |
| ABSTRACK..... | x |
| DAFTAR ISI | xi |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| DAFTAR GAMBAR | xv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvii |
| DAFTAR SINGKATAN..... | xviii |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| 1.1. Latar Belakang | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3. Tujuan Penelitian..... | 4 |
| 1.4. Hipotesis Penelitian..... | 4 |
| 1.5. Manfaat Penelitian..... | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 7 |
| 2.1. Anatomi dan Patomekanisme Neuropati Optik Glaukomatous | 7 |
| 2.2. Morfologi Abnormal Makulopati Glaukomatous..... | 15 |
| 2.3. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Ketebalan Makula | 21 |
| 2.4. Jenis OCT Makula dan Segmentasi..... | 25 |
| 2.5. OCT Makula dalam Deteksi Glaukoma | 31 |
| 2.6. Perbandingan Akurasi OCT Makula dan OCT RNFL Peripapil..... | 41 |

| | |
|---|-----------|
| 2.7. Kesesuaian OCT Makula dan Lapang Pandang | 47 |
| 2.8. Keterbatasan Pengukuran Ketebalan Makula dengan OCT | 50 |
| 2.9. Kerangka Teori..... | 52 |
| 2.10. Kerangka Konsep..... | 53 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 54 |
| 3.1. Desain Penelitian | 54 |
| 3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian | 54 |
| 3.3. Populasi dan Sampel Penelitian..... | 54 |
| 3.5. Perkiraan Besar Sampel | 55 |
| 3.6. Metode Pengumpulan Sampel | 56 |
| 3.7. Sarana Penelitian | 57 |
| 3.8. Definisi Operasional | 57 |
| 3.9. Kriteria Objektif..... | 62 |
| 3.10. Prosedur Penelitian..... | 65 |
| 3.11. Analisis Data | 66 |
| 3.12. Penyajian Data..... | 68 |
| 3.13. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik..... | 68 |
| 3.14. Alur Penelitian | 69 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN | 70 |
| BAB V PEMBAHASAN | 82 |
| 5.1. Karakteristik Subjek Penelitian..... | 82 |
| 5.2. Perbandingan Ketebalan Lapisan RNFL Peripapil, GCIPL, dan TMT pada Kelompok Glaukoma, Suspek Glaukoma, Hipertensi Okular dan Subjek Normal..... | 84 |
| 5.3. Korelasi antara parameter OCT RNFL, GCIPL dan TMT dengan lapang pandangan (MD dan PSD) pada Glaukoma, Suspek Glaukoma, Hipertensi Okular dan Subjek Normal | 88 |

| | |
|---|-----|
| 5.4. Kemampuan Diagnostik RNFL, GCIPL, dan TMT..... | 90 |
| 5.5. Keterbatasan Penelitian | 95 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN | 96 |
| 6.1. Kesimpulan..... | 96 |
| 6.2. Saran..... | 97 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 98 |
| LAMPIRAN..... | 108 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 1. Rangkuman SD-OCT lapisan sel ganglion | 28 |
| Tabel 2. Studi OCT dengan parameter makula untuk diagnosis glaukoma | 40 |
| Tabel 3. Perbandingan OCT makula dan RNFL untuk deteksi glaukoma | 45 |
| Tabel 4. Klasifikasi tingkat keparahan Glaukoma | 64 |
| Tabel 5. Karakteristik umum subjek penelitian..... | 71 |
| Tabel 6. Perbandingan parameter penilaian antar goup (Anova) | 74 |
| Tabel 7. Perbandingan parameter ketebalan RNFL, GCIPL, dan TMT antar grup (Post Hoc Bonferroni) | 75 |
| Tabel 8. Korelasi parameter ketebalan RNFL, GCIPL, dan TMT terhadap lapang pandangan (MD dan PSD) | 76 |
| Tabel 9. AUROC parameter RNFL, GCIPL dan TMT | 78 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 1. Jalur drainase humor aquos pada mata sehat dan glaukoma | 8 |
| Gambar 2. Ilustrasi skematik anatomi normal dan glaukoma | 9 |
| Gambar 3. Interaksi kompleks faktor primer dan sekunder pada glaukoma | 14 |
| Gambar 4. Diagram "Glaucoma Continuum" | 14 |
| Gambar 5. Daerah anatomi makula | 16 |
| Gambar 6. Fotomikrografi lapisan retina makula | 17 |
| Gambar 7. Gambaran fundus dari RNFL bundle | 19 |
| Gambar 8. Model skema makula lokasi RGC dan RNFL..... | 20 |
| Gambar 9. Segmentasi multi-layer dari Spectralis OCT | 26 |
| Gambar 10. Fitur teknis pada masing-masing alat OCT | 28 |
| Gambar 11. Demonstrasi algoritma segmentasi makula dengan instrumen berbeda | 30 |
| Gambar 12. Analisis dan segmentasi GCC | 31 |
| Gambar 13. Ganglion Cell Analysis | 36 |
| Gambar 14. Peta ketebalan GCIPL | 36 |
| Gambar 15. Perhitungan superpiksel peta deviasi GCIPL..... | 37 |
| Gambar 16. Contoh peta RNFL peripapil dan GCA..... | 38 |
| Gambar 17. Contoh Guided Progression Analysis pada kasus POAG berat | 44 |
| Gambar 18. Ilustrasi hubungan defek lapang pandang, RNFL dan makula | 48 |
| Gambar 19. Ketebalan lapisan RGC+ dengan defek lapang pandangan | 49 |
| Gambar 20. Kerangka teori..... | 52 |
| Gambar 21. Kerangka konsep | 53 |
| Gambar 22. Penghitungan sampel penelitian dengan AUROC | 56 |

| | |
|--|----|
| Gambar 23. Contoh hasil cetak OCT | 60 |
| Gambar 24. Contoh hasil cetak Humphrey Visual Field | 62 |
| Gambar 25. Alur Penelitian | 69 |
| Gambar 24. Kurva ROC normal dan glaukoma awal | 79 |
| Gambar 25. Kurva ROC normal dan hipertensi okular | 79 |
| Gambar 26. Kurva ROC normal dan suspek glaukoma | 79 |
| Gambar 27. Korespondensi peta OCT RNFL, GCIPL, TMT dan lapang pandangan | 81 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|-----|
| Lampiran 1. Rekomendasi Persetujuan Etik | 108 |
| Lampiran 2. Formulir Persetujuan | 109 |
| Lampiran 3. Master data penelitian | 111 |

DAFTAR SINGKATAN

| Istilah/ Singkatan | Kepanjangan/Pengertian |
|--------------------|---|
| AL | <i>Axial Length</i> |
| AUC | <i>Area Under Receiver</i> |
| AUROC | <i>Area Under Receiver Operating Curve</i> |
| CDR | <i>Cup Disc Ratio</i> |
| BDNF | <i>Brain-Derived Neurotrophin Factor</i> |
| dB | <i>desibel</i> |
| ECM | <i>Extracellular Matrix</i> |
| ETDRS | <i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i> |
| FAZ | <i>Fovea Avascular Zone</i> |
| GCA | <i>Ganglion Cell Analysis</i> |
| GCIPL | <i>Ganglion Cell Inner Plexiform Layer</i> |
| GCL | <i>Ganglion Cell Layer</i> |
| GCC | <i>Ganglion Cell Complex</i> |
| HD-OCT | <i>High Definition-Optical Coherence Tomography</i> |
| HVF | <i>Humphrey Visual Field</i> |
| INL | <i>Inner Nuclear Layer</i> |
| IPL | <i>Inner Plexiform Layer</i> |
| LC | <i>Lamina Cribrosa</i> |
| MD | <i>Mean Deviation</i> |
| MMP | <i>Matrix Metalloproteinase</i> |
| NTG | <i>Normo Tension Glaukoma</i> |
| NO | <i>Nitrit Oxide</i> |
| OCT | <i>Optical Coherence Tomography</i> |
| OHT | <i>Ocular Hypertension</i> |
| ONH | <i>Optic Nerve Head</i> |
| ONL | <i>Outer Nuclear Layer</i> |
| PACG | <i>Primary Angle Closure Glaucoma</i> |
| PSD | <i>Pattern Standard Deviation</i> |
| POAG | <i>Primary Open Angle Glaucoma</i> |
| RGC | <i>Retinal Ganglion Cell</i> |
| RNFL | <i>Retinal Nerve Fiber Layer</i> |
| ROC | <i>Receiver Operating Characteristic</i> |
| SAP | <i>Standard Automatic Perimetry</i> |
| SD-OCT | <i>Spectral Domain-Optical Coherence Tomography</i> |

| | |
|--------|---|
| SD-OCT | <i>Spectral Domain-Optical Coherence Tomography</i> |
| TD-OCT | <i>Time Domain-Optical Coherence Tomography</i> |
| TIO | Tekanan Intra Okular |
| TMT | <i>Total Macular Thickness</i> |
| TNF | <i>Tumor Necrosis Factor</i> |
| TGF | <i>Transformation Growth Factor</i> |
| VF | <i>Visual Field</i> |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Glaukoma adalah kelompok neuropati optik progresif yang ditandai dengan degenerasi Retinal Ganglion Cell (RGC) dan Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) yang mengakibatkan perubahan pada papil saraf optik. Glaukoma dikaitkan dengan kerusakan terkait tekanan intraokular (TIO) pada saraf optik, yang mengakibatkan hilangnya sel ganglion retina. (Naghizadeh *et al.*, 2014)(Allison, Patel dan Alabi, 2020)

Diperkirakan 57,5 juta orang di seluruh dunia menderita POAG dengan prevalensi global 2,2%. Di Eropa, 7,8 juta orang terkena POAG dan prevalensi totalnya adalah 2,51%. Jenis glaukoma yang paling umum di Inggris adalah POAG, mempengaruhi 2% dari individu yang lebih tua dari 40 tahun dan 10% dari individu yang lebih tua dari 75 tahun, terutama orang Afrika-Karibia; PACG tidak lazim dan hanya mempengaruhi 0,17% dari individu yang lebih muda dari 40 tahun, khususnya Asia Timur (Allison, Patel and Alabi, 2020). Data WHO menunjukkan glaukoma merupakan salah satu penyebab kebutaan nomor 2 di dunia, demikian juga di Indonesia. Pada tahun 2040, jumlah penderita glaukoma diperkirakan mencapai 80 juta yang akan mengalami kebutaan. (Tham *et al.*, 2014)

Evaluasi struktural diskus optikus dan RNFL peripapil telah digunakan untuk mendeteksi perubahan glaukoma awal. Perkembangan terbaru dari teknologi pencitraan yang memungkinkan kuantifikasi perubahan struktural tersebut dapat berkontribusi untuk deteksi awal kerusakan glaukoma. Karena peningkatan teknologi secara bertahap memungkinkan untuk memperoleh data volumetrik dan

mengukur ketebalan retina di area makula, banyak penelitian telah berusaha untuk menentukan apakah perubahan di wilayah ini dapat memberikan cara alternatif untuk mendeteksi perkembangan glaukoma. Keterlibatan makula pada awal glaukoma telah lama dilaporkan dalam studi histologis, setelah pengenalan OCT kini makula menjadi fokus perhatian. (Um *et al.*, 2012) (Anctil and Anderson, 1984)

Optical Coherence Tomography (OCT) saat ini diakui sebagai alat diagnostik penting dalam diagnosis struktural glaukoma. Ketebalan lapisan serat saraf retina peripapil (RNFL), diukur menggunakan OCT, adalah strategi penilaian struktural utama yang digunakan dalam diagnosis glaukoma. Namun, karena kerusakan glaukoma melibatkan hilangnya sel ganglion retina (RGC) secara progresif, pengamatan perubahan makula juga dipertimbangkan untuk penilaian struktural glaukoma. Makula adalah area retina yang berhubungan dengan penglihatan sentral dan mengandung sekitar 50% dari semua RGC. Oleh karena itu, pengukuran ketebalan makula dapat menjadi target yang baik untuk penilaian kerusakan struktural glaukoma. (Um dkk., 2012)

Hubungan antara ketebalan makula dan bidang visual juga dilaporkan oleh peneliti lain; Greenfield *et al* melaporkan bahwa rata-rata ketebalan makula yang diukur dengan Optical Coherence Tomography (OCT; Zeiss-Humphrey, Dublin, CA) pada 59 mata (29 mata subjek normal dan 30 mata glaukoma) secara signifikan berkorelasi dengan Mean Deviation (MD) lapang pandangan. (Greenfield *et al*, 2003). Sebuah studi oleh Traynis dkk. menyimpulkan kerusakan makula muncul bersama dengan defek perifer pada pasien suspek glaukoma dan pasien dengan glaukoma derajat awal (Traynis *et al.*, 2014)

Deteksi glaukoma pada tahap awal penyakit penting untuk menyusun strategi efektif dalam penatalaksanaan dan pencegahan progresifitas yang dapat

menyebabkan kebutaan. Kemampuan diagnosis yang tepat untuk menghentikan progresifitas pada tahap awal penyakit dapat meningkatkan kualitas hidup pasien glaukoma. Oleh karena itu, melalui penelitian ini peneliti akan membandingkan hubungan antara ketebalan lapisan RNFL peripapil dan ketebalan makula yang diukur dengan OCT terhadap lapang pandangan pada pasien glaukoma.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terdapat perbedaan ketebalan RNFL peripapil dan ketebalan makula pada pasien glaukoma, suspek glaukoma, hipertensi okular dan subjek normal ?
2. Bagaimana hubungan ketebalan RNFL peripapil dan ketebalan makula terhadap lapang pandangan pada pasien glaukoma, suspek glaukoma, hipertensi okular dan subjek normal ?
3. Bagaimana kemampuan diagnostik parameter RNFL peripapil dan makula dalam membedakan pasien glaukoma derajat awal, suspek glaukoma, hipertensi okular dari subjek normal ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk membandingkan kemampuan diagnostik antara OCT RNFL peripapil dan OCT makula dalam mendeteksi glaukoma di Klinik Mata JEC-Orbita.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan ketebalan RNFL peripapil pada pasien glaukoma, suspek glaukoma, hipertensi okular dan subjek normal.
2. Menganalisis perbedaan ketebalan makula pada pasien glaukoma, suspek glaukoma, hipertensi okular dan subjek normal.
3. Menganalisis hubungan antara ketebalan RNFL peripapil terhadap lapang pandangan pada pasien glaukoma, suspek glaukoma, hipertensi okular dan subjek normal.
4. Menganalisis hubungan antara ketebalan makula terhadap lapang pandangan pada pasien glaukoma, suspek glaukoma, hipertensi okular dan subjek normal.
5. Menganalisis kemampuan diagnostik parameter RNFL peripapil dan makula dalam membedakan pasien glaukoma derajat awal, suspek glaukoma, hipertensi okular dari subjek normal.

1.4. Hipotesis Penelitian

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

1. Terdapat perbedaan ketebalan RNFL peripapil pada pasien glaukoma, suspek glaukoma, hipertensi okular dan subjek normal.
2. Terdapat perbedaan ketebalan makula pada pasien glaukoma, suspek glaukoma, hipertensi okular dan subjek normal.
3. Terdapat hubungan antara ketebalan RNFL peripapil terhadap lapang pandangan pada pasien glaukoma, suspek glaukoma, hipertensi okular dan subjek normal.

4. Terdapat hubungan antara ketebalan makula terhadap lapang pandangan pada pasien glaukoma, suspek glaukoma, hipertensi okular dan subjek normal.
5. Terdapat perbedaan kemampuan diagnostik parameter RNFL peripapil dan makula dalam membedakan pasien glaukoma derajat awal, suspek glaukoma, hipertensi okular dari subjek normal.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Keilmuan

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memperluas cakrawala pengetahuan dan menjadi informasi tambahan bagi peneliti lain dan merupakan pengalaman berharga dalam memperluas wawasan dan pengetahuan peneliti tentang lapisan RNFL peripapil, lapisan makula, teknik OCT, parameter Humphrey maupun penyakit glaukoma.

1.5.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dan masukan bagi Klinik Mata JEC Orbita dalam melakukan diagnosis dan prognosis pada pasien glaukoma. Sehingga diharapkan digunakan sebagai bahan acuan dalam melakukan deteksi awal pasien glaukoma dan melakukan intervensi yang tepat untuk meningkatkan kepuasan pelayanan rumah sakit.

1.5.3. Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini bermanfaat untuk memperluas wawasan keilmuan dan pengetahuan mengenai pemeriksaan ketebalan lapisan RNFL peripapil dan lapisan makula dengan menggunakan OCT pada pasien

glaukoma serta melihat hubungannya dengan defek lapang pandangan yang dinilai dengan humphrey visual field.

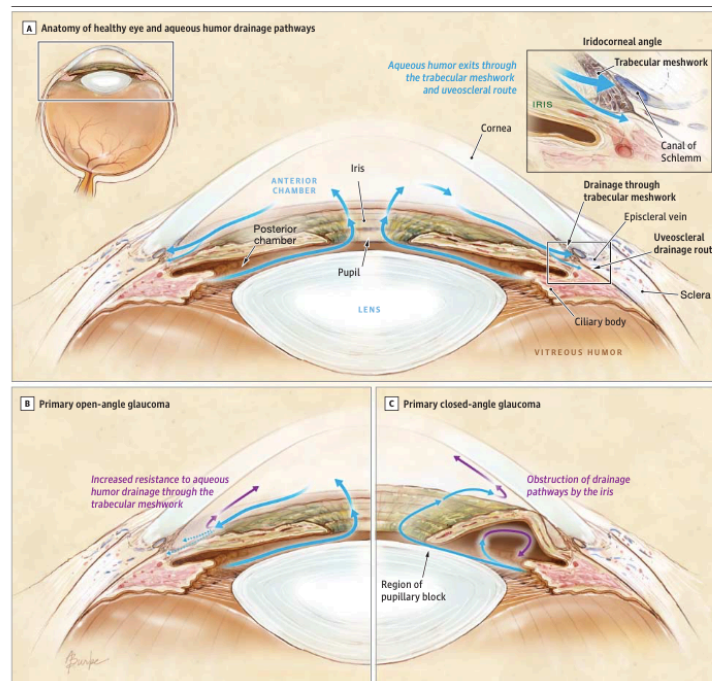
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Patomekanisme Neuropati Optik Glaukoma

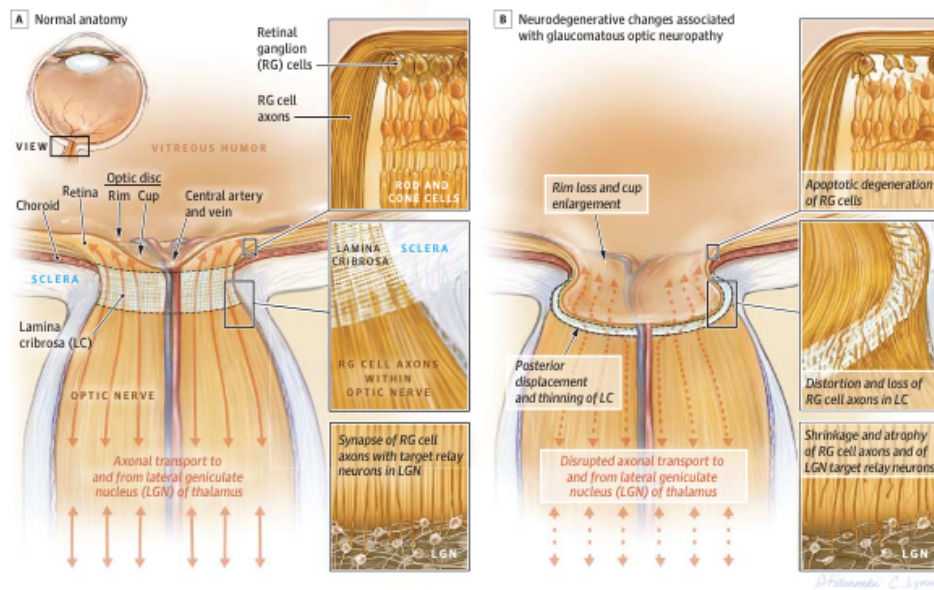
Glaukoma adalah kelompok penyakit yang heterogen dan patofisiologi glaukoma diyakini multifaktorial. Banyak faktor yang bekerja pada badan sel atau aksonnya yang diyakini menyebabkan kematian RGC. Menurut berbagai teori, faktor-faktor seperti peningkatan tekanan intraokular (IOP) dan disregulasi vaskular terutama berkontribusi pada kerusakan awal atrofi glaukoma dalam bentuk obstruksi aliran aksoplasmik dalam akson RGC di lamina kribrosa, perubahan mikrosirkulasi saraf optik di tingkat lamina dan perubahan glial laminar dan jaringan ikat. Faktor-faktor yang menyebabkan gangguan sekunder termasuk kerusakan eksitotoksik yang disebabkan oleh glutamat atau glisin yang dilepaskan dari neuron yang rusak dan kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh produksi Nitrit Oxide (NO) yang berlebihan dan spesies oksigen reaktif lainnya. (Kaushik, S and Ram J, 2003)

Level tekanan intraokular berhubungan terhadap kerusakan sel ganglion retina dan serabut saraf. Keseimbangan antara sekresi aqueous humor oleh badan siliaris dan drainasenya melalui 2 jalur independen trabekular meshwork dan jalur uveosklera menentukan tekanan intraokular. Pada pasien dengan glaukoma sudut terbuka, terjadi peningkatan resistensi terhadap aliran aqueous melalui trabecular meshwork. Sebaliknya, akses ke jalur drainase biasanya terhalang oleh iris pada pasien dengan glaukoma sudut tertutup (**Gambar 1**). (Weinreb, Aung and Medeiros, 2014)



Gambar 1. Jalur drainase humor aquos pada mata sehat dan mata glaukoma.(Weinreb, Aung and Medeiros, 2014)

Meskipun tidak ada obstruksi dapat dilihat dengan pemeriksaan klinis, resistensi terhadap aliran keluar aqueous melalui trabekula meshwork meningkat pada pasien dengan glaukoma sudut terbuka, sering dikaitkan dengan tekanan intraokular tinggi. Ketika tekanan meningkat di atas tingkat fisiologis, gradien tekanan melintasi lamina cribrosa juga meningkat. Akibatnya, lamina cribrosa dan akson sel ganglion retina mengalami deformasi dan stress mekanis.(Bellezza *et al.*, 2003)



Gambar 2. Ilustrasi skematik anatomi normal dan perubahan neurodegeneratif berhubungan dengan Neuropati Optik Glaukoma (Weinreb, Aung and Medeiros, 2014)

Diskus optik terdiri dari jaringan saraf, pembuluh darah, dan jaringan ikat. Kumpulan akson sel ganglion retina pada diskus optik menciptakan *neuroretinal rim*; pinggirannya mengelilingi *cup*, depresi dangkal pada sentral diskus optik. Akson sel ganglion retina keluar dari mata melalui lamina cribrosa (LC), membentuk saraf optik, dan berjalan ke nukleus genikulatum lateral kiri dan kanan. (Weinreb, Aung and Medeiros, 2014)

Neuropati optik glaukoma melibatkan kerusakan dan remodeling jaringan diskus optik dan LC yang menyebabkan hilangnya penglihatan. Dengan tekanan intraokular yang tinggi, LC berpindah ke posterior dan menipis, menyebabkan pendalaman *cup* dan penyempitan *rim*. Distorsi dalam LC menginisiasi dan berkontribusi pada blokade transpor aksonal faktor-faktor neurotropik dalam akson

sel ganglion retina diikuti oleh degenerasi apoptosis sel ganglion retina. Tekanan pada daerah ini juga menyebabkan perubahan molekuler dan fungsional pada populasi sel di nervus optik (misalnya, astrosit, mikroglia), remodeling matriks ekstraseluler, perubahan mikrosirkulasi dan penyusutan dan atrofi neuron di nukleus genikulatum lateral. (Weinreb, Aung and Medeiros, 2014), (Fechtner and Weinreb, 1994; Quigley *et al.*, 2000; Weinreb and Tee Khaw, 2004)

Studi yang melibatkan kucing dan monyet dengan hipertensi okular yang diinduksi secara eksperimental telah menunjukkan blokade transportasi aksonal ortograde dan retrograde pada level lamina cribosa. (Quigley *et al.*, 2000) Hasil dari beberapa studi menunjukkan bahwa kematian RGC setelah paparan TIO yang tinggi terjadi dalam dua fase. Fase pertama berlangsung selama sekitar tiga minggu, dengan hilangnya sekitar 12% RGC per minggu. Ini diyakini diikuti oleh fase kedua yang lebih lambat dari kematian neuron. Mekanisme utama kematian neuron pada fase awal adalah apoptosis sedangkan pada fase kedua kematian neuron disebabkan oleh efek toksik dari neuron degenerasi primer selain paparan terus menerus terhadap TIO yang meningkat. (WoldeMussie *et al.*, 2001)

Kemungkinan mekanisme apoptosis RGC tampaknya terkait dengan perubahan komponen extracellular matrix (ECM) di retina mata glaukoma sebagai respon terhadap peningkatan TIO. Remodelling ekstensif ECM, termasuk kolagen I dan IV, transformation growth factor- β 2 (TGF- β 2), dan matriks metalloproteinase (MMP)-1 telah terdeteksi pada mata glaukoma. ECM bertanggung jawab mengontrol fungsi sel dan kelangsungan hidup sel. Oleh karena itu, perubahan

spesifik pada komponen ECM dapat menginterupsi interaksi sel-sel dan sel-ECM, menyebabkan kematian sel melalui apoptosis.(Agarwal *et al.*, 2009)

Dalam suatu penelitian, peningkatan aktivitas MMP-9 terdeteksi pada apoptosis RGC bersama dengan penurunan deposisi laminin pada lapisan RGC yang menunjukkan peningkatan degradasi ECM di lokasi retina sebagai respon terhadap paparan TIO yang meningkat. Laminin adalah komponen ECM yang penting, yang memfasilitasi kelangsungan hidup sel dengan berinteraksi dengan integrin seluler. Disintegrasi dan hilangnya laminin sebagai akibat dari peningkatan jumlah protease seperti MMP-9 menyebabkan komunikasi sel-ECM yang kurang sehingga menyebabkan hilangnya sel melalui apoptosis.(Grossmann, 2002)

Setelah terpapar TIO tinggi ada peningkatan sekresi MMP-9 dari RGC yang menyebabkan peningkatan degradasi laminin dan apoptosis. Menurut penjelasan lain peningkatan TIO menyebabkan kerusakan mekanis pada akson RGC di daerah kepala saraf optik yang berkembang menjadi kerusakan retrograde pada badan RGC. Kerusakan badan RGC mengarah pada peningkatan sekresi MMP, yang menyebabkan perubahan ECM dan apoptosis. Teori alternatif lain menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi MMP sebagai akibat dari paparan TIO yang meningkat dapat dimediasi secara tidak langsung oleh neurotransmitter glutamat . Upregulasi reseptor glutamat dalam sel retina ditemukan terkait dengan peningkatan ekspresi MMP-9. Hal ini juga telah menunjukkan bahwa paparan TIO yang tinggi menyebabkan aktivasi astrosit retina. Astrosit yang diaktifkan ini melepaskan MMP untuk membawa perubahan dalam pola remodeling matriks.(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 neotropin dan TGF- β 2. *Growth factor* ini memegang peranan penting pada pertumbuhan normal dan fungsi selular pada trabecular 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)

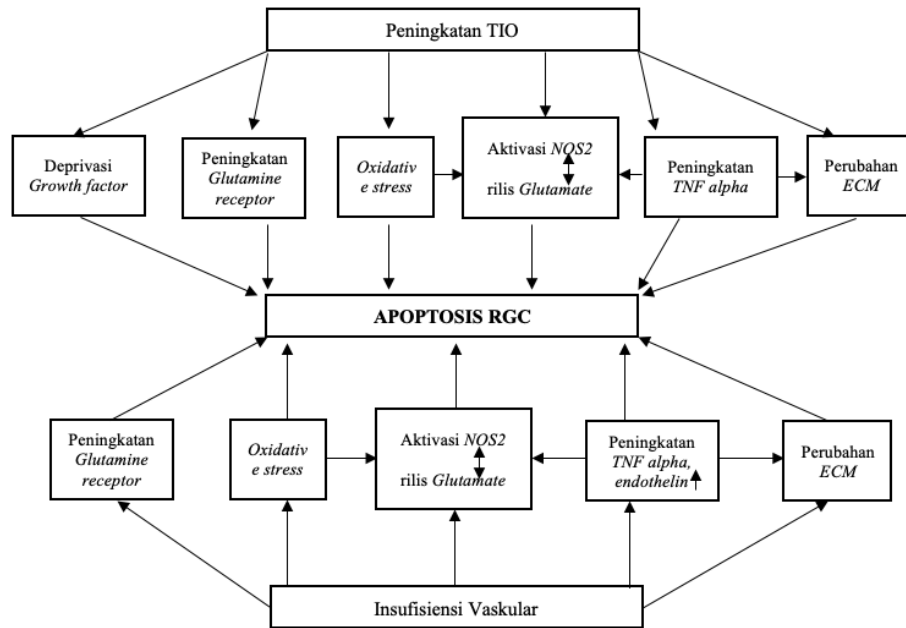
Peningkatan regulasi TNF-A dalam astrosit juga terdeteksi di papil nervus optik mata dengan glaukoma dan ekspresi ini ditemukan sejajar dengan perkembangan neurodegenerasi. Stimulasi TNF-A tampaknya berkontribusi terhadap kerusakan saraf baik efek langsung pada akson RGC dan dengan menginduksi nitric oxide synthase (NOS)-2 dalam astrosit. (Yuan and Neufeld, 2000)

Mekanisme molekuler yang menyebabkan kematian RGC karena disregulasi vaskular tidak dipahami dengan jelas. Insufisiensi vaskular dapat langsung merusak dan menyebabkan apoptosis RGC. (Farkas and Grosskreutz, 2001) Kematian sel apoptosis RGC juga dikaitkan dengan toksisitas yang dimediasi glutamat dan setelah terpapar kondisi hipoksia sel retina diketahui melepaskan glutamat. (Neal *et al.*, 1994)

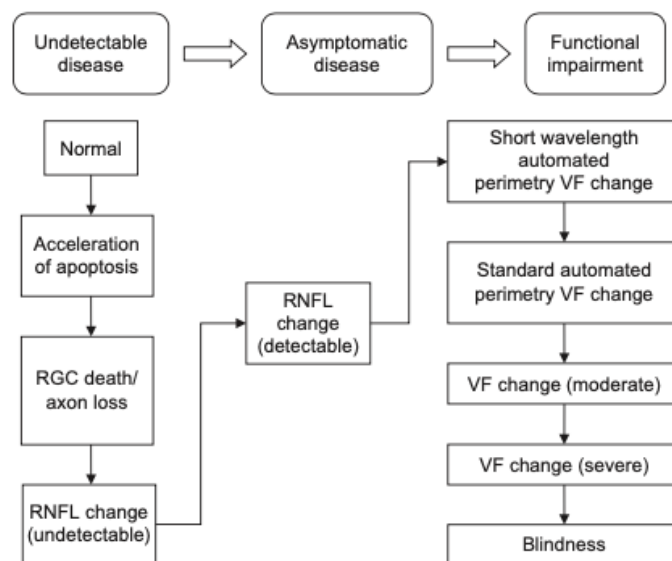
Konsentrasi glutamat yang lebih tinggi dari konsentrasi fisiologis bersifat toksik bagi neuron tergantung pada durasi dan luasnya peningkatan konsentrasi. (Effect and L-glutamate, 1951) Nitric Oxide memainkan peran penting dan bermanfaat dalam fungsi tubuh ketika disekresikan dalam jumlah fisiologis. Namun, kelebihan produksi NO telah dikaitkan dengan berbagai kondisi non-neurologis dan neurologis termasuk glaukoma. (Moncada, S. & Higgs, 1993)

Disregulasi vaskular yang menyebabkan iskemia dan reperfusi mungkin merupakan langkah patogenik mendasar dalam menginduksi stres oksidatif. Stres oksidatif membuat fungsi endotel berubah, terutama produksi endothelin-1 dan NO. Endotelin-1 telah diidentifikasi sebagai efektor yang mungkin terjadi pada POAG karena membawa perubahan pada sel anyaman trabekular dengan menyebabkan vasokonstriksi dan dengan demikian mengubah TIO. (Agarwal *et al.*, 2009)

Mekanisme molekuler yang terlibat sebagian besar meliputi eksitotoksisitas glutamat, peningkatan ekspresi MMP, upregulasi TNF-alpha, peningkatan ekspresi NOS-2 dan stres oksidatif. Keterkaitan kompleks antara mekanisme primer dan sekunder yang terlibat dalam patofisiologi glaukoma ditunjukkan pada **Gambar 3.** (Agarwal *et al.*, 2009)



Gambar 3. Interaksi kompleks faktor primer dan sekunder yang menyebabkan apoptosis RGC pada glaukoma. TNF-A - Tumor necrosis factor-alpha, ECM - matriks ekstraseluler, NOS-2 - Nitric oxide synthase-2. (Agarwal *et al.*, 2009)



Gambar 4. Diagram “Glaucoma Continuum” (Weinreb *et al.*, 2004)

Pada **Gambar 4.** diagram ini menjelaskan tentang bagaimana perlangsungan glaukoma yang dibagi menjadi 3 tahap atau staging yaitu : (Weinreb *et al.*, 2004)

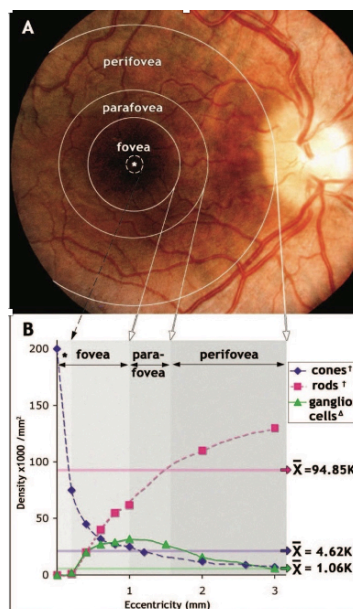
1. Tahap penyakit tidak terdeteksi : Perkembangan penyakit mulai dari kondisi normal kemudian terjadi percepatan apoptosis sel, sehingga banyak ganglion sel mati menyebabkan akson hilang, terjadi perubahan RNFL yang belum dapat terdeteksi dengan alat diagnostik.
2. Tahap asimtomatik : Pada fase ini perubahan RNFL biasanya sudah dapat terdeteksi, sehingga sudah mulai terjadi perubahan lapa.
3. Gangguan fungsional : Perubahan visual field yang di nilai lewat pemeriksaan perimetri akan masuk ke tahap gangguan moderate, severe hingga terjadi kebutaan.

2.2 Morfologi Abnormal Makulopati Glaukoma

Area pusat retina, atau makula, berukuran kira-kira 5,5 mm dan berpusat di antara kepala saraf optik dan arkade vaskular temporal. Pada pemeriksaan histologis, area ini memiliki 2 atau lebih lapisan sel ganglion, yang merupakan setengah dari semua sel ganglion di retina. Karotenoid teroksidasi, khususnya lutein dan zeaxanthin, menumpuk di dalam makula pusat dan berkontribusi pada warna kuningnya. (Cantor, 2021)

Bagian tengah makula 1,5 mm, yang disebut fovea (atau fovea centralis), dikhususkan untuk ketajaman spasial dan penglihatan warna yang tinggi. Fovea memiliki tepi, kemiringan ke bawah, dan dasar yang dikenal sebagai foveola, daerah berdiameter 0,35 mm di mana sel kerucut tipis, memanjang, dan padat. Di bagian paling tengah foveola terdapat lekukan kecil, berdiameter 150-200 m, yang

dikenal sebagai umbo. Di dalam fovea adalah wilayah tanpa pembuluh retina yang dikenal sebagai *fovea avascular zone* (FAZ). Pusat geometris FAZ sering dianggap sebagai pusat makula dan disebut sebagai titik fiksasi; area ini adalah *landmark* penting dalam angiografi fluorescein. Daerah yang mengelilingi fovea adalah parafovea, sebuah cincin dengan lebar 0,5 mm di mana lapisan sel ganglion, lapisan inti dalam, dan lapisan pleksiform luar (juga dikenal sebagai lapisan serat Henle) paling tebal. Di sekeliling zona ini terdapat perifovea, sebuah cincin dengan lebar kira-kira 1,5 mm. Dengan demikian, umbo membentuk pusat makula, dan pinggiran perifovea membentuk marginnya, yang kadang-kadang disebut sebagai area sentralis. (Cantor, 2021)

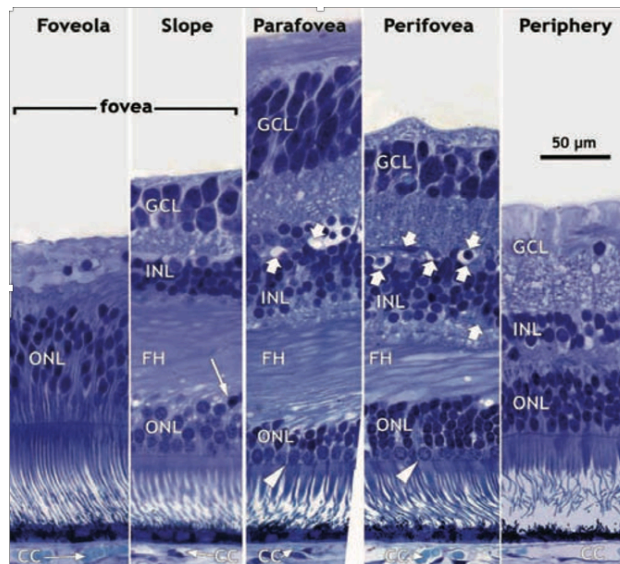


Gambar 5. (A) Daerah anatomi makula, (B) grafik yang menunjukkan kepadatan sel batang, sel kerucut dan sel ganglion di fovea, parafovea dan perifovea.

(Provis *et al.*, 2005)

Makula terdiri dari beberapa lapisan yang tersusun dari lapisan terdalam hingga terluar: inner limiting, nerve fiber, RGC, inner plexiform, inner nuclear, outer

plexiform, outer nuclear dan lapisan retinal pigment epithelial . Glaukoma terutama mempengaruhi akson dan badan RGC, yang merupakan retina bagian dalam (inner retinal layer).(Sung *et al.*, 2012)



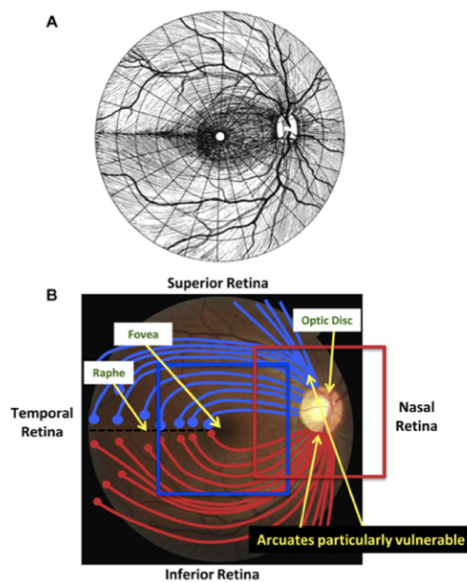
Gambar 6. Fotomikrografi menunjukkan ketebalan relatif retina manusia dewasa, dan lapisan penyusunnya, di lokasi yang berbeda. GCL dan INL tidak ada di foveola, di mana hanya ada sel kerucut; semua lapisan terdapat di lereng foveal, di mana sel batang juga ditemukan (panah panjang). Retina paling tebal di parafovea di mana ada pleksus kapiler padat di inner nuclear layer (INL) (panah tebal). Inti sel kerucut membentuk satu lapisan di sepanjang membran pembatas eksternal (panah), inti sel batang yang berwarna lebih gelap ditumpuk beberapa sel jauh di bagian dalam sel kerucut. Retina memiliki penampilan serupa di perifovea tetapi sel kerucut lebih tebal, sel batang lebih banyak dan profil retina keseluruhan lebih tipis. Retina perifer kira-kira sepertiga lebih tipis dari parafovea; GCL dan INL jauh berkurang dibandingkan dengan lokasi lain. GCL, *ganglion cell layer*; INL, *inner nuclear layer*; ONL, *outer nuclear layer*. (Provis *et al.*, 2005)

Di daerah makula, sel ganglion tersusun dalam 4 hingga 6 lapisan yang membentuk 30 hingga 35% ketebalan makula retina. Itulah sebabnya hilangnya sel ganglion makula menghasilkan penipisan lapisan retina yang signifikan. (Sharma dan Yadav, 2019) Ukuran dan distribusi anatomis sel ganglion retina bervariasi di seluruh kutub posterior. Sekitar 50% sel ganglion retina terletak di daerah makula 4 - 5 mm dari pusat fovea, dengan kepadatan puncak terjadi 750 - 1100 mikrometer dari pusat foveal di mana kepadatan sel mungkin 4 - 6 badan sel . (Manoj, 2019)

Kepadatan puncak sel ganglion berkisar antara 31.600 dan 37.800 sel/mm² dan kepadatan sel tertinggi di cincin elips berorientasi horizontal 0,4–2 mm dari pusat foveal, dengan sekitar 50% dari RGC keseluruhan, terletak dalam 4,5 mm dari pusat fovea. RGC pertama kali muncul di area 150-250 m dari pusat foveal, dan perpindahan total menurun menjadi nol di papil nervus optik (sekitar 3,4 mm nasal ke pusat foveal) tetapi masih dapat dideteksi hingga 4,5 mm temporal ke pusat foveal. Panjang lapisan serat Henle adalah kontributor paling penting untuk pergerakan reseptor dan pasca-reseptor dan ditemukan lebih besar daripada yang telah diestimasi. (Curcio and Allen, 1990)

Akson dari RGC berjalan dalam bentuk bundel di lapisan serat saraf retina (RNFL) dari badan RGC ke diskus optik. Untuk memahami sifat kerusakan glaukoma, penting untuk memahami perjalanan bundel ini saat melakukan perjalanan ke diskus. Gambar 3A adalah gambar skema dari Harrington dan Drake (1990). Gambar 3B merangkum fitur-fitur utama yang penting. Pertama, bundel RNFL (garis merah dan biru muda) dari kelompok RGC (lingkaran merah dan biru muda) di sisi temporal busur fovea di sekitar fovea. Kedua, pada sisi temporal

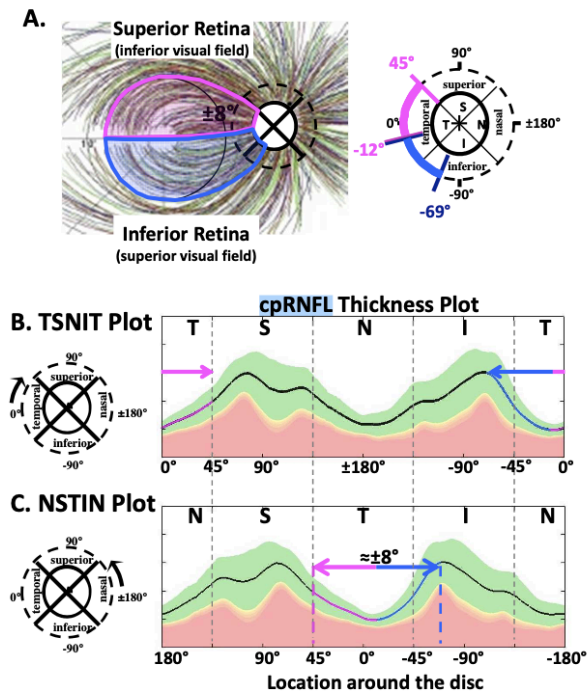
fovea, terbentuk *raphe* dengan akson yang relatif sedikit karena, secara umum, akson RGC tidak melintasi meridian horizontal. Ketiga, diskus optik umumnya terletak di atas meridian horizontal. Akhirnya, kumpulan berkas RNFL sangat tebal di kuadran superior dan inferior diskus. Daerah ini telah lama dikenal sangat rentan terhadap kerusakan glaukoma.(Hood *et al.*, 2013)



Gambar 7. Gambaran fundus dari bundel lapisan serat saraf retina (RNFL). (A)

Ilustrasi yang menunjukkan pola kumpulan RNFL di retina manusia, dari Harrington dan Drake (1990), (B) Foto fundus mata manusia. Fitur penting diberi label. Kotak biru dan merah menunjukkan perkiraan wilayah yang dipindai oleh tomografi koherensi optik domain frekuensi (fdOCT).

Untuk lebih memahami kerusakan glaukoma pada makula, Hood et al sebelumnya mengusulkan model skematik (Hood *et al.*, 2012)(Hood *et al.*, 2013)(Hood *et al.*, 2011) Dengan makula menggunakan fiksasi sentral sekitar $\pm 8^\circ$.



Gambar 8. Model skema makula yang menghubungkan lokasi akson sel ganglion retina (RGCs) dengan lokasi serabut saraf retina peripapil (RNFL). (A) Batas daerah superior (magenta) dan inferior (biru muda) dari makula yang mensuplai input RNF ke diskus ditumpangkan pada penelusuran RNFL (B) Plot ketebalan RNFL ditunjukkan dalam orientasi temporal (T) tipikal ke superior (S) ke nasal (N) ke inferior (I) ke temporal (T). Daerah RNFL yang terkait dengan makula ($\pm 8^\circ$) ditunjukkan oleh garis dan panah horizontal berwarna magenta dan biru muda. (C) Sama seperti (B) tetapi dengan plot ketebalan RNFL yang ditunjukkan dalam orientasi NSTIN. (Hood, 2017)

Model hewan yang berbeda dari sebuah eksperimen glaukoma telah dikembangkan untuk menstimulasi neuropati optik glaukoma. Telah dikonfirmasi bahwa peningkatan tekanan intraokular disertai dengan hilangnya RGC yang

progresif terkait dengan ketajaman visual dan penurunan sensitivitas kontras. (Schlamp *et al.*, 2006) Dalam sebuah studi eksperimen pada kera dewasa, menunjukkan bahwa kerusakan sitoskeleton RGC mendahului penipisan RNFL. (Fortune, Cull and Burgoyne, 2008)

Dalam glaukoma yang diinduksi secara eksperimental, hilangnya RGC besar secara selektif ditunjukkan di wilayah foveal dan retina midperifer. (Glovinsky, Quigley and Pease, 1993) Kerentanan yang lebih besar dari RGC terhadap kerusakan glaukomatous juga dikonfirmasi dalam eksperimen model kera, menganalisis tiga derajat glaukoma yang berbeda kerusakan yaitu : ringan (10–40% kehilangan sel), sedang (40–60% kehilangan sel) dan berat (60-90% kehilangan sel). Dalam model ini, retina inferior tampaknya lebih terpengaruh daripada daerah retina superior. (Glovinsky, Quigley and Pease, 1993)

Di retina manusia, kerentanan yang lebih besar dari RGC untuk kerusakan glaukoma dikonfirmasi, tetapi meskipun retina inferior menampilkan sel RGC yang lebih kecil, tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan dalam distribusi RGC antara hemifields. (Quigley, Dunkelberger and Green, 1989)

2.3. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Ketebalan Makula pada Orang Normal

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi pengukuran ketebalan makula pada subjek normal. Memahami dampak dari faktor-faktor ini pada ketebalan total makula atau ketebalan retina bagian dalam sangat penting untuk memperhitungkan pengaruh faktor perancu tersebut pada pengukuran makula.

2.3.1. Umur

Banyak penelitian telah menunjukkan usia sebagai prediktor yang kuat dan konsisten dari ketebalan makula. Kebanyakan penelitian menunjukkan penurunan yang konsisten dalam cp-RNFL, ketebalan total makula, GCC, dan ketebalan GCIPL dengan penuaan; Namun, sebagian besar studi ini didasarkan pada cross-sectional. (Demirkaya *et al.*, 2013)(Girkin, McGwin, *et al.*, 2011)(Kim *et al.*, 2011)

Mwanza dkk mempelajari mata normal dari kelompok etnis yang berbeda dengan Cirrus high-definition OCT (HD-OCT) (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA); mereka menemukan bahwa ketebalan GCIPL stabil antara 18 dan 49 tahun dan kemudian menurun secara progresif sekitar 0,10% per tahun. Mereka juga menunjukkan bahwa tingkat penipisan GCIPL terkait usia bervariasi di antara sektor makula, dengan sektor inferonasal dan superonasal menunjukkan tingkat penipisan tercepat. (Mwanza, Durbin, *et al.*, 2011)

Mauschitz dkk mempelajari 1306 individu dengan usia mulai dari 30 hingga 95 tahun dengan Spectralis OCT. Mereka menemukan bahwa tingkat penipisan per dekade masing-masing adalah 2,98%, 1,17%, 0,14%, dan 0,91% untuk GCL, retina dalam, retina luar, dan retina total. Hasilnya menunjukkan efek nonlinier yang signifikan dari usia pada GCL. Pengaruh penuaan pada ketebalan makula lebih menonjol setelah dekade keenam. (Mauschitz *et al.*, 2019). Girkin dkk melaporkan penurunan 0,1 mm/tahun di GCC pada sampel pasien yang besar (632 mata dari 350 pasien).(Girkin, McGwin, *et al.*, 2011)

Chauhan dkk menyelidiki hilangnya ketebalan terkait usia di 6 lapisan makula individu (RNFL, GCL, IPL, lapisan nuklear dalam, lapisan pleksiform luar, dan lapisan nuklear luar) dan membandingkannya dengan hilangnya tepi minimal berbasis membran Bruch terkait usia (BMO-MRW) dan ketebalan cp-RNFL. Sampel penelitian mereka terdiri dari 246 subyek orang kulit putih dengan usia rata-rata 52,9 (rentang usia: 19,8-87,3 tahun). Satu-satunya faktor yang secara signifikan berbeda antara subyek dari usia yang berbeda adalah panjang aksial. Mereka menemukan bahwa di antara 6 lapisan yang diteliti, hanya GCL, IPL, dan lapisan nuklear dalam yang menunjukkan penipisan yang signifikan secara statistik dengan bertambahnya usia. (Chauhan *et al.*, 2020)

2.3.2 Jenis Kelamin

Temuan tentang perbedaan antar gender dalam parameter ketebalan retina bagian dalam lebih kontroversial. Huo dan rekan-rekannya (Huo *et al.*, 2018) , Zhao dan Jiang (Zhao and Jiang, 2013) tidak menemukan perbedaan yang signifikan dalam ketebalan GCC antara pria dan wanita; namun, Koh dan rekannya (Koh *et al.*, 2012) menemukan ketebalan GC IPL yang secara signifikan lebih tipis pada wanita. Mauschitz dan rekannya (Mauschitz *et al.*, 2019) melaporkan ketebalan GCL yang secara signifikan lebih rendah, tetapi pengukuran ketebalan IPL serupa, pada wanita dan pada pria.

Ooto *et al* menyelidiki pengaruh jenis kelamin pada pengukuran ketebalan lapisan retina individu dan menemukan bahwa lapisan nuklear

dalam dan lapisan pleksiform luar + nuklear luar secara signifikan lebih tebal pada pria, sedangkan mRNFL lebih tebal pada wanita.(Ooto *et al.*, 2011)

Mwanza et al melaporkan tidak ada perbedaan signifikan dalam rata-rata ketebalan GCIPL antara subjek pria dan wanita setelah disesuaikan untuk panjang aksial dan etnis; namun, pria memiliki GCIPL superotemporal dan inferotemporal yang lebih tebal daripada wanita.(Mwanza, Durbin, *et al.*, 2011)

2.3.3. Panjang Aksial Bola Mata

Takeyama et al mengevaluasi pengaruh panjang aksial pada ketebalan GCC pada orang dewasa muda dengan berbagai tingkat miopia. Mereka menemukan bahwa ketebalan GCC, ketebalan retina luar, dan ketebalan retina total semuanya berkorelasi secara signifikan dengan AL. Kim dan rekannya melaporkan bahwa ketebalan GCC rata-rata menurun sekitar 1,6 mm untuk setiap peningkatan milimeter pada AL dan sekitar 0,8 mm per 1 D dari miopia yang berat. (Takeyama *et al.*, 2014)(Na *et al.*, 2011)

Lam et al mengevaluasi hubungan antara miopia dan ketebalan makula pada fovea, area cincin makula bagian dalam 1 hingga 3 mm, dan cincin luar 3 hingga 6 mm pada 143 subjek dengan miopia tinggi, miopia rendah hingga sedang, dan mata non miopia. Ketebalan fovea rata-rata memiliki korelasi positif yang signifikan dengan AL ($r=0,374$), yaitu, AL yang lebih panjang dikaitkan dengan fovea sentral yang lebih tebal; sebaliknya, ketebalan makula dalam cincin luar 3-6 mm menunjukkan hubungan negatif yang signifikan dengan AL ($r = 0-.471$) dan tidak menunjukkan korelasi dengan AL pada cincin bagian dalam 1-3 mm. (Lam *et al.*, 2007).

2.3.4. Ras dan Etnis

Studi sebelumnya menemukan bahwa subjek Afrika-Amerika memiliki pengukuran ketebalan retina total yang lebih tipis daripada subjek Kaukasia dan Hispanik, namun ada beberapa penelitian tentang pengaruh etnis pada pengukuran ketebalan retina bagian dalam. (Wagner-Schuman *et al.*, 2011) (Kashani *et al.*, 2010)

Girkin dan rekannya melaporkan bahwa orang Afrika-Amerika memiliki pengukuran GCC tertipis dibandingkan dengan kelompok etnis lain termasuk subjek keturunan Eropa atau etnis Hispanik, India, dan Jepang. Kemampuan diagnostik pengukuran makula untuk mendeteksi glaukoma serupa di seluruh kelompok etnis dalam penelitian lain. (Girkin, Liebmann, *et al.*, 2011)

2.4. Jenis OCT Makula dan Segmentasi

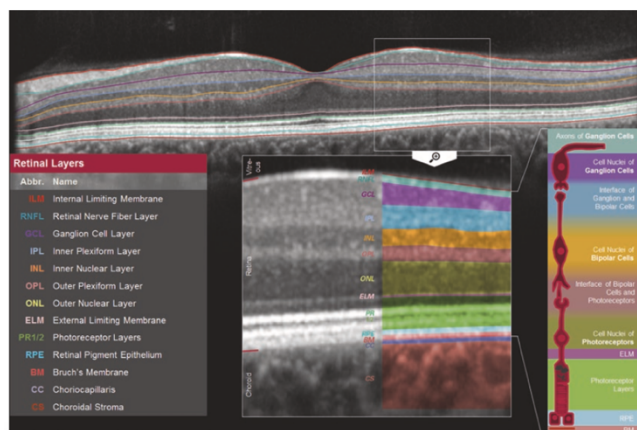
Optical Coherence Tomography (OCT) saat ini diakui sebagai alat diagnostik penting dalam diagnosis struktural glaukoma. Utilitas klinis OCT telah ditunjukkan dalam banyak penelitian. (Um *et al.*, 2012) Optical coherence tomography (OCT) adalah teknologi pencitraan transpupillary non invasif, non kontak yang dapat mencitrakan struktur retina *in vivo* dengan resolusi aksial 10 hingga 15 m. Ini memberikan penilaian kuantitatif, objektif, dan *reproducible* dari ketebalan retina dan RNFL. (Greenfield *et al.*, 2003)

Metode spectral domain (SD) OCT yang lebih baru memiliki kecepatan dan resolusi yang lebih tinggi daripada pendahulunya, Stratus OCT . OCT spectral domain juga menangkap gambar tiga dimensi dari diskus optik dan komponen jaringan di sekitarnya. Tiga perangkat SD-OCT yang umum digunakan adalah

Spectralis (Heidelberg Engineering, Dossenheim, Jerman), Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) dan RTVue (Optovue Inc, Fremont, CA). (Sathyan and Anitha, 2012)

Domain spektral (SD)-OCT, memiliki keunggulan teoretis dalam penilaian glaukoma dibandingkan generasi time domain (TD)-OCT sebelumnya karena peningkatan resolusi aksial dan kecepatan pemindaian yang lebih cepat yang mengarah pada kerentanan yang lebih rendah untuk artefak gerakan mata. Bukti hingga saat ini menunjukkan bahwa SD-OCT menawarkan peningkatan reproduktifitas; namun, akurasi diagnostik glaukoma dari SD-OCT dan TD-OCT secara statistik serupa. (Busse, Wollstein and Schuman, 2014)

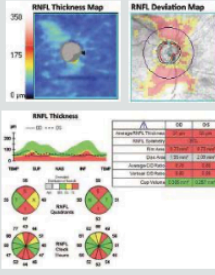
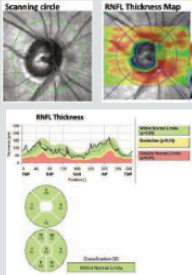
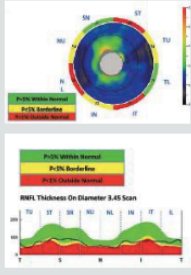
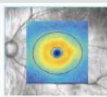
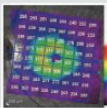
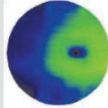
Segmentasi lapisan retina merupakan prasyarat dasar untuk banyak fitur visualisasi dan analisis tahap lanjut, seperti tampilan profil ketebalan retina atau definisi dan visualisasi lempengan retina di antara batas retina mana pun. Pada gambar di bawah ini segmentasi multilayer ditampilkan bersama dengan konvensi penamaan yang digunakan di seluruh perangkat lunak. (Braaf et al., 2019)



Gambar 9. Segmentasi multi-layer dari pemindaian Spectralis OCT retina dengan konvensi penamaan yang digunakan di seluruh perangkat lunak. (Braaf et al., 2019)

Sistem SD-OCT juga memiliki resolusi aksial yang lebih tinggi (5mm hingga 7mm, dibandingkan dengan 10 mm untuk Stratus OCT). Baru-baru ini, ditunjukkan bahwa pengukuran SD-OCT dari ketebalan retina makula memiliki *repeatability* yang lebih besar daripada yang diperoleh dengan menggunakan TD-OCT. (Leung *et al.*, 2008) (Kotera *et al.*, 2010). SD-OCT telah dilaporkan memiliki sensitivitas yang lebih tinggi daripada TD-OCT dalam skrining glaukoma dan memiliki potensi untuk deteksi dini pada populasi berisiko tinggi. (Bussel, Wollstein and Schuman, 2014)

Dalam suatu studi meta-analisis yang membandingkan akurasi diagnostik glaukoma dari beberapa alat OCT komersil, melaporkan perangkat OCT yang tersedia saat ini (Zeiss Cirrus, Zeiss Stratus, Heidelberg Spectralis, Opto-vue RTVue, Topcon 3D-OCT) menunjukkan akurasi diagnostik yang baik dalam kemampuannya untuk membedakan pasien glaukoma dari kontrol normal. Kemampuan ini meningkat dengan tingkat keparahan glaukoma. Tidak ada perbedaan besar terkait perangkat dalam kapasitas diagnostik. (Kansal *et al.*, 2018)

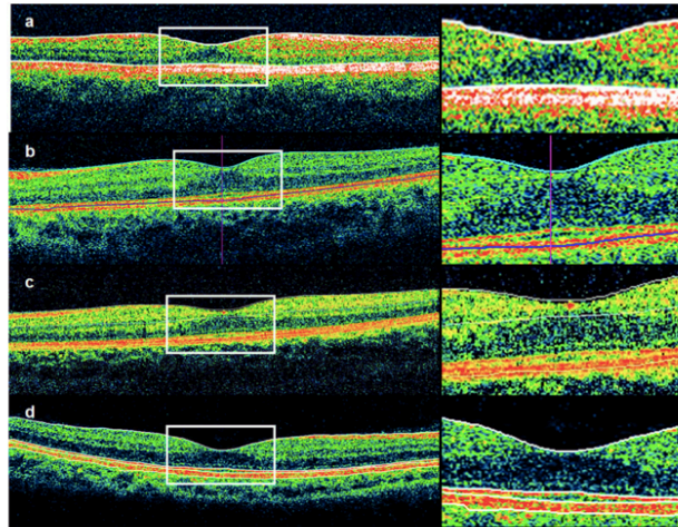
| | Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec) | Spectralis OCT (Heidelberg Engineering) | RTVue-100 (Optovue) |
|---|---|--|---|
| Axial resolution | 5 µm | 7 µm | 5 µm |
| Scanning speed | 27,000 A-scans/sec | 40,000 A-scans/sec | 26,000 A-scans/sec |
| Manufacturer signal index (MSI) recommended threshold | Signal strength = 6 or 7 (max=10) | Quality = 15 (max=40) | Signal strength index = 39 (max=100) |
| RNFL scanning protocol | 6x6 mm ³ cube centered on optic disc; RNFL thickness generated from 3.46-mm diameter circle | 3.45 mm circle scan centered on optic disc | Radial and circular scans centered on optic disc; RNFL thickness generated from a 3.45-mm diameter circle |
| RNFL thickness map | OD | OD | OS |
| Normative database and reporting |  |  |  |
| Macular scanning protocol | 6-mm ² grid measures the macular GCIPL thickness with an elliptical annulus around the fovea | 30° x 25° volumetric scan of 8x8-mm ² grid oriented on foveal-BMO axis | 7-mm ² area of macula, with center shifted 0.75 mm temporally |
| Retinal layers measured in the macula | GCIPL measures ganglion cell layer and inner plexiform layer | Full thickness macula | GCC measures RNFL, ganglion cell layer and inner plexiform layer |
| Macular thickness map | OS | OS | OD |
| |  |  |  |

Gambar 10. Fitur teknis pada masing-masing alat OCT (Kansal et al., 2018)

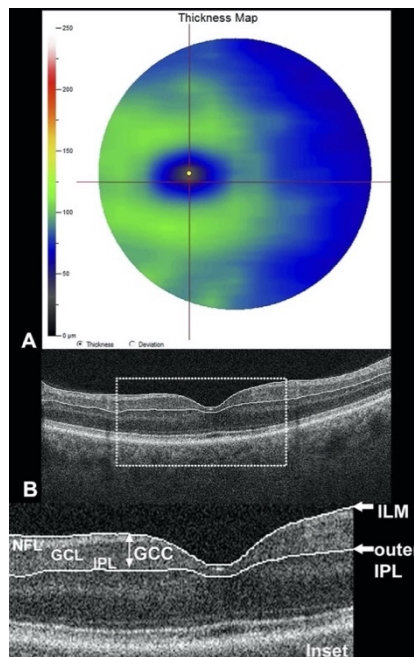
Tabel 1. Rangkuman pencitraan Ganglion Cell Layer (GCL) yang dilakukan oleh perangkat OCT Spektral Domain yang berbeda. (Scuderi *et al.*, 2020)

| Alat OCT | Protokol Pemindaian Makula | Pengukuran Ketebalan Makula |
|---|---|--|
| RTVue-100 (Optovue Inc., Fremont, CA) | Area persegi 7x7 mm yang terdiri dari pemindaian garis horizontal 7 mm (467 A-lines) dan 15 pemindaian garis vertikal 7 mm (400 A-lines) dengan jarak interval 0,5 mm, berpusat 0,75-1 mm temporal ke fovea. Ketebalan GCC dihitung dalam area makula melingkar berdiameter 6 mm | Ganglion Cell Complex (GCC) GCC= RNFL + GCL + IPL |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA)</p> | <p>Protokol makula kubus 200 × 200 (6 × 6 mm kotak persegi) berisi 200 B-scan (200 garis A-scan) atau protokol Macular Cube 512 × 128 (128 B-scan, 512 A-scan per B-scan). Data ketebalan makula dihitung pada area anulus elips 14,13 mm² yang berpusat pada fovea.</p> | <p>Ganglion Cell Analysis (GCA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Macular RNFL • GCL+IPL • GCC |
| <p>RS-3000 SD-OCT (Nidek, Gamagori, Aichi, Japan)</p> | <p>0° × 30° persegi area (~ 9 × 9 mm persegi area) terdiri dari B scan vertikal (512 A-scan) × 128 B-scan horizontal.</p> | <p>GCC Makula</p> <ul style="list-style-type: none"> • Superior/inferior (S/I) peta stengah lingkaran • Peta 8-sector atau GC chart |
| <p>Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany)</p> | <p>Pemindaian volume 30 ° × 25 ° yang terdiri dari 61 B-scan horizontal (1024 scan/garis A) di dalam 20 ° sentral. Peta retina- grid 8 x 8 yang disusun oleh 64 sektor dengan skala kolorimetri</p> | <p>Posterior pole asymmetry analysis (PPAA)</p> |
| <p>3D OCT (Topcon, Inc., Tokyo, Japan)</p> | <p>Pemindaian raster 3D makula yang disusun oleh 512 × 128 A-scan yang mencakup kubus berukuran 6 × 6 × 2 mm</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Macular RNFL • GCL/IPL • GCC |



Gambar 11. Demonstrasi algoritma segmentasi ketebalan makula dalam instrumen yang berbeda. Semua instrumen mendefinisikan batas dalam sebagai membran internal limiting membran (ILM), tetapi ada variasi dalam batas luar. Stratus OCT mengukur junction IS/OS (a), Cirrus HD-OCT (b) dan RTVue-100 (c) keduanya mengukur mendekati RPE, dan RTVue juga menggambar batas pada lapisan inner pleksiform. 3D OCT-1000 mengukur ke tepi segmen luar fotoreseptor (d), ditampilkan sebagai garis ketiga dari atas. Instrumen ini juga menggambar batas pada daerah junction IS/OS (garis kedua) dan batas RPE posterior (garis keempat), yang tidak termasuk dalam pengukuran ketebalan retina. (Sull *et al.*, 2010)



Gambar 12. Analisis dan segmentasi kompleks sel ganglion (GCC). (A) Peta ketebalan, secara otomatis dihitung menggunakan RTVue Fourier-domain optical coherence tomography (FD-OCT); (B) Pemindaian B FD-OCT cross-sectional dengan segmentasi GCC. Sisipan (persegi bertitik) menggambarkan tiga lapisan anatomi yang termasuk dalam analisis GCC: lapisan serat saraf (RNFL), lapisan sel ganglion (GCL) dan lapisan pleksiform dalam (IPL). Batas yang dilacak untuk pemindaian GCC (panah putih) melewati ILM dan IPL luar. (Scuderi *et al.*, 2020)

2.5. OCT Makula dalam Deteksi Glaukoma

Berdasarkan penelitian Kerringan et al, kerusakan sel ganglion sampai dengan 35% masih memberikan hasil pemeriksaan lapang pandang yang baik. Setidaknya ada dua penjelasan untuk kematian RGC sebelum hilangnya lapangan yang terdeteksi. Pertama, ada redundansi yang cukup besar dalam sistem visual.

Stimulus yang diproyeksikan ke lokasi retina tertentu memengaruhi banyak RGC, yang responsnya akan bergantung pada kepadatan normal area fungsionalnya dan jenis stimulusnya. Bahkan ketika beberapa RGC mati, yang lain berada di bawah area yang sama bisa menangkap sinyal target. Kedua, ada variabilitas yang cukup besar dalam tes psikofisik, serta variasi substansial dalam respon orang normal. Variasi ini menghasilkan batas yang luas di mana respon abnormal dari subjek dengan glaukoma akan ditutupi sampai kerusakan secara signifikan melebihi kisaran normal. (Kerrigan-Baumrind *et al.*, 2000)

Diagnosis glaukoma preperimetrik dibuat bila terdapat bukti perubahan diskus optikus glaukoma atau hilangnya RNFL pada pemeriksaan klinis atau tes struktural sementara tidak ada tanda pasti hilangnya VF pada *standard automatic perimetry* (SAP); oleh karena itu, ini harus dianggap sebagai bentuk glaukoma awal. Di sisi lain, pada mata dengan glaukoma perimetrik, defek VF glaukoma yang terbentuk diamati pada SAP. Penilaian dan perbandingan berbagai tes diagnostik glaukoma untuk mendeteksi glaukoma telah sering didasarkan pada pengukuran karakteristik *area under receiver operating curve* (AUC), sensitivitas, dan spesifisitas (Mohammadzadeh *et al.*, 2020)

Studi tentang deteksi glaukoma berdasarkan Stratus OCT yang berfokus pada pengukuran ketebalan makula total. AUC untuk membedakan antara pasien glaukoma dan subjek normal dengan ketebalan makula total berkisar antara 0,53 hingga 0,64 untuk suspek glaukoma/mata glaukoma preperimetri (Guedes *et al.*, 2003)(Leung *et al.*, 2005) dan 0.68-0.88 pada glaukoma perimetri (Guedes *et al.*, 2003)(Leung *et al.*, 2005)(Medeiros *et al.*, 2005)(Wollstein *et al.*, 2005). AUC tertinggi diamati di wilayah makula luar temporal pada grid EDTRS. (Medeiros *et al.*, 2013) (Wang *et al.*, 2014). Ojima dan rekannya (Ojima *et al.*, 2007) dan

Wollstein dan kawan-kawan (Wollstein *et al.*, 2005) menggunakan volume makula untuk tujuan ini dan melaporkan AUC masing-masing 0,800 dan 0,919, untuk mendeteksi glaukoma perimetrik.

Studi awal yang meneliti peran pengukuran ketebalan makula pada glaukoma menemukan bahwa kuantifikasi ketebalan retina total sangat membantu untuk diagnosis glaukoma. (Guedes *et al.*, 2003)(Leung *et al.*, 2005)(Wollstein *et al.*, 2004) Namun, karena ketebalan retina luar sebagian besar tidak berubah pada glaukoma, masuknya lapisan retina luar, seperti lapisan pleksiform luar, lapisan inti luar dan lapisan segmen fotoreseptor, dapat mengurangi sensitivitas kerusakan glaukoma yang dapat dideteksi. Beberapa peneliti telah menunjukkan GCC, yang meliputi GCIPL dan RNFL, telah meningkatkan kinerja diagnostik dibandingkan dengan ketebalan makula penuh, dengan AUC mirip dengan ketebalan RNFL. (Schulze *et al.*, 2011) (Tan *et al.*, 2009)(Ishikawa *et al.*, 2005)

Leung dan kawan-kawan memindai makula menggunakan pola pemindaian melingkar berdiameter 3,45 mm (pola lapisan serat saraf retina cepat pada Stratus OCT) dan mengevaluasi penipisan *macula nerve fiber layer* (mNFL) pada glaukoma. Mereka menunjukkan penipisan mNFL secara keseluruhan yang signifikan pada mata glaukoma dibandingkan dengan mata normal. Pada mata tersangka glaukoma, ketebalan mNFL rata-rata tidak signifikan lebih tipis dari pada mata normal. Namun, ketika dibagi menjadi beberapa sektor, mNFL inferior mata suspek glaukoma secara signifikan lebih tipis daripada mata normal.(Leung *et al.*, 2005)

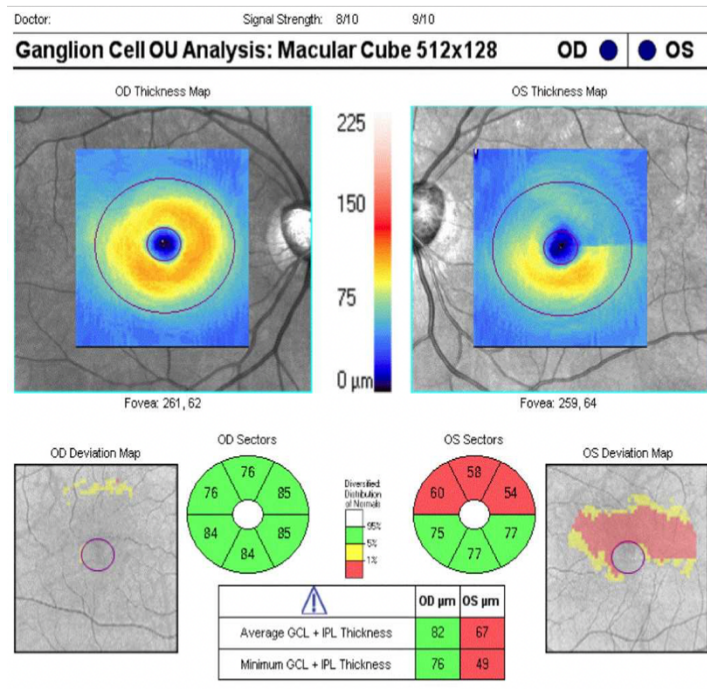
Evaluasi lapisan retina bagian dalam untuk mendeteksi glaukoma diusulkan untuk pertama kalinya oleh Tan *et al.* yang melaporkan AUC 0,8 untuk GCC makula dengan pengukuran Stratus OCT (Tan *et al.*, 2007). Dalam penelitiannya

selanjutnya yang menyelidiki kemampuan diagnostik parameter makula SD-OCT RTVue, ketebalan GCC ditemukan menawarkan daya pembeda yang jauh lebih tinggi (AUC=0,90) daripada ketebalan total makula yang diukur dengan SD-OCT dan TD-OCT (AUC=0,85 untuk SD-OCT dan TD-OCT) dalam membedakan antara glaukoma perimetrik dan mata yang sehat.(Tan *et al.*, 2009)

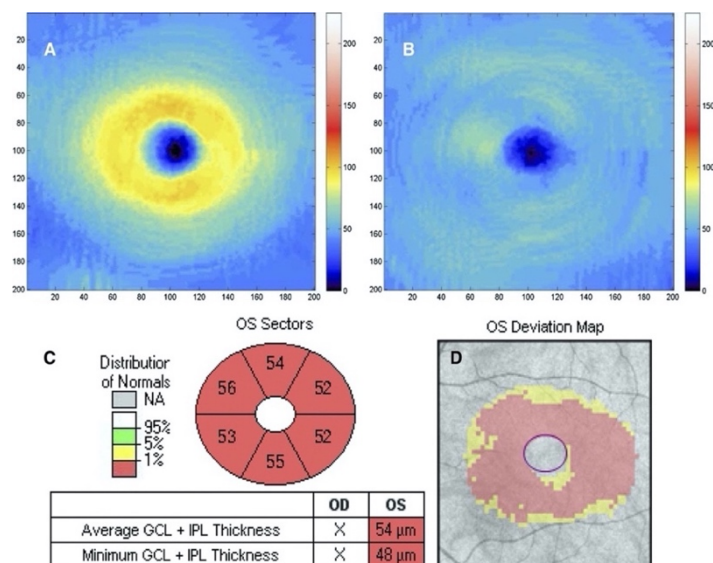
Dalam sebuah penelitian, hasil melalui gambar SD-OCT menegaskan bahwa pengukuran selektif lapisan GCC meningkatkan kinerja diagnostik analisis struktural makula untuk diagnosis glaukoma dibandingkan dengan pengukuran total volume retina. Pengukuran di area yang lebih luas dapat lebih meningkatkan kinerja diagnostik lapisan GCC untuk diagnosis glaukoma. Dalam penelitian ini, Mori dkk menggunakan area pemindaian yang lebih kecil (diameter 5mm) untuk mengukur ketebalan makula menggunakan mode MM5 di RTvue-100 daripada (diamater 6 mm) yang digunakan dalam mode ketebalan makula cepat pada Stratus OCT. AUC untuk volume GCC di area diameter 5mm tengah makula yang diperoleh dengan RTVue SD-OCT secara signifikan lebih besar daripada AUC untuk total volume retina di area yang sama (masing-masing 0,922 dan 0,857). (Mori *et al.*, 2010)

Studi terbaru menunjukkan bahwa penipisan RNFL terkait dengan penipisan ganglion cell complex (GCC) makula, yang didefinisikan sebagai tiga lapisan retina terdalam: (1) RNFL (terbuat dari akson sel ganglion), (2) ganglion cell layer (GCL) terbuat dari badan sel ganglion dan (3) inner plexiform layer (IPL) terbuat dari dendrit sel ganglion. Ketiga lapisan kompleks sel ganglion secara signifikan lebih tipis pada pasien glaukoma, mencerminkan proporsi ganglion cell yang mati. (Sharma and Yadav, 2019)

Algoritma GCA (Ganglion Cell Analysis) dapat memberikan gambaran topografi ketebalan GCIPL, rerata ketebalan GCIPL pada 6 sektor (superotemporal, superior, superiornasal, inferonasal, inferior, inferotemporal), ketebalan minimum GCIPL. Ketebalan minimum GCIPL diperkirakan dengan memilih rerata ketebalan minimum GCIPL dari 360 jari-jari dari setiap 1 derajat pengukuran pada radius $14,13\text{mm}^2$ daerah annulus eliptikal sekitar fovea. Hasil *scan* makula dan papil optik dibandingkan dengan *normative database* di mesin OCT. Dari perbandingan hasil *scan* dan *normative database* didapatkan peta deviasi yang ditandai dengan titik superpiksel berwarna. Daerah yang berwarna merah/kuning pada *deviation map* adalah daerah abnormal. Area dengan ketebalan GCIPL yang terdapat pada <5% dari data normatif berwarna kuning, sedangkan area dengan ketebalan GCIPL yang terdapat pada <1% dari data normatif berwarna merah. Daerah yang tidak berwarna menunjukkan daerah GCIPL dengan ketebalan normal. Untuk peta ketebalan GCIPL, daerah dengan GCIPL yang tebal ditunjukkan oleh warna merah/kuning, sedangkan daerah yang tipis ditandai warna biru/hitam. (M. J. Kim *et al.*, 2015)



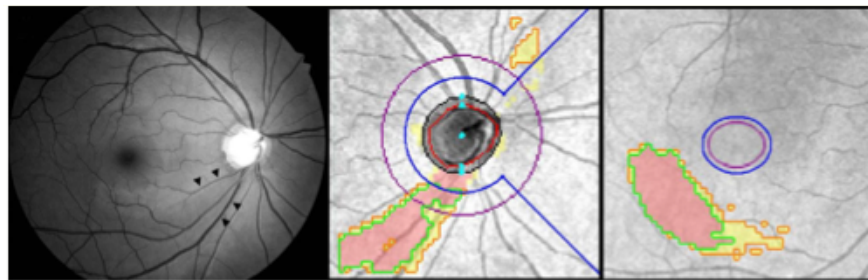
Gambar 13. *Ganglion Cell Analysis* : gambar atas memperlihatkan gambaran umum sel ganglion kompleks dan gambar di bawah memperlihatkan ketebalan secara sektoral yang didapat dinilai secara kuantitatif .(M. J. Kim *et al.*, 2015)



Gambar 14. Peta ketebalan GCIPL (semakin padat cincin oranye/kuning, semakin tebal GCIPL) mata normal (A) dan mata dengan glaukoma parah (B).

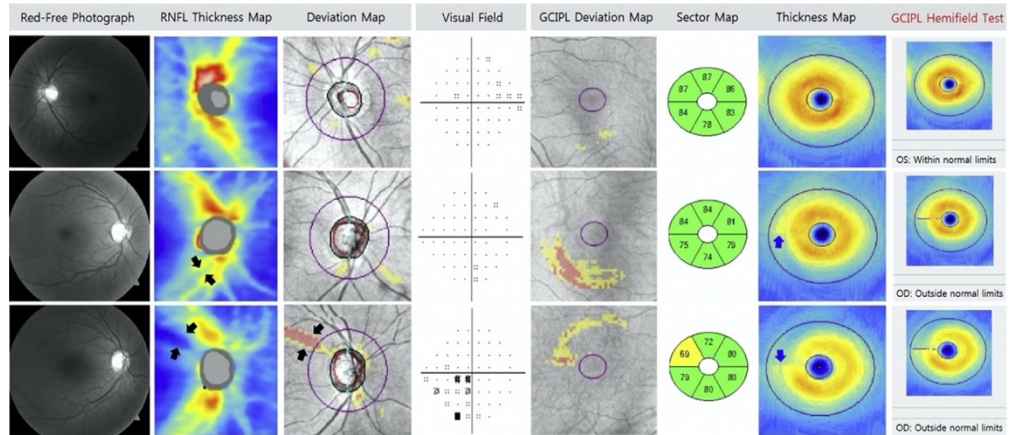
Peta deviasi GCIPL (C) dan peta signifikansi (D) mata yang sama ditunjukkan pada B. Warna merah pada peta deviasi menunjukkan wilayah dengan ketebalan GCIPL di luar batas normal. Peta signifikansi menunjukkan (searah jarum jam) ketebalan dari sektor superior, superonasal, inferonasal, inferior, inferotemporal, dan superotemporal dari anulus dan rata-rata dan minimum GCIPL (kotak).

(Mwanza, Oakley, *et al.*, 2011)



Gambar 15. Perhitungan superpiksel peta deviasi menyimpang yang sesuai dengan defek lapisan RNFL. (A) Fotografi RNFL red free menunjukkan defek RNFL terlokalisasi inferotemporal (panah). (B) Penyimpangan RNFL peripapil yang menyimpang - peta superpiksel yang sesuai dengan defek RNFL fotografis : nasal 90° berpusat pada lingkaran perhitungan RNFL peripapil dan tiga superpiksel di dekat margin diskus dikeluarkan dari analisis (garis biru). Superpiksel yang diberi kode merah dan kuning dikenali dan dihitung oleh program pemrosesan gambar yang disesuaikan (superpiksel merah untuk area yang dibatasi oleh garis hijau, superpiksel kuning untuk area yang dibatasi oleh garis oranye). (C) Superpiksel peta deviasi GCIPL yang menyimpang sesuai dengan defek RNFL fotografis: 1 superpiksel di dekat cincin bagian dalam (batas) area pemindaian GCIPL (garis ungu) dikeluarkan dari analisis (garis biru). Superpiksel yang diberi kode merah dan kuning dikenali dan dihitung oleh program pemrosesan gambar yang disesuaikan (superpiksel merah untuk area

yang dibatasi oleh garis hijau, superpiksel kuning untuk area yang dibatasi oleh garis oranye).(M. J. Kim *et al.*, 2015)



Gambar 16 . Contoh peta RNFL peripapil dan *ganglion cell analysis* (GCA) yang diukur dengan HD-OCT untuk mata yang sehat (baris pertama), mata glaukoma preperimetrik (baris kedua), dan mata glaukoma perimetrik awal (baris ketiga). Batas temporal dan nasal dari defek RNFL ditunjukkan oleh panah hitam pada peta ketebalan RNFL atau peta deviasi. Pada mata glaukoma preperimetrik, meskipun tidak ada defek pada peta deviasi RNFL, perbedaan hemifield melintasi raphe horizontal (ditunjukkan oleh panah biru) dideteksi oleh tes hemifield lapisan pleksiform dalam sel ganglion (GCIPL). Perbedaan hemifield melintasi raphe horizontal (ditunjukkan oleh panah biru) juga terdeteksi pada mata glaukoma perimetrik awal. (Y. K. Kim *et al.*, 2015)

Kehilangan sel ganglion retina glaukoma yang signifikan dapat dideteksi dengan mengukur ketebalan GCIPL atau GCC rata-rata, yang merupakan penampang retina bagian dalam yang hanya berisi beberapa lapisan sel ganglion retina dan struktur sinaptik dan aksonal yang terkait, perubahan fokal pada GCIPL atau ketebalan GCC pada glaukoma dini dapat ditutupi dengan pengukuran rata-

rata dari area yang luas, misalnya, melalui perhitungan ketebalan global atau sektoral. Ketebalan GCIPL atau GCC minimum memungkinkan identifikasi yang lebih baik dari kehilangan saraf fokal dan oleh karena itu efektif untuk mendeteksi penyakit lebih awal.(Yang *et al.*, 2015). Yang dan kawan-kawan dari studinya mendapatkan parameter makula dengan kinerja keseluruhan yang terbaik untuk membedakan mata sehat dan glaukoma adalah SD-OCT minimum GCIPL dan ketebalan GCC, yang mencapai AUC 0,86 dan juga bagus dalam mendeteksi mata dengan glaukoma awal (AUC = 0,82 untuk GCIPL, dan 0,81 untuk GCC).(Yang *et al.*, 2015)

Pengamatan ini konsisten dengan studi sebelumnya di mana GCIPL minimum dan ketebalan GCC minimum adalah parameter OCT yang terbaik untuk membedakan glaukoma. Mwanza dan rekan kerja memperkenalkan parameter ketebalan lokal baru yang dikenal sebagai ketebalan GCIPL minimum yang didefinisikan sebagai ketebalan GCIPL pada meridian yang menunjukkan pengukuran rata-rata terendah. (Mwanza *et al.*, 2012)(Mwanza *et al.*, 2014)

Untuk menentukan apakah GCIPL mungkin berguna dalam diagnosis glaukoma, Wang *et al.* melakukan penelitian dengan parameter GCC tersegmentasi secara manual untuk mengisolasi GCIPL, dan menunjukkan bahwa ketebalan GCIPL lebih tipis di mata pasien glaukoma. (Wang, 2010) Algoritma otomatis untuk segmentasi GCIPL sekarang tersedia dan terbukti terkait dengan kemampuan membedakan glaukoma yang baik. Penelitian ini mengkonfirmasi hasil ini; dan menemukan bahwa meskipun GCIPL memiliki akurasi diagnostik yang baik, tidak ada peningkatan yang signifikan dalam kinerja diagnostik GCC dibandingkan dengan GCIPL menggunakan SS-OCT atau SD-OCT. (Mwanza *et al.*, 2012)

Yang dan kawan-kawan menunjukkan bahwa, mirip dengan RNFL, baik GCIPL dan GCC menawarkan kemampuan yang baik untuk membedakan mata yang sehat dan glaukoma, dengan pemindaian SD-OCT yang menyediakan ukuran GCIPL dan GCC yang berguna seperti pemindaian makula SD-OCT. (Yang *et al.*, 2015)

Traynis dan kawan-kawan yang mengusulkan skema kerusakan glaukoma pada makula. Sel ganglion retina (RCG) di daerah makula yang paling rentan terhadap kerusakan glaukoma (makula inferior dan wilayah di luar 8 derajat makula pusat), menonjol ke kuadran inferior dan superior diskus optikus. Sedangkan RCG di daerah yang kurang rentan (makula superior), diproyeksikan ke daerah temporal diskus. (Traynis *et al.*, 2014)

Tabel 2. Studi OCT dengan parameter makula untuk diagnosis glaukoma

| Studi, tahun (Referensi) | Subjek | Jumlah mata | Baseline Mean Deviation (dB) | Alat | Parameter | AUC |
|---------------------------------|----------|----------------|---------------------------------------|----------------------|--------------------|------|
| (Kotowski <i>et al.</i> , 2011) | Glaukoma | 63 | -2.21 | Cirrus SD- OCT | Rata-rata GCC | 0.90 |
| | Suspek | 49 | -0.32 | | Rata-rata | 0.90 |
| | Glaukoma | 51 | -0.18 | | GCIPL | |
| | Normal | | | | | |
| (Mwanza <i>et al.</i> , 2012) | Glaukoma | 58 | -3.2 | Cirrus SD- OCT | GCIPL minimum | 0.96 |
| | Normal | 99 | 0.08 | | Rata-rata GCIPL | 0.94 |

| | | | | | | |
|---------------------------------|---------------|-----|--------|----------------------|--|------------------------|
| (Choi <i>et al.</i> , 2013) | Glaukoma | | | Cirrus SD- OCT | GCIPL minimum Rata-rata GCIPL | Awal, Moderat/Berat |
| | Awal | 164 | -2.68 | | | 0.90 / 0.96 |
| | Moderat/Berat | 142 | -12.41 | | | 0.82 / 0.91 |
| | Normal | 119 | -0.22 | | | |
| (Takayama <i>et al.</i> , 2012) | Glaukoma | | | Cirrus SD- OCT | GCIPL minimum Rata-rata GCIPL | Semua/Awal/Berat |
| | Awal | 38 | -2.33 | | | 0.94 / 0.90 / 0.99 |
| | Berat | 20 | -14.2 | | | 0.87 / 0.82 / 0.96 |
| | Normal | 48 | -0.07 | | | |

AUC = area under receiver operating characteristics curve; GCIPL = ganglion cell inner plexiform layer.

2.6. Perbandingan Parameter OCT Makula dan OCT RNFL Peripapil

Ketebalan RNFL menunjukkan hubungan yang sedikit lebih kuat dengan penyakit dibandingkan dengan ketebalan retina makula. Tetapi temuan ini mungkin karena pengambilan sampel jaringan yang berisiko, karena hanya sekitar 50% sel ganglion retina yang ada di makula, namun hampir 100% sel ganglion retina dinilai dalam pemindaian OCT RNFL peripapil. Karena glaukoma adalah penyakit difus, kemampuan untuk mengukur kerusakan yang ditimbulkan oleh glaukoma di seluruh mata dapat memberikan penilaian RNFL peripapil keuntungan yang berbeda dibandingkan evaluasi ketebalan makula dalam mendeteksi glaukoma. (Manoj, 2019)

Guedes dkk. dan Wollstein dkk. melaporkan bahwa RNFL peripapil adalah parameter terbaik di antara banyak parameter pencitraan okular yang berbeda dalam hal membedakan glaukoma.(Guedes et al., 1999)(Wollstein et al., 2004) Sung et al menunjukkan bahwa ketebalan lapisan retina bagian dalam makula tersegmentasi memiliki kemampuan lebih baik daripada ketebalan makula total dan mirip dengan (tetapi tidak lebih baik dari) ketebalan RNFL peripapil dalam diagnosis glaukoma.(Sung *et al.*, 2012)

Dalam pemindaian RNFL, parameter nasal dan temporal diagnostik lebih buruk daripada rata-rata RNFL, parameter superior dan inferior. Di semua pemindaian GCIPL makula, parameter nasal (superonasal dan inferonasal) memiliki AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic) lebih rendah daripada rata-rata, superior, inferior, dan temporal. Kapasitas diagnostik RNFL mirip dengan daerah makula yang tersegmentasi (GCIPL, GCC), dan lebih baik dari ketebalan makula total. Meta-analisis ini memberikan estimasi gabungan dari AUROC, dibanding sensitivitas dan spesifisitas. (Kansal *et al.*, 2018)

Yang dan kawan-kawan, dalam studinya menunjukkan bahwa baik GCIPL dan GCC berpotensi sebagai parameter yang berguna untuk mengidentifikasi kerusakan glaukoma, bahkan pada tahap awal penyakit. Ukuran individu dengan kemampuan membedakan glaukoma tertinggi adalah SD-OCT yang diukur dengan GCC minimum (AUC = 0,86), GCIPL minimum (AUC = 0,86), dan RNFL peripapil superior (AUC = 0,90).(Yang *et al.*, 2015)

Pada glaukoma lanjut, ketika RNFL mencapai dasar, OCT makula akan lebih berguna. Hal ini juga dapat diterapkan pada pasien dengan miopia, yang memiliki variabilitas dalam morfologi diskus dan atrofi peripapiler. Dalam kedua situasi tersebut, perlu memastikan bahwa tidak ada patologi lain yang memengaruhi

makula sebelum menggunakan parameter makula untuk memantau perkembangan glaukoma.

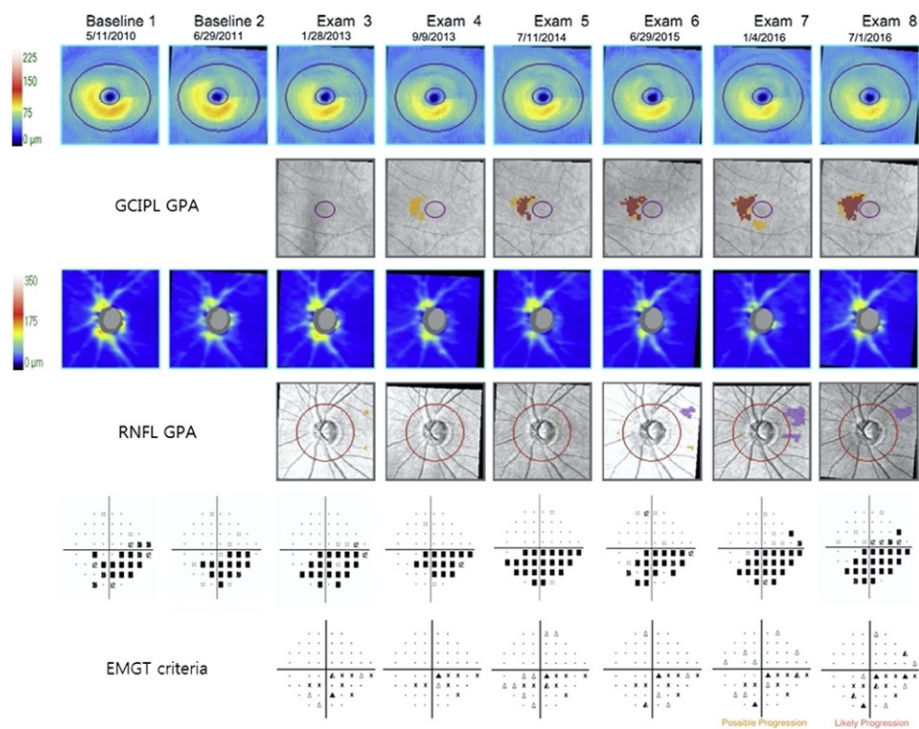
Floor effect pada pencitraan retina merupakan suatu titik dimana tidak ada suatu kerusakan yang terdeteksi. Beberapa studi memaparkan bahwa pada saat sudah mencapai advanced glaukoma, pengukuran menggunakan SD-OCT sudah tidak berguna untuk mengukur ketebalan RNFL karena adanya *floor effect*, sehingga tidak ada lapisan RNFL yang terdeteksi. Dengan adanya *floor effect* ini, mungkin mendeteksi jaringan residu (seperti sel glia, dan pembuluh darah), yang digunakan untuk memantau kerusakan struktural pada pasien glaukoma lanjut. (Steven M. Singer#, Marc Y. Fink, 2019)

Namun demikian dalam sebuah literatur yang lain mengatakan bahwa progresifitas dari penipisan RNFL melalui OCT hanya bisa mendeteksi pada glaukoma awal hingga moderat. Pada derajat berat, SD-OCT tidak terlalu berguna secara klinis karena adanya floor effect. Pada derajat advance, terjadi penipisan RNFL secara signifikan, jarang dibawah 50 μm dan hampir tidak pernah dibawah 40 μm karena adanya asumsi bahwa ada lapisan residu berupa glial atau jaringan non neural termasuk pembuluh darah. Pada tahap ini, pemantauan defek lapang pandangan berguna untuk memantau progresifitas. (Anjum Cheema, 2020)

Hal ini juga dikatakan oleh Saini et al, pada glaukoma advanced, RNFL akan terus mengalami penipisan namun tidak sampai pada titik 0, karena adanya sel berupa sel Muller, astroglia, mikroglia dan pembuluh darah yang tidak mengalami degenerasi. Rata-rata ketebalan RNFL pada bagian dasar (*floor*) yaitu 49,2 μm untuk spektralis, 57 μm untuk Cirrus. Ketika penipisan RNFL telah mencapai dasar, progresifitas penyakit masih dapat berjalan namun tidak dapat dideteksi oleh OCT RNFL. Untuk alasan ini, klinisi harus mempertimbangkan OCT makula

dan HVF 10-2 untuk memonitor progresifitas glaukoma advance. (Saini and Shen, 2020)

Guided Progression Analysis (GPA) GCIPL merupakan metode alternatif yang berguna untuk mendeteksi perkembangan penyakit pada glaukoma stadium lanjut. **Gambar 17** menunjukkan penipisan GCIPL progresif pada pria 65 tahun dengan POAG. Pada pemeriksaan awal, pasien ini memiliki defek VF sedang (MD, e8,20 dB) dan penipisan RNFL parah (58 μ m). Selama follow up 6 tahun, tidak ada perubahan struktural lebih lanjut yang terdeteksi oleh GPA RNFL sebagai akibat dari floor effect. Namun, penipisan GCIPL progresif terdeteksi pada papillomacular bundle oleh GPA GCIPL, bersama dengan progresi VF yang dinilai dengan kriteria Early Manifest Glaucoma Trial. (Shin *et al.*, 2017)



Gambar 17. Contoh kasus seorang pria 65 tahun dengan POAG menunjukkan penipisan progresif lapisan pleksiform seleinner ganglion (GCIPL) dan

perkembangan bidang visual (VF), meskipun lapisan serat saraf retina peripapiler (RNFL) telah mencapai pengukuran dasar. Guided Progression Analysis (GPA) mendeteksi penipisan GCIPL progresif pada papillomacular bundle pada 11 Juli 2014, dan kriteria Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) menunjukkan kemungkinan perkembangan VF pada 1 Juli 2016, sekitar 2 tahun kemudian. Selama tindak lanjut 6 tahun, tidak ada perubahan struktural lebih lanjut yang terdeteksi pada GPA RNFL sebagai akibat dari floor effect. (Shin *et al.*, 2017)

Tabel 3. Perbandingan pengukuran ketebalan makula dan RNFL peripapil untuk deteksi glaukoma menggunakan OCT.

| Penulis | Alat OCT | Penemuan Utama |
|--------------------------|-----------------|---|
| (Wollstein et al., 2004) | Prototype OCT | Ketebalan RNFL memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi untuk mendeteksi kelainan bidang visual daripada ketebalan makula |
| (Leung et al., 2005) | Stratus OCT | Ketebalan RNFL peripapil lebih baik dari ketebalan RNFL makula dan makula total dalam hal deteksi glaukoma dan korelasi fungsi visual |
| (Medeiros et al., 2005) | Stratus OCT | Ketebalan inferior parameter RNFL secara signifikan lebih baik daripada parameter ketebalan makula |
| (Na et al., 2012) | Cirrus OCT | Pengukuran ketebalan RNFL umumnya lebih unggul daripada ketebalan makula |

| | | |
|-------------------------|-------------------------|--|
| (Seong et al., 2010) | RTVue OCT | <p>Ketebalan retina bagian dalam makula menunjukkan glaukoma</p> <p>Kemampuan membedakan sebanding dengan ketebalan RNFL pada pasien dengan defek bidang visual awal</p> <p>Pada mata dengan defek lanjut atau perifer, pengukuran RNFL menunjukkan kemampuan diagnostik glaukoma yang lebih baik daripada pengukuran lapisan retina bagian dalam makula</p> |
| (Huang et al., 2011) | RTVue OCT | <p>Ketebalan RNFL rata-rata adalah parameter OCT yang optimal untuk mendeteksi glaukoma perimetrik.</p> <p>Evaluasi simultan pada morfologi diskus, RNFL dan ketebalan retina bagian dalam makula dapat meningkatkan akurasi diagnostik dalam mendiagnosis glaukoma</p> |
| (Nakatani et al., 2011) | SD-OCT Topcon 3D OCT | <p>Untuk diagnosis glaukoma awal, parameter makula memiliki daya pembeda yang tinggi dan reproduktifitas tinggi yang sebanding dengan parameter RNFL</p> |
| (Yang et al., 2015) | Cirrus HD-OCT | <p>Akurasi diagnostik GCIPL dan GCC serupa dengan RNFL untuk deteksi glaukoma.</p> |
| (Shin et al., 2017) | Cirrus HD-OCT | <p>GPA (Guided Progression Analysis) GCIPL memberikan pendekatan baru untuk mengevaluasi perkembangan glaukoma. Lebih</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | berguna untuk mendeteksi perkembangan pada stadium lanjut glaukoma daripada RNFL |
|--|--|--|

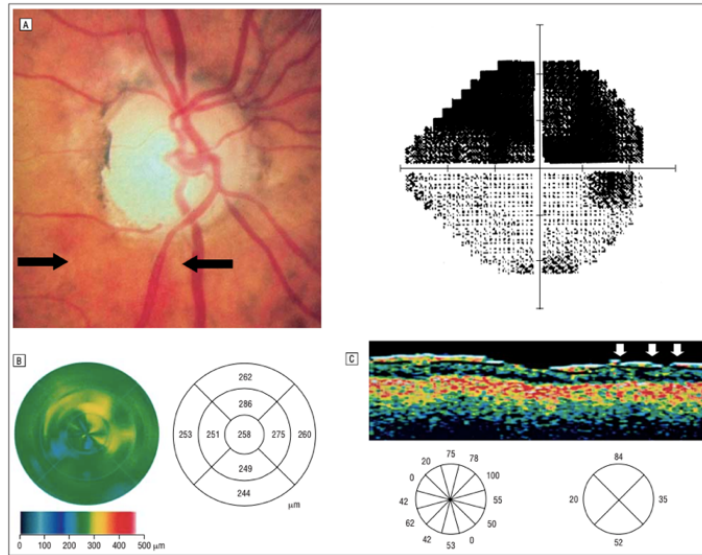
AUC = area under receiver operating characteristics curve; GCC = ganglion cell complex; GCIPL = ganglion cell inner plexiform layer; MD = mean deviation; ONH = optic nerve head; RNFL = retinal nerve fibre layer; SD-OCT = spectral domain-optical coherence tomography; HD-OCT = high definition-optical coherence tomography.

2.7. Kesesuaian OCT Makula dan Lapang Pandangan

Zeimer., dkk. melaporkan korelasi yang signifikan antara defek lapang pandang glaukoma dan pengurangan ketebalan makula menggunakan topografi retina (penganalisis ketebalan retina) berdasarkan prinsip-prinsip biomikroskopi slit lamp.(Zeimer et al., 1998)

Hubungan antara ketebalan makula dan bidang visual juga dilaporkan oleh peneliti lain; Greenfield et al melaporkan bahwa rata-rata ketebalan makula yang diukur dengan Optical Coherence Tomography (OCT; Zeiss-Humphrey, Dublin, CA) pada 59 mata (29 mata subjek normal dan 30 mata glaukoma) secara signifikan berkorelasi dengan defek rata-rata bidang visual. (Greenfield et al, 2003)

Ilustrasi hubungan antara defek lapang pandang dan RNFL dan ketebalan makula pada suatu kasus : (Greenfield et al, 2003)

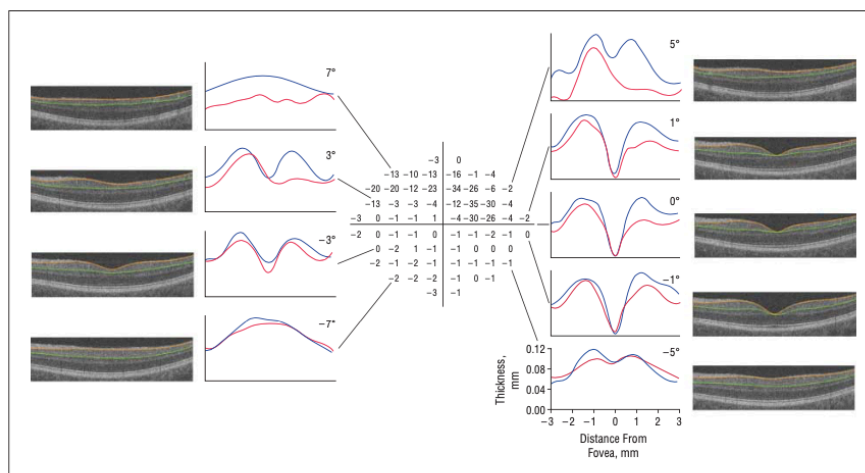


Gambar 18. Sebuah foto diskus optik (A) menunjukkan mata glaukoma dengan hilangnya tepi saraf inferior yang terkait dengan defek RNFL berbentuk baji yang terlihat (panah) dan depresi arkuata superior yang sesuai. Peta makula yang dihasilkan OCT (B) dan gambar RNFL (C) masing-masing menunjukkan penipisan kuadran makula inferior dan RNFL peripapiler (panah). Peta topografi makula terdiri dari 3 area konsentris (diameter 1,0 mm, 2,2 mm, dan 3,4 mm) dari mana pengukuran secara kuadran dihasilkan setelah mengeluarkan area pusat 1,0 mm yang mengandung sedikit atau tidak ada sel ganglion retina. (Greenfield et al, 2003)

Wang et al menemukan bahwa ketebalan lokal RGC ditambah lapisan pleksiform dalam (RGC+IPL) dapat diperoleh dari pemindaian OCT domain frekuensi menggunakan prosedur segmentasi manual dan bahwa tindakan ini menunjukkan kesesuaian kualitatif dengan hilangnya sensitivitas bidang visual lokal. Namun, relatif sedikit yang telah dilakukan untuk membandingkan hilangnya sensitivitas lokal dengan penipisan RGC+IPL lokal, meskipun berbagai penelitian

membandingkan ukuran global dari ketebalan daerah retina bagian dalam di makula.(Wang, 2010)

Untuk menguji kelayakan dalam membandingkan hilangnya sensitivitas bidang visual lokal (kehilangan fungsional) dengan hilangnya RGC dan aksonnya (kerusakan struktural), Wang et al membandingkan ketebalan lapisan RGC+ dengan defek lapang pandang 10-2 pada 1 mata dengan glaukoma. Hilangnya sensitivitas bidang visual tampaknya sesuai dengan penipisan lapisan RGC+ (Gambar 5). Keterbatasan contoh ini yaitu kurangnya kelompok kontrol yang sesuai.(Wang, 2010)



Gambar 19. Deviasi total lapang pandang 10-2 pada mata kiri pasien dengan glaukoma. Gambar scan (kanan dan kiri) dari volume scan 6x6 mm dan sesuai dengan garis horisontal pada poin tes 10-2, yang terlihat pada garis hitam. Batas segmentasi pada RGC+IPL (RGC+) terlihat pada garis warna orange dan hijau. Ketebalan lapisan RGC+ (jarak antara batas orange dan hijau) terlihat sebagai garis merah pada grafik, dengan ketebalan dari kontrol tunggal dengan umur yang sama terlihat pada garis biru di grafik. (Wang, 2010)

Dalam sebuah studi yang membandingkan loss in sensitivity yang diukur menggunakan standard automatic perimetry (SAP) dengan ketebalan lapisan sel ganglion retina lokal (RGC) yang diukur menggunakan frekuensi-domain optical coherence tomography pada makula pasien glaukoma. Raza dkk. menemukan hubungan yang kuat antara hilangnya sensitivitas SAP dan penurunan ketebalan RGC+IPL lokal. Hubungan ini ditingkatkan setelah memperhitungkan perpindahan anatomis dari RGC. Menggabungkan ketebalan RGC+IPL lokal dengan kehilangan bidang SAP lokal dapat membantu menentukan derajat kerusakan glaukoma awal pada makula.(Raza *et al.*, 2011)

Sebuah studi oleh Traynis dkk. menyimpulkan kerusakan makula muncul bersama dengan defek perifer pada pasien suspek glaukoma dan pasien dengan glaukoma derajat awal (mean deviation (MD), ≥ -6.00 dB, yang didokumentasikan dari tes visual field (VF) 10-2. (Traynis *et al.*, 2014)

Glaukoma secara tradisional dianggap mempengaruhi bidang visual perifer (VF). Namun, semakin banyak bukti telah menunjukkan bahwa glaukoma awal dikaitkan dengan kerusakan makula struktural (pusat $\pm 8^\circ$) pada sel ganglion retina dan bahwa korelasi struktur-fungsi yang kuat dapat ditunjukkan selama pengujian VF sentral. Kerusakan fungsional makula paling baik dideteksi dengan menggunakan strategi 10-2 VF karena cacat parasentral kecil mungkin berada di antara grid 6° dari 24-2 VF.(Traynis *et al.*, 2014) (Grillo *et al.*, 2016)

2.8. Keterbatasan Pengukuran Ketebalan Makula

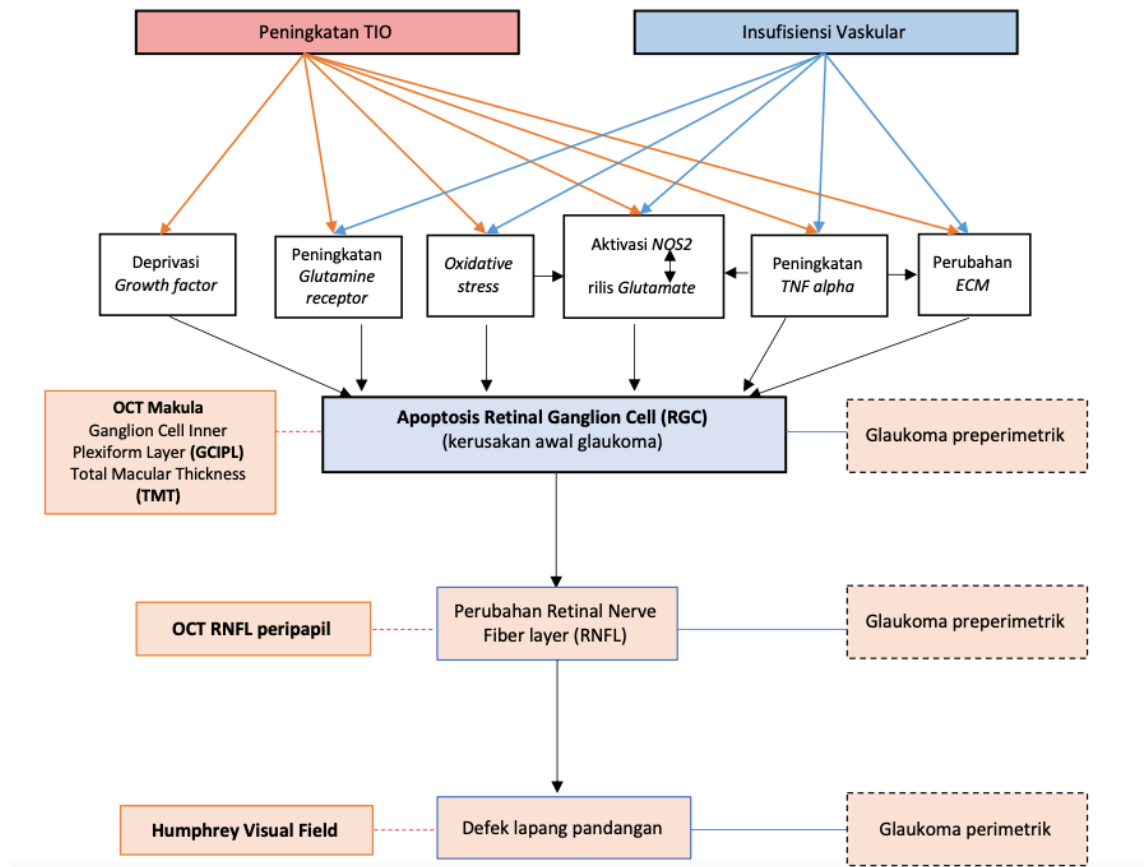
Pengukuran ketebalan makula memiliki beberapa keterbatasan ketika digunakan untuk mendiagnosis glaukoma. Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi pengukuran makula untuk deteksi glaukoma dan hubungannya

dengan tes fungsional adalah penjumlahan spasial dalam penglihatan sentral. Penjumlahan spasial menjadi faktor signifikan yang mempengaruhi hubungan struktur-fungsi dalam makula. Ketika perimetri otomatis standar (SAP) digunakan sebagai tes fungsional, sementara lapisan retina bagian dalam menipis, pembesaran area penjumlahan total, yaitu, area *Ricco*, mengkompensasi penurunan sensitivitas SAP terutama pada glaukoma awal untuk mempertahankan ambang konstan pada area ini. Ini dapat menyebabkan hubungan struktur-fungsi yang terganggu antara ketebalan makula dan sensitivitas SAP dan dengan demikian mempengaruhi kinerja diagnostik pengukuran makula. (Sung *et al.*, 2012)

Wollstein dkk berdasarkan penemuannya tidak merekomendasikan penggunaan rutin pemindaian OCT makula saja untuk deteksi glaukoma kecuali ada patologi okular yang menghambat pemindaian daerah peripapiler. (Wollstein *et al.*, 2004)

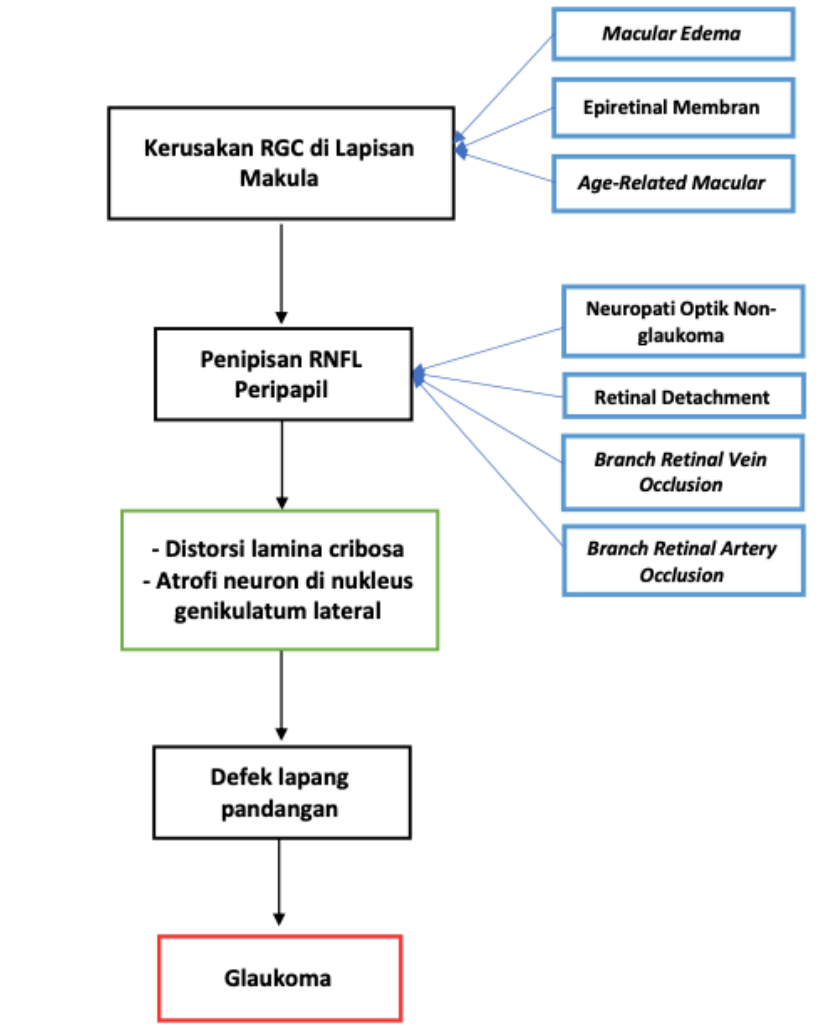
Penting untuk ditekankan bahwa pengukuran ketebalan makula memiliki penggunaan terbatas untuk memantau glaukoma pada mata dengan komorbiditas makula. Pengganggu pengukuran ketebalan makula oleh penyakit makula non-glaukoma seperti diabetes dan degenerasi makula, yang secara langsung mempengaruhi ketebalan makula dan dapat mengaburkan atau memperberat kelainan yang terlihat pada glaukoma. (Manoj, 2019) Dengan demikian, mata dengan diabetes atau makulopati terkait usia bukanlah kandidat untuk memantau perubahan ketebalan makula sebagai strategi untuk diagnosis glaukoma atau deteksi perkembangan glaukoma. (Greenfield *et al.*, 2003)

2.9. Kerangka Teori



Gambar 20. Kerangka Teori

2.10. Kerangka Konsep



Keterangan :

- : Variabel Independen
- : Variabel Dependen
- : Variabel Perancu
- : Variabel Antara

Gambar 21. Kerangka Konsep