

**HUBUNGAN DROPOUT MIKROVASKULAR PARAPAPILLARY
DENGAN LAPANG PANDANGAN PADA GLAUKOMA**

*ASSOCIATION OF PARAPAPILLARY MICROVASCULAR
DROPOUT WITH VISUAL FIELD IN GLAUCOMA*

LIEM MEYSIE KRISTI HARLIMTON



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
BAGIAN ILMU KESEHATAN MATA FAKULTAS KEDOKTERAN**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**HUBUNGAN DROPOUT MIKROVASKULAR PARAPAPILLARY
DENGAN LAPANG PANDANGAN PADA GLAUKOMA
TESIS**

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

Program Studi

Ilmu Kesehatan Mata

Disusun dan diajukan oleh:

LIEM MEYSIE KRISTI HARLIMTON

C025 191 006

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MATA

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**HUBUNGAN DROPOUT MIKROVASKULAR
PARAPAPILLARY DENGAN LAPANG PANDANGAN PADA
GLAUKOMA**

Disusun dan diajukan oleh
LIEM MEYSIE KRISTI HARLIMTON

Nomor Pokok : C025 191 006

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 2 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 Tennisanna Devi, Sp.M(K), M.Si.M.Kes
NIP. 19740721 200212 2 007



Ketua Program Studi,

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



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 "Hubungan Dropout Mikrovaskular Parapapillary dengan Lapang Pandangan pada 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, 2 Agustus 2023



LIEM MEYSIE KRISTI HARLIMTON

C025 191 006

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 **“HUBUNGAN DROPOUT MIKROVASKULAR PARAPAPILLARY DENGAN LAPANG PANDANGAN PADA 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 saya Wilson Harlimton dan Fanny Wijaya, serta saudara-saudara saya tersayang Jeey Kristi Harlimton dan Cynthia Kristi Harlimton, serta calon pasangan saya Ben Pangestu Kusuma serta keluarga besar atas segala doa, kesabaran, 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. dr. Burhanuddin Bahar, MS 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. 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.
5. dr. Ririn Nislawati, Sp.M(K), M.Kes, selaku penguji dan dosen Bagian Ilmu Penyakit Dalam 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.Med.Ed, Dr. dr. Halimah Pagarra, Sp.M(K), dr. Suliati P. Amir, Sp.M, Med.Ed, Dr. dr. Purnamanita Syawal, Sp.M, M.Kes, M.Kes, Dr. dr. Noor Syamsu, Sp.M(K), MARS, M.Kes, dr. H. Muhammad Ichsan, Ph.D, Sp.M(K), Dr. dr. Marlyanti N. Akib, Sp.M(K), M.Kes, Dr. dr. Yunita, 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, 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, Sp.M, dr. Idayani Panggalo, Sp.M, dr. Muh. Irfan Kamaruddin, Sp.M, MARS dan dr. Dyah Ayu Windy, Sp.M, dr. Sultan Hasanuddin, Sp.M atas segala bentuk bimbingan, nasehat, dan ilmu yang telah diberikan selama proses pendidikan.
7. Para sampel penelitian saya yang telah terlibat menjadi subjek penelitian.
8. Staf Poli Mata RSP Universitas Hasanuddin terutama Kak Ilyas dan Kak Dude yang telah membantu dalam proses penelitian.
9. Teman seangkatan: dr. Nurul Rezki, dr. Rahmat Priyangga Rakatama, dr. Desti Priani, dr. Nabita Aulia, dan dr. Herin Arini yang telah banyak membantu dan menyertai perjalanan pendidikan sejak awal hingga saat ini.

10. Seluruh teman sejawat peserta PPDS Bagian Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terutama dr. Ahdini yang selalu memberikan dukungan selama ini.
11. 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. Semoga Tuhan selalu memberkati kita semua.

Makassar, Agustus 2023

Liem Meysie Kristi Harlimton

ABSTRAK

LIEM MEYSIE KRISTI HARLIMTON, Hubungan Dropout Mikrovaskular Lapisan Dalam Parapapillary dengan Lapang Pandangan pada Glaukoma (dlbimbing oleh Noro Waspodo, Andi Tenrisanna Devi, dan Burhanuddin Bahar)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara dropout mikrovaskular lapisan dalam parapapillary dengan lapang pandangan pada penderita glaukoma. Penelitian dilakukan dengan desain penelitian *cross-sectional* dan *non-randomized*. Sesuai dengan sampel yang ditentukan, didapatkan partisipan sejumlah 29 mata dengan glaukoma sudut terbuka, sudut tertutup, maupun glaukoma normotensi dengan derajat yang bervariasi dari glaukoma awal, moderat hingga berat. Pada semua partisipan dilakukan pemeriksaan untuk menentukan diagnosis glaukoma, ketebalan lapisan *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) dengan menggunakan *Optical Coherence Tomography* (OCT), dan pencitraan *Optical Coherence Tomography Angiography* (OCTA) untuk melihat gambaran mikrovaskular peripapil. Sampel dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok dengan dropout mikrovaskular (DMv) dan tanpa DMv. Uji beda parameter lapang pandangan dan ketebalan RNFL dianalisis menggunakan uji Mann-Whitney, hubungan topografi antara DMv dan lapang pandangan dianalisis menggunakan korelasi Spearman. Sedangkan hubungan struktur-fungsi ditunjukkan dan dibandingkan dalam *scatterplot*.

Hasil penelitian menunjukkan ada perbedaan yang signifikan dalam parameter lapang pandangan dan ketebalan RNFL antara kelompok dengan DMv dan tanpa DMv ($p < 0.05$). Terdapat hubungan topografi antara DMv dan sensitivitas lapang pandangan. Selain itu, hubungan struktur-fungsi menunjukkan pada kelompok dengan DMv, keparahan sensitivitas lapang pandangan lebih terlihat daripada ketebalan RNFL.

Kata kunci: Glaukoma, dropout mikrovaskular, lapang pandangan, retinal nerve fiber layer

ABSTRACT

LIEM MEYSIE KRISTI HARLIMTON, *Relationship of Parapapillary Inner Layer Microvascular Dropout with Visual Field in Glaucoma (supervised by Noro Waspodo, Andi Terrisanna Devi, dan Burhanuddin Bahar)*

This study aims to determine the association between microvascular dropout in the parapapillary layer and visual field in patients with glaucoma.

The study was conducted in a cross-sectional and non-randomized research design. In accordance with the specified sample, a total of 29 eyes with open-angle, closed-angle, and normotensive glaucoma with varying degrees from early, moderate to severe glaucoma were obtained. All participants were examined to establish the diagnosis of glaucoma, Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) thickness, using Optical Coherence Tomography (OCT) and Optical Coherence Tomography Angiography (OCTA) imaging to view peripapillary microvascular images. The samples were divided into two groups, those with microvascular dropout (MvD) and those without MvD. The difference test of visual field parameters and RNFL thickness was analyzed using Mann-Whitney test, the topographic relationship between MvD and visual field was analyzed using Spearmann correlation. The structure-function relationship was shown and compared in scatterplots.

The results showed that there were significant differences in visual field parameters and RNFL thickness between the groups with MvD and without MvD. There was a topographical relationship between MvD and visual field sensitivity. Additionally, the structure-function relationship suggested that in the group with MvD, the severity of visual field sensitivity was more pronounced than RNFL thickness.

Keywords: Glaucoma, microvascular dropout, visual field, retinal nerve fiber layer

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
ABSTRAK.....	ii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL	ii
DAFTAR GAMBAR	ii
DAFTAR SINGKATAN.....	1
BAB I PENDAHULUAN.....	2
I.1. LATAR BELAKANG	2
I.2. RUMUSAN MASALAH	6
I.3. TUJUAN PENELITIAN	6
I.3.1 Tujuan Umum	6
I.3.2 Tujuan Khusus.....	6
I.4. HIPOTESIS PENELITIAN.....	7
I.5. MANFAAT PENELITIAN	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. RETINA DAN VASKULARISASI RETINA	8
2.2. GLAUKOMA	13
2.3. PERANAN VASKULAR PADA GLAUKOMA	17
2.4. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY (OCTA).....	22
2.5. OCTA DAN FUNGSI VISUAL.....	35

2.6.	KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	38
2.7.	KERANGKA KONSEP	39
BAB III METODOLOGI PENELITIAN		40
3.1.	DESAIN PENELITIAN	40
3.2.	TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	40
3.4.	KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI	40
3.5.	BESAR SAMPEL	41
3.6.	METODE PENGUMPULAN SAMPEL	42
3.7.	SARANA PENELITIAN	42
3.8.	DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBYEKTIF	43
3.9.	PROSEDUR PENELITIAN	45
BAB IV HASIL PENELITIAN		49
BAB V PEMBAHASAN		56
BAB VI PENUTUP		65
6.1.	KESIMPULAN	65
6.2.	SARAN	65
DAFTAR PUSTAKA		66

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik dasar dari kelompok tanpa DMv dan kelompok dengan DMv	50
Tabel 2. Perbandingan dari parameter lapang pandangan pada kelompok tanpa DMv dan kelompok DMv	51
Tabel 3. Perbandingan dari ketebalan RNFL pada kelompok tanpa DMv dan kelompok DMv	52
Tabel 4. Hubungan topografi DMv sektoral terhadap sensitivitas retinal	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Arteri dan vena retina sentralis.....	11
Gambar 2. Anatomi vaskularisasi nervus optik	13
Gambar 3. Volume aliran darah dalam arteri siliaris posterior dapat dipengaruhi oleh stress dan peregangan berkaitan dengan tekanan intraokular dalam sklera peripapiler.....	19
Gambar 4. Faktor penyebab apoptosis RGC pada glaukoma.....	21
Gambar 5. OCTA pada diskus glaukomatosa dari papil saraf optik (kiri) dan diskus optik yang sehat (kanan).....	23
Gambar 6. OCTA pada mata normal dari slab lapisan serabut saraf (A), slab lapisan sel ganglion (B), slab lapisan nuklear dalam (C), dan slab koroidal (D).	24
Gambar 7. Ciri-ciri OCTA pada mata glaukomatosa pada tahap penyakit ringan.	25
Gambar 8. Perbandingan angiogram peripapiler retina	26
Gambar 9. Kasus representatif dengan penilaian zona avaskular fovea.	29
Gambar 10. Kasus representatif dari kelompok operasi dengan foto pre-operatif, postoperatif, dan superimposisi.	31
Gambar 11. Kerangka teori.....	38
Gambar 12. Kerangka konsep.....	39
Gambar 13. Perkiraan besar sampel penelitian dengan menggunakan Normogram Harry King	42

Gambar 14. Alur penelitian	48
Gambar 15. Slope dari plot regresi menunjukkan hubungan ketebalan RNFL dan sensitivitas retina yang dibandingkan antara kelompok tanpa DMv dan kelompok dengan DMv.....	55

DAFTAR SINGKATAN

DMv	: Dropout mikrovaskular
MD	: <i>Mean deviation</i>
MMP	: <i>Matrix metalloproteinase</i>
NI	: Inferonasal
NOS	: <i>Nitric oxide synthase</i>
NS	: Superonasal
NTG	: <i>Normotension glaucoma</i>
N	: Nasal
OCT	: <i>Optical coherence tomography</i>
OCTA	: <i>Optical coherence tomography angiography</i>
PACG	: <i>Primary angle closure glaucoma</i>
POAG	: <i>Primary open angle glaucoma</i>
PSD	: <i>Pattern standard deviation</i>
RGC	: <i>Retinal ganglion cell</i>
RNFL	: <i>Retinal nerve fiber layer</i>
RPE	: <i>Retinal pigment epithelium</i>
TGF	: <i>Transforming growth factor</i>
TIO	: Tekanan intraokular
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TI	: Inferotemporal
TS	: Superotemporal
T	: Temporal
VFI	: <i>Visual field index</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

Glaukoma merupakan kelompok penyakit dengan neuropati optik yang konsisten dengan remodeling elemen jaringan konektif dari papil nervus optik dan hilangnya jaringan neural yang berkaitan dengan perkembangan pola tertentu dari disfungsi visual (American Academy of Ophthalmology, 2019b).

Glaukoma merupakan kekhawatiran kesehatan masyarakat yang signifikan karena merupakan penyebab kebutaan kedua terbesar setelah katarak, dan kebutaan yang disebabkan umumnya tidak dapat pulih kembali. Diperkirakan bahwa 57.5 juta orang di dunia mengalami glaukoma primer sudut terbuka (*Primary Open Angle Glaucoma*, POAG), dengan prevalensi global sebesar 2.2%. Di Eropa, 7.8 juta orang mengalami POAG dan prevalensi total adalah 2.51%. Jenis glaukoma paling umum di Inggris adalah POAG, yang melibatkan 2% dari individu berusia lebih dari 40 tahun dan 10% dari individu berusia di atas 75 tahun; Glaukoma primer sudut tertutup (*Primary Angle Closure Glaucoma*, PACG) tidak sesering POAG dan hanya melibatkan 0.17% individu berusia kurang dari 40 tahun. Pada tahun 2020, diperkirakan sekitar 76 juta orang akan mengalami glaukoma, dimana akan meningkat hingga 111.8 juta pada tahun 2040. Di Indonesia sendiri, menurut Riskesdas tahun 2007 prevalensi glaucoma sebesar 0.46%, artinya sebanyak 4 sampai 5 orang dari

1000 penduduk Indonesia menderita glaukoma. Pada tahun 2017, jumlah kasus baru glaukoma pada pasien rawat jalan di rumah sakit di Indonesia adalah 80.548 kasus (Allison et al., 2020; Kementerian Kesehatan RI, 2019).

Ciri klinis utama dari POAG yaitu *cupping* dari diskus optik dan penyempitan lapangan visual terkait, yang tidak disertai oleh penyempitan sudut iridokorneal. Peningkatan tekanan intraokular juga merupakan faktor risiko yang penting dan dipertimbangkan sebagai faktor kausatif pada glaukoma. Dengan demikian, terdapat beberapa pemeriksaan yang dibutuhkan dalam menegakkan diagnosis dan juga memantau perkembangan penyakit glaukoma, yaitu pemeriksaan funduskopi atau slitlamp untuk mengamati perubahan diskus optik; perimetri untuk mengamati penyempitan lapangan visual; gonioskopi untuk mengamati penyempitan sudut iridokornea; dan tonometri untuk melihat tekanan intraokular. (Y. H. Kwon et al., 2009)

Penilaian terhadap defek lapang pandangan merupakan indeks utama dari akibat glaukoma terhadap fungsional yang berkaitan langsung dengan kualitas hidup pasien. Perubahan lapang pandangan digunakan sebagai *endpoint* primer untuk menilai progresivitas pada studi glaukoma terbaru, dan pengukurannya menjadi landasan dalam penanganan glaukoma termasuk pengambilan keputusan terapeutik (Chauhan et al., 2008).

Patogenesis pasti mengenai glaukoma belum sepenuhnya dimengerti. Salah satu teori yang diajukan untuk menjelaskan kematian sel ganglion pada glaukoma adalah teori vaskular, di mana dinyatakan bahwa kematian sel ganglion retina (*Retinal ganglion cell*, RGC) terjadi sebagai konsekuensi penurunan suplai darah. Salah satu

dasar dari teori vaskular ini adalah aliran darah okular, di mana merupakan kontributor penting dalam degenerasi nervus optik glaukoma. Studi telah menunjukkan bahwa gangguan pada hemodinamik okular memiliki peran yang signifikan dalam patogenesis POAG. Namun dikatakan masih berupa kontroversi apakah aliran darah okular merupakan kejadian primer yang menyebabkan kematian RGC atau merupakan fenomena sekunder yang dihasilkan oleh kehilangan sel ganglion. Kemungkinan lain adalah peregangan pada sklera peripapiler terkait dengan tekanan intraokular mempengaruhi perfusi melalui cabang-cabang sklera dari arteri siliaris posterior brevis. Secara teori, terjadi penurunan volume aliran yang melalui lingkaran Zinn Haller dan pembuluh-pembuluh darah kecil yang lewat di anterior ke nervus prelaminar, secara transversal ke dalam area insersi laminar, dan di posterior menuju cabang pial yang menyuplai nervus optik retrolaminar (Ahmad, 2016).

Glaukoma merupakan neuropati degeneratif optik multifaktorial yang ditandai dengan kerusakan RGC dan lapisan serat saraf retina yang menyebabkan perubahan pada papil optik. Meskipun glaukoma merupakan penyakit multifaktorial, peran potensial dari mikrovaskular telah dikenali. Utamanya, dropout mikrovaskular (DMv) parapapilar, di mana dapat didefinisikan sebagai cedera mikrovaskular terletak baik di sklera maupun koroid parapapillary. Mikrovaskular lapisan dalam parapapillary memiliki sumber perfusi yang sama (yaitu, arteri siliaris posterior brevis) dengan vaskular yang memperdarahi jaringan laminar dan prelaminar, perubahan vaskular atau mekanik pada struktur papil bagian dalam dapat bermanifestasi sebagai DMv lapisan dalam. DMv dan gangguan lapang pandangan dapat berkaitan secara tidak

langsung melalui lamina cribrosa dan cedera akson RGC, juga dapat secara langsung berkaitan dengan perubahan fungsional dari akson RGC. Telah ada beberapa studi terbaru menyatakan keterkaitan antara kedua parameter ini namun masih belum jelas bagaimana hubungan antara kedua parameter ini (Suh et al., 2018).

Optical coherence tomography angiography (OCTA) adalah sebuah modalitas pemeriksaan baru yang non-invasif yang menyediakan penilaian vaskularisasi retina dan papil optik baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Dengan OCTA, pergerakan sel darah merah digunakan sebagai kontras untuk menggambarkan pembuluh darah dari jaringan yang tidak bergerak. Pada mata dengan glaukoma, perubahan yang dapat diamati pada OCTA adalah penurunan densitas pembuluh darah superfisial pada area peripapiler dan makula, dan kehilangan koriokapilaris sepenuhnya pada regio lokal atrofi parapapillary (dropout mikrovaskular). Pengukuran OCTA memiliki variasi reproduibilitas yang dapat diterima dan dapat membedakan dengan jelas mata yang glaukoma dari mata normal. OCTA memiliki kemampuan lebih besar dalam memantau progresi glaukoma pada kerusakan glaukoma lanjut, dan dapat memberikan informasi mengenai pasien glaukoma yang memiliki risiko progresi lebih tinggi. (Rao, Kadambi, et al., 2017; Rao, Pradhan, Weinreb, Dasari, et al., 2017).

Melihat tingginya prevalensi glaukoma dan beratnya dampak kebutaan yang diakibatkan, khususnya POAG, serta informasi lebih lanjut yang dapat diberikan oleh modalitas OCTA, khususnya dalam diagnosis dan pemantauan progresifitas POAG; dimana sejauh penelusuran kepustakaan yang ada belum ditemukan laporan mengenai perbandingan drop-out microvascular peripapillary dan defek lapangan

padang pada pasien glaukoma di Indonesia, karena itu dipandang perlu untuk dilakukan penelitian tentang OCTA pada pasien glaukoma sebagai salah satu pemeriksaan diagnosis dan pemantauan.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang yang telah dikemukakan, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Bagaimana hubungan dropout mikrovaskular (DMv) lapisan dalam parapapillary dengan lapang pandangan dan glaukoma?

I.3. TUJUAN PENELITIAN

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan *dropout mikrovaskular (DMv)* lapisan dalam parapapillary dan lapang pandangan pada subjek dengan glaukoma.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran dropout mikrovaskular (DMv) lapisan dalam parapapillary pada subjek dengan glaukoma
2. Mengetahui hubungan dropout mikrovaskular (DMv) lapisan dalam parapapillary dengan lapang pandangan dengan glaukoma

I.4. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Terdapat hubungan dropout mikrovaskular (DMv) lapisan dalam parapapillary dan lapang pandangan pada subjek dengan glaukoma, yaitu adanya dropout mikrovaskular memberikan gambaran lapang pandangan yang lebih buruk

I.5. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat Keilmuan

Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya pengetahuan dan wawasan tentang hubungan dropout mikrovaskular (DMv) lapisan dalam parapapillary dengan lapang pandangan pada subjek dengan glaukoma di RS Universitas Hasanuddin dan Klinik JEC-Orbita Makassar

2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi dalam patomekanisme dan pemantauan terhadap subjek dengan glaukoma di RS Universitas Hasanuddin dan Klinik JEC-Orbita Makassar

3. Manfaat bagi Peneliti

Untuk memperluas wawasan keilmuan dan pengetahuan peneliti mengenai dropout mikrovaskular pada pasien glaukoma sehingga dapat diaplikasikan pada tugas pelayanan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. RETINA DAN VASKULARISASI RETINA

Retina merupakan lapisan terdalam bola mata (tunika intima atau tunika interna) yang terdiri dari jaringan saraf yang akan menangkap cahaya yang masuk ke mata. Retina terdiri atas jaringan transparan yang melekat pada $\frac{3}{4}$ dinding posterior bola mata. Retina melekat kuat pada daerah diskus optikus dan ora serata. Retina juga melekat pada vitreous base. (American Academy of Ophthalmology, 2019a; Duane et al., 2005)

Makula lutea atau bintik kuning merupakan bagian dari retina yang banyak mengandung pigmen xantophil atau pigmen kuning. Daerah makula secara histologis digambarkan sebagai area yang terdiri atas 2 atau lebih lapisan ganglion dengan diameter 5-6 mm dan berada di tengah antara arkade vaskular nasal dan temporal. (American Academy of Ophthalmology, 2019a)

1. Fovea

Daerah sentral makula disebut sebagai fovea sentralis, dimana secara anatomis dan komposisi sel fotoreseptornya merupakan daerah dengan spesialisasi untuk ketajaman spasial dan penglihatan warna. Daerah ini memiliki tingkat kepadatan sel konus tertinggi. Di tengah fovea terdapat

struktur khusus, disebut foveolar, dimana tidak terdapat sel batang dan sel konus biru.

2. Parafovea

Di sekitar lingkaran fovea, terdapat area yang disebut area parafoveal, dimana pada area ini terdapat lapisan sel ganglion, lapisan inti dalam, dan lapisan pleksiform dalam, dan lapisan pleksiform luar yang tebal (American Academy of Ophthalmology, 2019b).

3. Perifovea

Regio ini merupakan lingkaran terluar regio anatomis sentral retina. Daerah ini berbeda dengan parafovea karena daerah ini memiliki kepadatan sel konus yang jarang. Pada daerah ini pula mulai terdapat sel batang dan semakin ke temporal, tingkat kepadatan sel batang ini semakin tinggi. (American Academy of Ophthalmology, 2019c)

4. Diskus optik

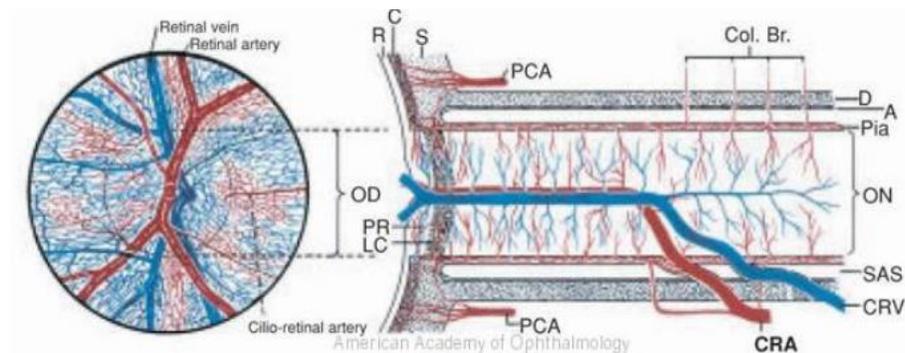
Nervus optik meninggalkan retina sekitar 3 mm di sebelah medial makula lutea, tepatnya pada diskus optik. Nervus optik terdiri atas akson RGC, sel glia, matriks ekstraseluler, dan pembuluh darah. Nervus optic manusia terdiri dari sekitar 1.2-1.5 juta axon dari RGC. Bagian tengah dari diskus optik sedikit terdepresi dimana daerah ini ditembus oleh arteri dan vena arteri sentralis. Pada diskus optik tidak terdapat sel batang maupun sel konus, sehingga daerah ini tidak sensitif pada rangsangan cahaya dan disebut *blind spot*.

Nervus optik merupakan koneksi neural antara neurosensoris retina dan otak. Pengertian dari penampakan normal dan patologis dari nervus optic dapat mendeteksi glaukoma dan juga dalam pemantauan glaukoma. (American Academy of Ophthalmology, 2019c; Kaufman et al., 2003)

5. Ora serrata

Merupakan daerah perbatasan retina. Pada daerah ini lapisan jaringan saraf tipis, kurang vaskularisasi, dan memiliki hubungan yang rapat dengan vitreous base dan zonula fibers. (Duane et al., 2005)

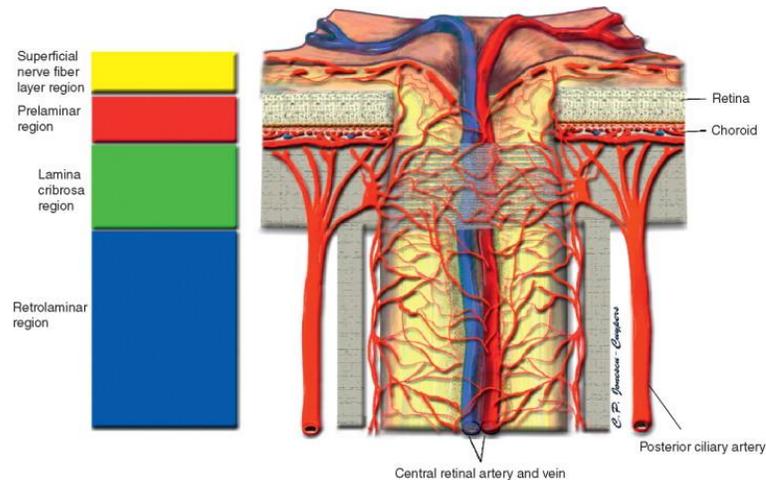
Pembuluh darah retina berasal dari dua sumber yaitu kapiler koroid, dan arteri serta vena retina sentralis. Kapiler koroid menyuplai 1/3 bagian luar termasuk sel konus dan sel batang, RPE dan lapisan inti luar. Arteri dan vena retina sentralis menyuplai 2/3 bagian dalam retina sampai tepi dalam lapisan inti dalam. Arteri retina sentralis terbagi menjadi cabang superior dan inferior. Kemudian cabang ini terbagi menjadi cabang superior dan inferior nasal dan temporal. Cabang dari arteri dan vena retina sentralis muncul dari bagian tengah diskus optikus, biasanya ke arah nasal. Cabang nasal berjalan ke arah ora serrata, sementara cabang temporal melengkung di atas dan di daerah fovea sentralis. (American Academy of Ophthalmology, 2019b)



Gambar 1. Arteri dan vena retina sentralis.

Suplai arteri dari nervus optik anterior seluruhnya dari cabang arteri oftalmika melalui arteri siliaris posterior brevis yang memasuki area posterior bola mata. Arteri ini masuk melalui sklera perineural dari bola mata posterior untuk memperdarahi koroid peripapiler. Beberapa arteri siliaris posterior brevis melalui sklera langsung menuju ke koroid, sedangkan sebagian lain terbagi dalam sklera untuk memperdarahi koroid maupun nervus optik. Sirkulus arterial yang diskontinu, *sirkulus Zinn-Haller* biasanya dapat ditemukan dalam sklera perineural. Arteri retinal sentralis dan juga sebuah cabang orbital posterior dari arteri oftalmika, masuk ke dalam nervus optik sekitar 10-15 mm posterior dari bola mata. Lapisan serabut saraf superfisial menerima suplai darah utama oleh cabang arteriol retina yang berasal dari arteri retina sentral. Pembuluh-pembuluh darah kecil ini, yang disebut pembuluh darah epipapiler, berasal dari lapisan serabut saraf peripapiler dan melintas menuju pusat papil nervus optik. Cabang kapiler dari pembuluh-pembuluh darah ini terhubung dengan kapiler retina pada pinggir papil, tetapi cabang kapiler ini juga memiliki anastomosis posterior dengan kapiler prelaminar nervus optik. Regio prelaminar

menerima suplai darah utama dari cabang langsung arteri siliaris posterior brevis dan cabang-cabang dari sirkulus Zinn-Haller, jika terdapat sirkulasi ini. Pada mata dengan sirkulus Zinn-Haller yang lengkap, cabang-cabang arteri memberikan suplai darah ke regio prelaminar dan laminar. Serupa dengan regio prelaminar, regio lamina cribrosa menerima suplai darah dari cabang-cabang arteri siliaris posterior brevis atau dari cabang sirkulus Zinn-Haller. Cabang-cabang prekapiler ini menembus aspek luar lamina cribrosa sebelum kemudian bercabang menjadi jaringan kapiler intraseptal. Terdapat pula arteriol yang bercabang dari arteri siliaris posterior brevis dan sirkulus Zinn-Haller yang berjalan ke belakang untuk memberikan suplai pada arteri pial. Arteri pial ini umumnya berkontribusi pada regio laminar. Pada regio prelaminar, pembuluh-pembuluh darah besar dari koroid peripapiler dapat berkontribusi beberapa arteriol kecil ke regio ini, meskipun tidak terdapat hubungan antara koriokapilaris peripapiler dan kapiler nervus optik. Regio retrolaminar juga menerima suplai dari cabang-cabang arteri siliaris posterior brevis juga dari cabang arteri pial yang melintas dekat regio retrolaminar nervus optik. Arteri pial berasal dari arteri retina sentralis, sebelum menembus nervus optik retrobulbar, dan dari cabang arteri siliaris posterior brevis yang lebih depan. Arteri sentralis retina dapat memberikan suplai darah pada beberapa cabang intraneural kecil di regio retrolaminar. Jaringan kapiler yang melimpah pada masing-masing 4 regio dalam nervus optik anterior secara anatomis bersifat konfluen. (American Academy of Ophthalmology, 2019b).



Gambar 2. Anatomi vaskularisasi nervus optik

2.2. GLAUKOMA

Glaukoma merupakan kekhawatiran kesehatan masyarakat yang signifikan karena merupakan penyebab kebutaan kedua terbesar setelah katarak, dan kebutaan tersebut umumnya tidak dapat pulih kembali. Glaukoma tidak mudah dideteksi dan dengan demikian dapat tidak terdiagnosa, yang mengarah pada penurunan visus yang tidak dapat kembali. Sebagian besar pasien glaukoma mengalami defek penglihatan dalam pekerjaan termasuk penglihatan sentral dan dekat (membaca), mobilitas di luar rumah, kesulitan berjalan, menaiki tangga, mengenal wajah, dan mengemudi. (Allison et al., 2020).

Terdapat dua tipe utama glaukoma: primer dan sekunder. Kedua tipe ini terdiri atas 2 subtipe (sudut terbuka dan sudut tertutup) berdasarkan anatomi dan patofisiologinya. Glaukoma primer atau idiopatik sudut terbuka dan sudut tertutup

terjadi tanpa penyebab yang dapat diidentifikasi, sedangkan glaukoma sekunder memiliki penyebab peningkatan tekanan intraokular (TIO) yang dapat diidentifikasi yang menyebabkan kerusakan saraf optik. Glaukoma sudut terbuka dapat diklasifikasikan menjadi glaukoma sudut terbuka primer (POAG), glaukoma tekanan normal (NTG), dan glaukoma sudut terbuka sekunder. POAG ditandai dengan peningkatan TIO dengan progresi pada papil optik; NTG ditandai dengan TIO normal dengan progresi dan neuropati optik, dan glaukoma sudut terbuka sekunder ditandai dengan peningkatan TIO dan/atau neuropati optik (American Academy of Ophthalmology, 2019c)

Beberapa faktor risiko telah teridentifikasi berkaitan dengan diagnosis dan progresi POAG. Faktor-faktor risiko itu adalah TIO yang lebih tinggi, tekanan perfusi okular yang lebih rendah, usia tua, ketebalan sentral kornea lebih tipis (kornea lebih tipis), myopia tinggi, dan ras, etnis, dan kerentanan gen (American Academy of Ophthalmology, 2019c).

Meskipun POAG merupakan tipe glaukoma yang paling banyak diteliti, patogenesis dari kelainan ini masih belum diketahui secara pasti. POAG berdasarkan definisi merupakan penyakit primer tanpa penyebab yang dapat teridentifikasi. Beberapa teori mekanisme telah telah dijabarkan dan tetap merupakan perdebatan, dimana diantaranya terdapat teori vaskular dan mekanis untuk kerusakan nervus optik. (Khouri & Fechtner, 2015)

Resistensi abnormal terhadap aliran keluar aqueous, dan gangguan pada berbagai tingkat trabecular meshwork telah dijelaskan. Di antaranya terdapat abnormalitas histologis pada struktur kolagen, ruang intertrabekular, jaringan penghubung jukstakanalikular, dan fungsi sel endotel pada mata dengan glaukoma. Kolaps kanalis Schlemm telah diajukan sebagai salah satu faktor yang berkontribusi untuk peningkatan resistensi aliran pada glaukoma. Pemahaman mengenai mekanisme mekano-transduksi dari aliran aqueous tetap berubah dengan semakin maraknya model baru dilakukan untuk mengendalikan aliran dan TIO. (Khoury & Fechtner, 2015)

Abnormalitas diskus optik atau struktur *retinal nerve fiber layer* (RNFL) dapat berupa penyempitan difus atau fokal dari rim diskus optik, terutama pada polus inferior dan superior sesuai dengan aturan urutan ISNT (inferior – superior – nasal – temporal); penyempitan progresif dari rim neuroretina dengan peningkatan pada *cupping* diskus optik; abnormalitas difus atau lokal pada RNFL parapapillary; perdarahan pada rim diskus, RNFL parapapillary, atau lamina cribrosa; asimetri rim nerural diskus optik di antara kedua mata dengan kerusakan jaringan neural; dan atrofi parapapillary yang luas. (Prum et al., 2016)

Secara klinis glaukoma dapat dievaluasi dengan berbagai alat diagnostik. Perubahan diskus optik dapat dievaluasi dengan slitlamp dan lensa 90D atau 78D sehingga ciri tiga dimensi dari nervus optik lebih dapat diamati. Sedangkan untuk perubahan lapang pandangan, perimetri merupakan sebuah alat diagnosis yang penting yang memetakan lapang pandangan pasien, yang berguna dan dibutuhkan

dalam diagnosis dan tatalaksana glaukoma. Untuk menetapkan diagnosis adanya defek lapang pandangan glaukomatosa, kriteria Hoddap – Parrish – Anderson digunakan: (Prum et al., 2016)

1. Pemeriksaan hemifield glaukoma di luar batas normal pada setidaknya 2 lapang pandangan
2. Tiga atau lebih poin *non-edge* pada lokasi tipikal untuk glaukoma, dimana terdepresi pada plot deviasi pola pada $P < 5\%$ dan satu diantaranya terdepresi pada $P < 1\%$ pada 2 lapang pandangan berturut-turut.
3. Deviasi standar pola yang terkoreksi terjadi kurang dari 5% dari lapangan pandang normal pada 2 lapang pandang berturut-turut.

Untuk mengukur tekanan intraokular dari pasien dapat dilakukan dengan tonometry, dimana beberapa variabel perlu diperhatikan. Pengukuran tonometry dapat bervariasi antar pemeriksa sekitar 10% per individu, yaitu sekitar 1-2 mmHg. Ketebalan kornea atau variasi diurnal dari TIO (lebih tinggi pada jam-jam awal pagi atau waktu tertentu pada siang hari, atau variabilitas TIO maksimal antar pasien) juga dapat menyebabkan efek yang signifikan pada akurasi pengukuran TIO. Karena itu, pengukuran multipel perlu dilakukan jika pasien dicurigai mengalami peningkatan TIO, yang juga berkorelasi dengan pengukuran pada nervus optik dan lapang pandangan. (Susanna Jr., 2009)

Gonioskopi dibutuhkan untuk menentukan apakah glaukoma dikatakan memiliki sudut terbuka atau sudut tertutup. Sudut antara iris dan kornea sebaiknya

sebesar 20-45 derajat untuk dikatakan “terbuka”. OCT merupakan modalitas diagnosis yang menyediakan pencitraan cross-sectional resolusi tinggi dari retina, nervus optik, dan segmen anterior. OCT memiliki reproduktibilitas yang tinggi dan dengan demikian banyak digunakan sebagai pemeriksaan tambahan pada pasien glaukoma rutin dan merupakan protokol scan yang paling sering digunakan untuk diagnosis glaukoma karena melihat RGC dari keseluruhan retina. (Susanna Jr., 2009)

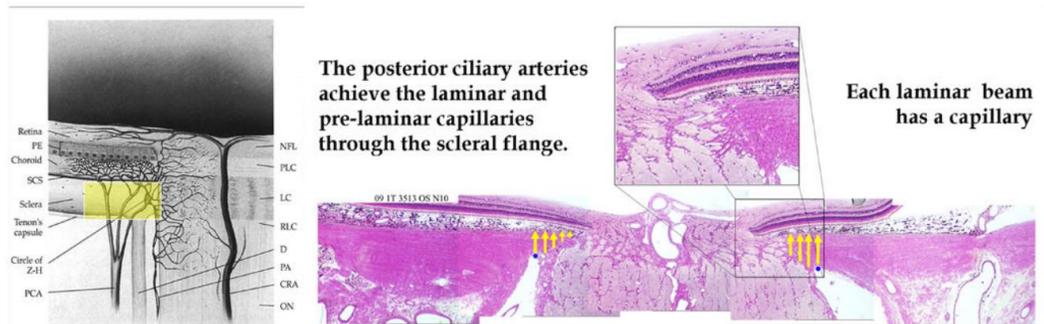
2.3. PERANAN VASKULAR PADA GLAUKOMA

Glaukoma merupakan kelompok penyakit dengan neuropati optik yang konsisten dengan remodeling elemen jaringan konektif dari papil nervus optik dan hilangnya jaringan neural yang berkaitan dengan perkembangan pola tertentu dari disfungsi visual. Meskipun patogenesis yang pasti mengenai glaukoma masih belum sepenuhnya dimengerti, Dua teori utama telah diajukan untuk menjelaskan kematian RGC pada glaukoma (Fechtner & Weinreb, 1994).

Teori mekanik mengatakan bahwa kematian RGC terjadi sebagai konsekuensi peningkatan tekanan intraokular (TIO). Teori ini mengatakan bahwa peningkatan TIO menyebabkan hambatan pada aliran aksoplasma dalam RGC pada lamina cribrosa (LC). Karena itu, terdapat kegagalan mengantarkan faktor pertumbuhan neurotropik dan mengarah pada kematian RGC (Yan et al., 1994). Adanya mekanisme molekular sebagai respon terhadap tekanan intraokular yang tinggi, merupakan mekanisme kemungkinan penyebab apoptosis RGC. Remodeling dari matriks ekstraselular

termasuk kolagen I dan IV, perubahan dari TGF- β 2 dan matriks metalloproteinase (MMP)-1 telah dideteksi pada mata glaukoma. Pada studi terbaru, peningkatan aktivitas MMP-9 terdeteksi pada apoptosis RGC dengan penurunan laminin menunjukkan kemungkinan degradasi dari matriks ekstraseluler sebagai respon terhadap peningkatan TIO. Upregulasi dari reseptor glutamate pada sel retina juga ditemukan berkaitan dengan MMP-9. Selain itu, juga ditemukan bahwa peningkatan TIO menyebabkan aktivasi dari retinal astrosit. Trabekular meshwork, astrosit nervus optik juga sel lamina kribrosa mengeluarkan berbagai macam *growth factor* seperti neurotrophin faktor dan TGF- β 2 yang berperan penting dalam fungsi selular trabekular meshwork dan retina. TNF-A ditemukan meningkat dalam eksperimen yang tampaknya berkontribusi terhadap cedera neuronal terhadap axon dari RGC maupun menginduksi *nitric oxide synthase* (NOS)-2 pada astrosit. Mekanisme yang terkait dengan apoptosis RGC sekunder dapat dilihat pada gambar 3. TIO merupakan faktor risiko utama terjadinya glaukoma dan berbagai penelitian telah melaporkan bahwa TIO juga merupakan faktor kausal yang besar. Namun, dapat dilihat bahwa hanya dengan teori mekanis sendiri, tidak dapat menjelaskan keseluruhan mekanisme patogenesis glaukoma. Teori ini tidak dapat menjelaskan pasien di mana dengan tekanan bola mata yang di atas normal namun didapatkan degenerasi nervus optik glaukoma (hipertensi okular). Demikian pula dengan individu yang memiliki karakteristik glaukoma namun memiliki tekanan intraokular dalam batas normal (NTG) (Ahmad, 2016).

Kemungkinan lain adalah peregangan pada sklera peripapiler terkait dengan tekanan intraokular mempengaruhi perfusi melalui cabang-cabang sklera dari arteri siliaris posterior brevis. Dikatakan bahwa aliran darah retrobulbar dalam arteri posterior siliaris pada dasarnya mendapat pengaruh dari tekanan darah sistemik dan vasospasme. Namun, peregangan yang terkait tekanan intraokular dapat secara signifikan mempengaruhi cabang-cabang di sklera dari arteri siliaris posterior brevis. Secara teori, terjadi penurunan volume aliran yang melalui lingkaran Zinn Haller dan pembuluh-pembuluh darah kecil yang lewat di anterior ke nervus prelaminar, secara transversal ke dalam area insersi laminar, dan di posterior menuju cabang pial yang menyuplai nervus optik retrolaminar (Burgoyne, 2011).



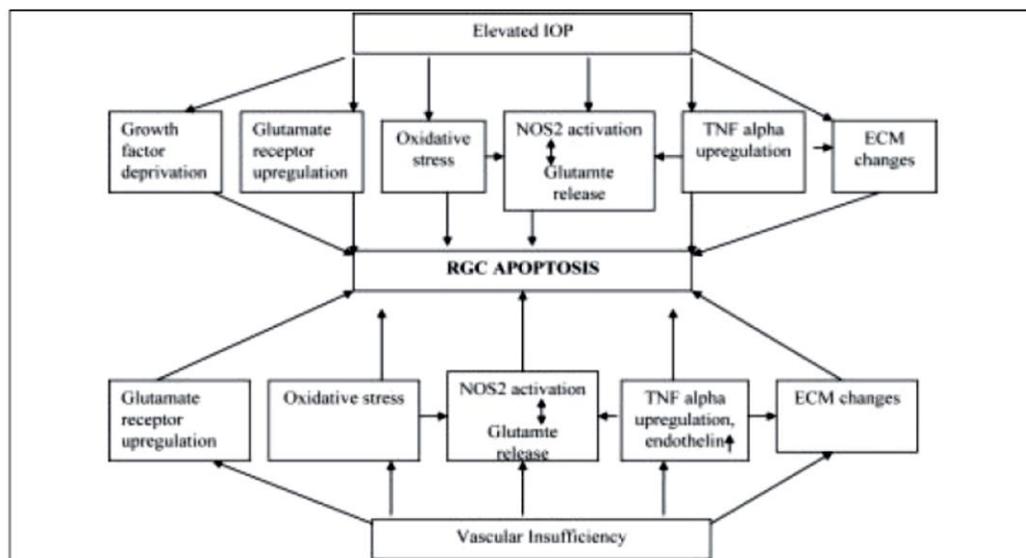
Gambar 3. Volume aliran darah dalam arteri siliaris posterior dapat dipengaruhi oleh stress dan peregangan berkaitan dengan tekanan intraokular dalam sklera peripapiler

Teori vaskular, sebuah teori alternatif untuk menjelaskan patogenesis glaukoma, menyatakan bahwa kematian RGC terjadi sebagai konsekuensi penurunan suplai darah. Salah satu dasar dari teori vaskular ini adalah aliran darah okular, di mana merupakan kontributor penting dalam degenerasi nervus optik glaukoma. Studi

telah menunjukkan bahwa gangguan pada hemodinamik okular memiliki peran yang signifikan dalam patogenesis POAG. Sebuah sugestif bahwa pada mata glaukoma, aliran darah okular menurun, karena pada apoptosis sel ganglion dapat terjadi dalam lingkungan dengan oksigen dan nutrient yang rendah. Namun dikatakan masih berupa kontroversi apakah aliran darah okular merupakan kejadian primer yang menyebabkan kematian RGC atau merupakan fenomena sekunder yang dihasilkan oleh kehilangan sel ganglion (Ahmad, 2016). Namun juga dikatakan bahwa penurunan aliran darah okular bukanlah merupakan efek sekunder dari TIO, dikarenakan penurunan darah okular ditemukan bukan hanya pada bola mata saja tetapi juga di belakang mata dan bahkan pada perifer. Selain itu penurunan aliran darah mendahului neuropati optik glaukoma. Gangguan dari aliran darah okular juga ditemukan lebih banyak pada NTG daripada pada pasien dengan okular hipertensi, demikian juga perdarahan diskus optik (Flammer et al., 2002).

Disregulasi vaskular yang disebabkan oleh iskemik dan reperfusi dapat menjadi dasar step patogenik yang utama dalam menginduksi stres oksidatif. Stres oksidatif menyebabkan fungsi endotel terganggu, terutama produksi endotelin-1 dan nitrit oksida. Endotelin-1 telah diidentifikasi sebagai kemungkinan efektor pada POAG dimana menyebabkan perubahan pada sel trabekular meshwork dengan menyebabkan vasokonstriksi dan dengan demikian mempengaruhi TIO. Peningkatan kadar endotelin-1 secara signifikan dapat dideteksi pada humor akuos pasien glaukoma seperti yang dibandingkan pada kontrol normal. Nitrit oksida, selain menyebabkan meningkatkan pelepasan glutamat dan toksisitas neuronal juga

bereaksi dengan anion superoksida untuk membentuk radikal peroksinitrit, yang semakin menambah kerusakan yang diinduksi stres oksidatif. Stres oksidatif sebagai hasil dari akumulasi radikal bebas yang berasal dari metabolisme aerobik atau disregulasi vaskular diketahui dapat merusak DNA sel trabekular meshwork. Hasilnya, gangguan adhesi sel trabekular pada protein ECM menyebabkan penyusunan kembali sitoskeleton dan peningkatan resistensi aliran, yang mengarah pada peningkatan TIO. Penelitian pada manusia telah memperlihatkan gangguan pada hidrogen peroksida. Gangguan yang lebih ekstensif pada sel trabekular telah dideteksi pada lapisan trabekular meshwork yang mendekati bilik mata depan, dimana mengindikasikan bahwa paparan zat toksik seperti radikal bebas pada bilik mata depan memiliki peran yang penting sebagai faktor patogenik (Gupta et al., 2009).



Gambar 4. Faktor penyebab apoptosis RGC pada glaukoma. TNF-A - Tumor necrosis factor-alpha, ECM - Extracellular matrix, NO S-2 - Nitric oxide synthase-2

2.4. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY (OCTA)

OCTA merupakan sebuah teknologi non-invasif dan tidak menggunakan kontras dimana dapat menggambarkan pembuluh-pembuluh darah besar dan juga mikrovaskularisasi retina, papil optik, dan beberapa bagian koriokapilaris dengan melakukan scan OCT multipel pada regio yang sama. Partikel yang bergerak, seperti sel darah merah pada pembuluh darah, menyebabkan sinyal OCT dengan variasi tinggi antar scan dan variasi pada sinyal OCT ini digunakan untuk mengidentifikasi pembuluh darah. Beberapa algoritma telah dikembangkan untuk menginterpretasi variasi pada sinyal OCT dan untuk memberikan gambaran pembuluh darah. Angiografi *split-spectrum amplitude-decorrelation* menggunakan variasi pada intensitas sinyal OCT untuk mengidentifikasi pembuluh darah. Angiografi *full-spectrum amplitude-decorrelation* menggunakan variasi pada keseluruhan intensitas spektrum sinyal OCT untuk mengidentifikasi pembuluh darah. Selain itu, analisis rasio OCTA menggunakan spektrum keseluruhan dari sinyal OCT untuk memberikan gambaran pembuluh darah, dengan demikian mempertahankan resolusi aksial. Mikroangiografi optik, algoritma OCTA lainnya menggunakan variasi pada intensitas dan juga fase perbedaan sinyal OCT untuk menggambarkan pembuluh darah. Selain menggambarkan pembuluh darah, algoritma-algoritma ini juga dirancang untuk menurunkan artifak gerak dan noise gerakan pulsatile (Rao et al., 2020).

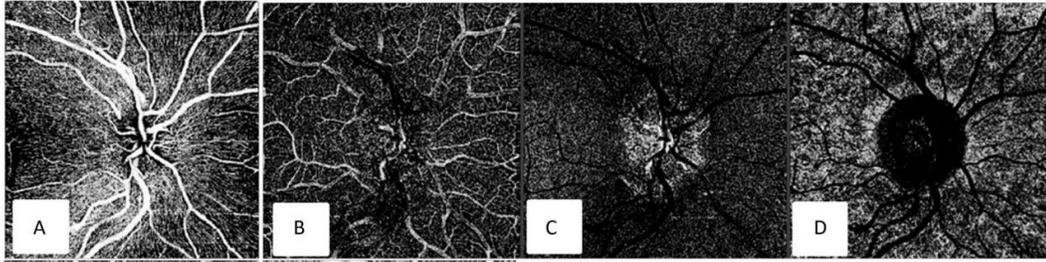
OCTA pada Papil Optik

Hasil pencitraan OCTA memungkinkan jaringan vaskular peripapilar dapat dengan mudah dievaluasi pada lapisan-lapisan yang berbeda. Pada mata normal, jaringan mikrovaskular yang padat tanpa hilangnya kapiler dapat diamati sekitar diskus optik yang sehat. Perbedaan dapat tampak apabila terdapat suatu atenuasi misalnya pada kasus glaukoma. (Ghasemi Falavarjani et al., 2016)



Gambar 5. OCTA pada diskus glaukomatosa dari papil saraf optik (kiri) dan diskus optik yang sehat (kanan). Tampak penurunan penampakan mikrovaskular peripapiler dan diskus pada glaukoma, dan adanya atenuasi vaskular fokal.

Pada slab lapisan serat saraf retina (RNFL) dan slab retina keseluruhan, jaringan kapiler peripapilar lebih cepat terlihat pada pinggir diskus dan sekitar arkade vaskular mayor, dan kejelasan gambaran ini menurun secara sentrifugal menuju perifer. Jaringan kapiler lebih kurang terlihat pada slab lapisan sel ganglion, lapisan nuklear dalam, dan koriokapilar, seperti yang terlihat pada gambar 4 (Ghasemi Falavarjani et al., 2016)

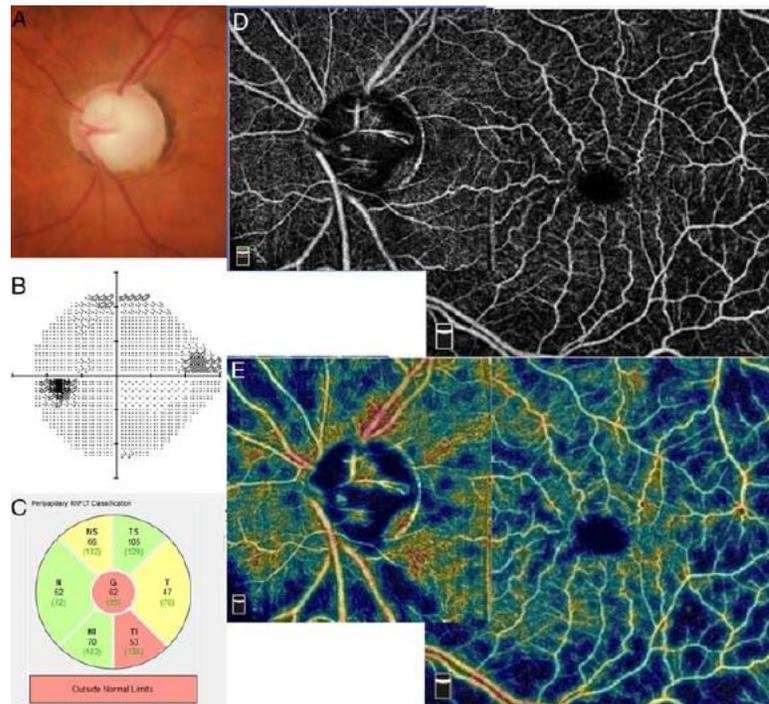


Gambar 6. OCTA pada mata normal dari slab lapisan serabut saraf (A), slab lapisan sel ganglion (B), slab lapisan nuklear dalam (C), dan slab koroidal (D).

Penelitian-penelitian awal dengan OCTA dilakukan pada mata dengan POAG dan menunjukkan penurunan indeks aliran dan densitas pembuluh darah pada papil optik (slab papil optik) dan pada regio peripapiler (slab RPC) pada mata dengan POAG dibandingkan dengan kelompok normal yang dapat terlihat pada gambar 5. Dalam penelitiannya, Jia dkk mendemonstrasikan bahwa OCTA dapat mendeteksi penurunan perfusi diskus optik pada kelompok dengan glaukoma awal dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi (Jia et al., 2012, 2014). Chen dkk yang meneliti mengenai perubahan mikrosirkulasi vaskular pada kelompok glaukoma sudut terbuka, suspek glaukoma dan kelompok normal juga melaporkan perbedaan signifikan yang berkaitan dengan defek struktural maupun fungsional dari pasien glaukoma. Perbedaan signifikan dideteksi dalam indeks fluks darah dan densitas pembuluh darah antara ketiga grup, namun tidak dengan densitas area pembuluh darah antara kelompok normal dengan suspek glaukoma (Chen et al., 2016)

Untuk analisis kuadran ditemukan mata dengan glaukoma sudut terbuka menunjukkan penurunan densitas vaskular dan indeks flux pada keempat kuadran dibandingkan dengan mata normal, sedangkan suspek glaukoma secara signifikan

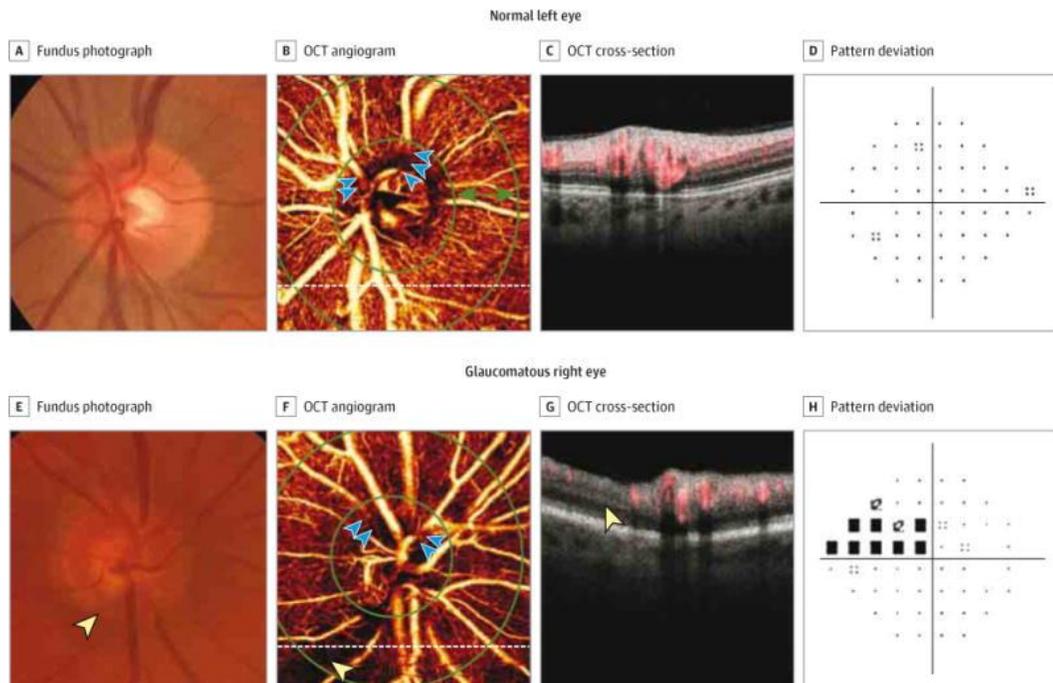
menunjukkan penurunan indeks fluks darah yang lebih rendah di kuadran temporal dibandingkan dengan kelompok normal (Chen et al., 2016).



Gambar 7. Ciri-ciri OCTA pada mata glaukوماتosa pada tahap penyakit ringan. Foto diskus optik (A) menunjukkan notch rim neuroretinal inferior dengan defek lapangan pandang pada nasal superior (B) dan penipisan lapisan serat saraf retina inferior pada OCT (C). Kumpulan scan OCTA peripapilar (4.5x4.5 mm) dan makula (6x6mm) menunjukkan penurunan densitas pembuluh darah pada regio inferior seperti yang diindikasikan pada angiografi (D) dan heat map (E). Penurunan densitas pembuluh darah pada scan OCTA makula lebih kurang jelas pada regio dalam 3 mm daripada region luar 3-6 mm (Rao et al., 2018)

Pada mata normal, jaringan mikrovaskular yang tebal di sekitar diskus terlihat dengan OCTA. Dalam jaringan mikrovaskular ini dapat ditemukan atenuasi pada mata glaukoma dan *dropout* kapiler fokal terdeteksi pada beberapa kasus. Defek perfusi

fokal umumnya berkaitan dengan penipisan RNFL dan sesuai dengan defek lapangan pandang, seperti pada gambar 6 (Liu et al., 2015).



Gambar 8. Perbandingan angiogram peripapiler retina. Adanya *dropout* kapiler fokal (panah biru), dan defek perfusi fokal (panah kuning)

Belum diketahui secara pasti apakah teori vaskular berperan dalam glaukoma dan belum dapat pula dibuktikan melalui OCTA. Lee dkk menunjukkan adanya penurunan mikrovaskular parapapilar dari retina oleh OCTA yang ditemukan pada lokasi defek RNFL pada pasien POAG. Penemuan ini memberikan sugesti bahwa penurunan mikrovaskular dari retina tampaknya merupakan proses sekunder dari atrofi lapisan serabut saraf retina glaukomatous (Lee et al., 2016)

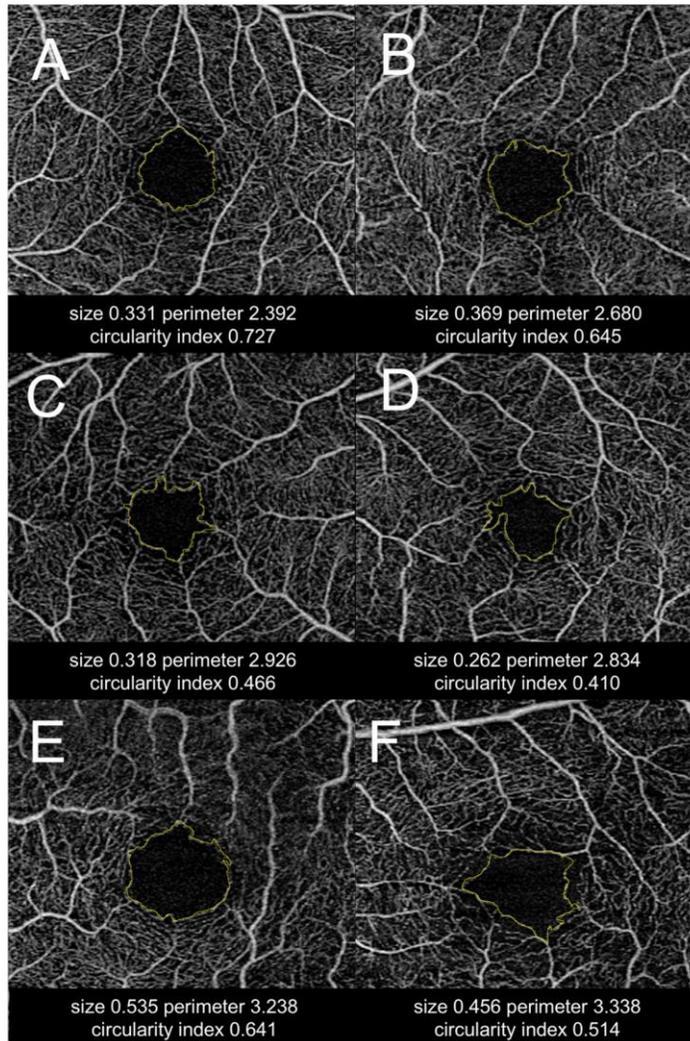
OCTA pada Makula

Ditemukan adanya perbedaan vaskular pada makula secara signifikan dibandingkan mata normal. Pada penelitian oleh Hou dkk yang membandingkan ketebalan kompleks sel ganglion dan densitas pembuluh darah makula, didapatkan penipisan sel ganglion dan densitas vaskular makula terdeteksi pada kelompok diagnostik baik normal, glaukoma preperimetrik dan POAG seiring waktu. Namun pada mata dengan POAG, penurunan densitas vaskular makula terjadi lebih cepat dibandingkan penipisan kompleks sel ganglion dan berkaitan dengan beratnya penyakit (Hou et al., 2020). Studi lain oleh Choi dkk menunjukkan adanya penurunan densitas pembuluh darah makula yang dapat menjadi nilai diagnostik pada glaukoma (J. Choi et al., 2017).

Sebuah studi yang menilai sirkulasi makula khususnya pada lapisan kompleks sel ganglion, menemukan bahwa densitas makula pada kompleks sel ganglion memiliki akurasi diagnosis yang lebih tinggi dibandingkan dengan ketebalan kompleks ganglion di mana tampak atenuasi yang jelas pada mata glaukoma dibandingkan mata normal. Densitas vaskular kompleks sel ganglion berkorelasi secara kuat dengan ketebalan kompleks sel ganglion, namun memiliki korelasi yang lebih tinggi dengan sensitivitas retina rata-rata pada poin lapangan pandang dibanding ketebalan kompleks selm ganglion (Takusagawa et al., 2016).

Selain densitas makula, banyak pula studi yang menilai keterkaitan zona avascular fovea dengan glaukoma. Choi dkk juga menunjukkan perimeter dan indeks

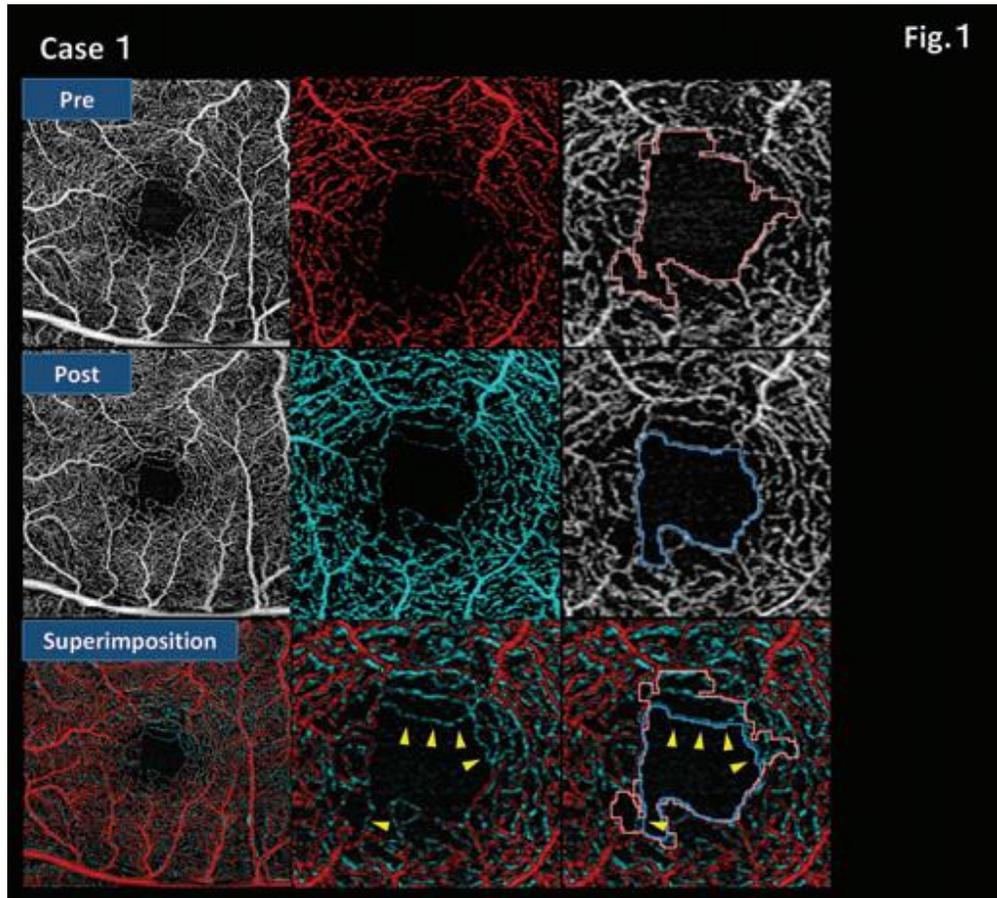
sirkularitas dari zona avascular fovea secara signifikan berkaitan dengan ketebalan RNFL dan GCIPL yang mengimplikasikan suplai darah parafoveal berkaitan dengan kerusakan glaukomatosa struktural dan memiliki nilai diagnostik dalam membedakan mata glaukoma dengan mata yang sehat. Zona avascular fovea ditemukan lebih besar pada mata dengan glaukoma dibandingkan orang normal. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut yang diaplikasikan pada tipe dan tingkat berbeda dari glaukoma untuk melihat keterlibatan gangguan vaskular pada glaukoma (J. Choi et al., 2017). Hasil yang konsisten juga didapatkan dalam penelitian oleh Kwon dkk, di mana zona avaskular fovea ditemukan lebih signifikan perbedaannya pada pasien glaukoma dengan defek lapang pandangan sentral dibandingkan perifer. (J. Kwon et al., 2017).



Gambar 9. Kasus representatif dengan penilaian zona avaskular fovea. Mata sehat memiliki ukuran zona avaskular fovea yang lebih kecil dan indeks sirkularitas yang lebih tinggi (A, B). Pasien dengan glaukoma dengan dropout kapiler fovea yang terlihat dari indeks sirkularitas yang lebih rendah (C,D). Pasien glaukoma yang berat dengan ukuran zona avascular fovea yang jelas (E) atau dengan bentuk zona avaskular yang terdistorsi (J. Choi et al., 2017)

Dalam studi yang dilakukan oleh Onishi dkk, ditemukan bahwa densitas vaskular parafoveal menurun secara signifikan pada POAG dan NTG dibandingkan dengan mata normal di mana penurunan densitas lebih besar pada POAG, dan tidak signifikan antara suspek glaukoma dibandingkan dengan kelompok kontrol. Studi ini mendukung peranan dari densitas vaskular parafoveal yang dalam diagnosis akurat glaukoma dengan tekanan bola mata yang tinggi maupun rendah (Onishi et al., 2019).

OCTA makula selain dapat digunakan dalam diagnosis dan menilai progresifitas glaukoma, dikemukakan juga dapat menilai efektivitas dari terapi glaukoma. Studi oleh Shoji dkk yang menilai zona avascular fovea dengan menggunakan *swept-source OCTA*, menemukan adanya penurunan zona avascular secara signifikan pada mata dengan glaukoma yang telah dilakukan operasi penurunan TIO dibandingkan sebelum dilakukan operasi. Perubahan itu berkorelasi secara signifikan dengan sensitivitas fovea preoperatif dan perubahan TIO (Shoji et al., 2020).



Gambar 10. Kasus representatif dari kelompok operasi dengan foto pre-operatif, postoperatif, dan superimposisi.
 Gambar OCTA preoperatif ditunjukkan pada baris pertama. (Kanan atas) Tampak diperbesar dan batas FAZ dengan ekstraksi warna merah dengan program KSM. Gambar OCTA postoperatif ditunjukkan pada baris kedua. (kanan tengah) Tampak diperbesar dan batas FAZ dengan ekstraksi warna merah muda menggunakan program KSM. Gambar OCTA superimposisi ditunjukkan pada baris ketiga. Foto-foto ini mewakili perbandingan antara foto OCTA preoperatif dan postoperatif. (bawah tengah) Mikrovaskularisasi pleksus dalam dapat dikonfirmasi melalui foto postoperatif (panah kuning) meskipun mikrovaskulatur pleksus tidak dapat diamati pada gambar OCTA preoperatif. (Kanan bawah) Foto-foto superimposisi setelah mengekstraksi batas FAZ menggunakan macro language otomatis. Area FAZ postoperatif (ekstraksi warna biru) secara signifikan lebih kecil daripada area FAZ preoperatif (ekstraksi warna merah muda)

OCTA pada Preglaukoma

Pada area peripapiller, sebagian besar penelitian menemukan perbedaan yang signifikan dalam parameter OCTA (densitas pembuluh darah dan aliran darah) antara mata dengan preglaukoma dan mata normal pada area peripapiler (Akil et al., 2017; Cennamo et al., 2017; Chen et al., 2016; Kumar et al., 2016; Schweitzer et al., 2017; Yarmohammadi, Zangwill, Diniz-Filho, Suh, Manalastas, et al., 2016; Yarmohammadi, Zangwill, Diniz-Filho, Suh, Yousefi, et al., 2016). Bahkan dikatakan dalam studi oleh Kumar, dkk parameter vaskular menunjukkan kemampuan diskriminasi untuk glaukoma awal dibandingkan dengan parameter struktural (Kumar et al., 2016). Namun, hasil yang signifikan tidak ditemukan untuk semua parameter OCTA. Dengan algoritma SSADA, densitas pembuluh darah secara signifikan menurun ketika diukur dalam keseluruhan gambar area peripapiler. Namun, ketika diukur dalam area sirkumpapiler penurunan ini sering tidak signifikan (Yarmohammadi, Zangwill, Diniz-Filho, Suh, Manalastas, et al., 2016; Yarmohammadi, Zangwill, Diniz-Filho, Suh, Yousefi, et al., 2016). Kemungkinan penjelasan untuk perbedaan ini adalah area pengukuran yang lebih besar untuk keseluruhan gambar, dimana mungkin dapat mendeteksi dengan lebih baik dropout pembuluh darah tahap awal (Shiga et al., 2016). Dengan algoritma *OCTA based microangiography* (OMAG), indeks aliran darah menunjukkan hasil yang signifikan, sedangkan densitas pembuluh darah sering tidak menunjukkan hasil yang signifikan.

Kemungkinan penjelasan untuk hal ini adalah aliran darah (indeks aliran darah) menurun pada tahap yang lebih awal pada proses penyakit glaukoma daripada jumlah kapiler yang dapat diukur (densitas pembuluh darah). Namun, tidak terdapat indikasi bahwa algoritma OMAG lebih sensitif daripada algoritma SSADA (Chen et al., 2016).

AUC untuk parameter OCTA terbaik (densitas pembuluh darah dan indeks aliran darah) berkisar antara 0.70 dan 0.96, dan untuk parameter OCT terbaik (RNFL) berkisar antara 0.65 dan 0.77. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara keduanya.

Pada area makula hasilnya kurang jelas daripada area peripapiler. Sebuah penelitian menemukan densitas pembuluh darah yang secara signifikan lebih rendah pada mata dengan preglaukoma daripada mata normal (Shoji et al., 2017); penelitian yang lain menemukan densitas pembuluh darah makula yang secara signifikan lebih rendah pada sektor inferior meskipun tidak terdapat defek pada GCIPL/RNFL (Triolo et al., 2017); dan penelitian ketiga menemukan densitas pembuluh darah yang secara signifikan lebih tinggi pada GS daripada mata normal. Pada penelitian terakhir hal ini mungkin dijelaskan dengan fakta bahwa kelompok GS secara signifikan lebih muda daripada kelompok kontrol.

Sedangkan pada area diskus optik, dua penelitian menemukan perbedaan yang signifikan antara mata normal dan preglaukoma (Akil et al., 2017; Jia et al., 2012), dimana 1 penelitian tidak menemukan hal ini (Kumar et al., 2016). Pada penelitian terakhir, hal ini mungkin disebabkan karena hampir setengah dari mata

yang diinklusi adalah glaukoma sudut tertutup (Kumar et al., 2016). Karena ACG memiliki penyebab mekanis peningkatan TIO, peran aliran darah mungkin berbeda pada ACG dan POAG (Rao, Kadambi, et al., 2017). Hanya 1 penelitian yang menghitung kekuatan diskriminasi parameter OCTA dan menemukan nilai AUC 0.86 untuk perbedaan antara mata normal dan preglaukoma (Akil et al., 2017).

Parameter OCTA yang diukur pada area peripapiler dapat membedakan antara mata preglaukoma dan mata normal dengan kekuatan diskriminasi yang setidaknya setara dengan parameter OCT. Untuk area makula dan diskus optik hanya sedikit penelitian yang tersedia dengan hasil yang inkonklusif.

OCTA pada Glaukoma Berat

Seperti yang diketahui, terdapat *floor effect* di mana adanya keterbatasan kemampuan OCT untuk memantau glaukoma pada kasus lanjut. Dengan demikian, merupakan hal menarik untuk memeriksa kejadian efek dasar pada OCTA.

Hanya sedikit publikasi mengenai area peripapiler, yang memberikan informasi mengenai *floor effect* pada OCTA, ketika parameter mencapai tingkat dasar dimana lebih dari itu hanya sedikit perubahan yang terlihat seiring dengan meningkatnya tingkat keparahan glaukoma. Rao dkk menunjukkan bahwa densitas pembuluh darah mencapai tingkat dasar melebihi penurunan sensitivitas visual -15 dB, sedangkan RNFL mencapai level ini pada penurunan sensitivitas visual -10 hingga -15 dB (Rao, Pradhan, Weinreb, Dasari, et al., 2017). Rao et al menunjukkan, pada penelitian lain, bahwa pada tahap-tahap glaukoma lebih lanjut (deviasi rata-rata

lapangan pandang -20 dan -30 dB), kemampuan diagnosis densitas pembuluh lebih baik daripada RNFL (Rao, Pradhan, Weinreb, Riyazuddin, et al., 2017). Kesimpulannya, parameter OCTA pada area peripapiler tampak merupakan biomarker yang lebih baik daripada glaukoma lanjut daripada parameter OCT, dengan efek dasar yang kurang prominen pada OCTA daripada OCT. Dengan demikian, OCTA merupakan kandidat lainnya, bersama dengan pemeriksaan lapangan pandang, untuk memantau glaukoma tahap lanjut.

2.5. OCTA DAN FUNGSI VISUAL

Untuk mengukur fungsi visual pada pasien dengan glaukoma, pemeriksaan lapangan pandang secara klinis lebih relevan. Namun, pemeriksaan ini membutuhkan konsentrasi dan koorperasi tinggi dari pasien, yang mengurangi tingkat pengulangan dan reproduksibilitasnya. Hal ini sangat penting pada kasus glaukoma lanjut, dengan fluktuasi yang lebih besar pada hasil perimetri, yang menyebabkan adanya kesulitan mendefinisikan progresi glaukoma yang sebenarnya. Namun, pemeriksaan lapangan pandang tetap lebih dipilih pada glaukoma lanjut karena tidak adanya *floor effect* seperti yang ada pada OCT. Akhirnya, pada sebagian besar kasus, pemeriksaan lapangan pandang hanya dapat mendeteksi kerusakan setelah terdeteksi pada pemeriksaan struktural (glaukoma preperimetri; PPG). Diperkirakan setidaknya 25-35% kerusakan RGC telah terjadi sebelum abnormalitas pada pemeriksaan lapangan pandang dapat dideteksi (Kerrigan-Baumrind et al., 2000).

Korelasi yang signifikan ditemukan antara parameter OCTA dan deviasi rata-rata (MD) lapangan pandang, antara parameter OCTA dan stadium glaukoma, dan seperti yang dijelaskan sebelumnya, antara parameter OCTA dan OCT pada area peripapiler, diskus optik, dan area makular. Defek densitas pembuluh darah (yang diukur dengan OCTA) sebagian berkaitan dengan defek pada OCT dan lapangan pandang pada ketiga region yang telah disebutkan (Rao et al., 2020).

Terdapat penelitian glaukoma dengan defek lapangan pandang pada satu hemifield tunggal. Yang menarik adalah, temuan mereka mengenai hemiretina yang intak secara perimetri dapat memberikan informasi mengenai patofisiologi glaukoma. Penelitian pertama menemukan parameter OCTA yang secara signifikan lebih rendah (densitas pembuluh darah dan indeks aliran darah) dengan RNFL normal pada hemiretina yang secara perimetri intak. Penelitian kedua menemukan RNFL yang secara signifikan lebih rendah dengan densitas pembuluh darah normal pada hemiretina yang intak. Penelitian ketiga menemukan densitas pembuluh darah dan parameter OCT yang secara signifikan lebih rendah (RNFL dan GCC) pada hemiretina yang intak secara perimetri. Pada penelitian terakhir, korelasi antara MD lapangan pandang dan parameter OCTA lebih kuat daripada dengan parameter OCT (Akagi et al., 2016; Chen et al., 2017; Yarmohammadi et al., 2017).

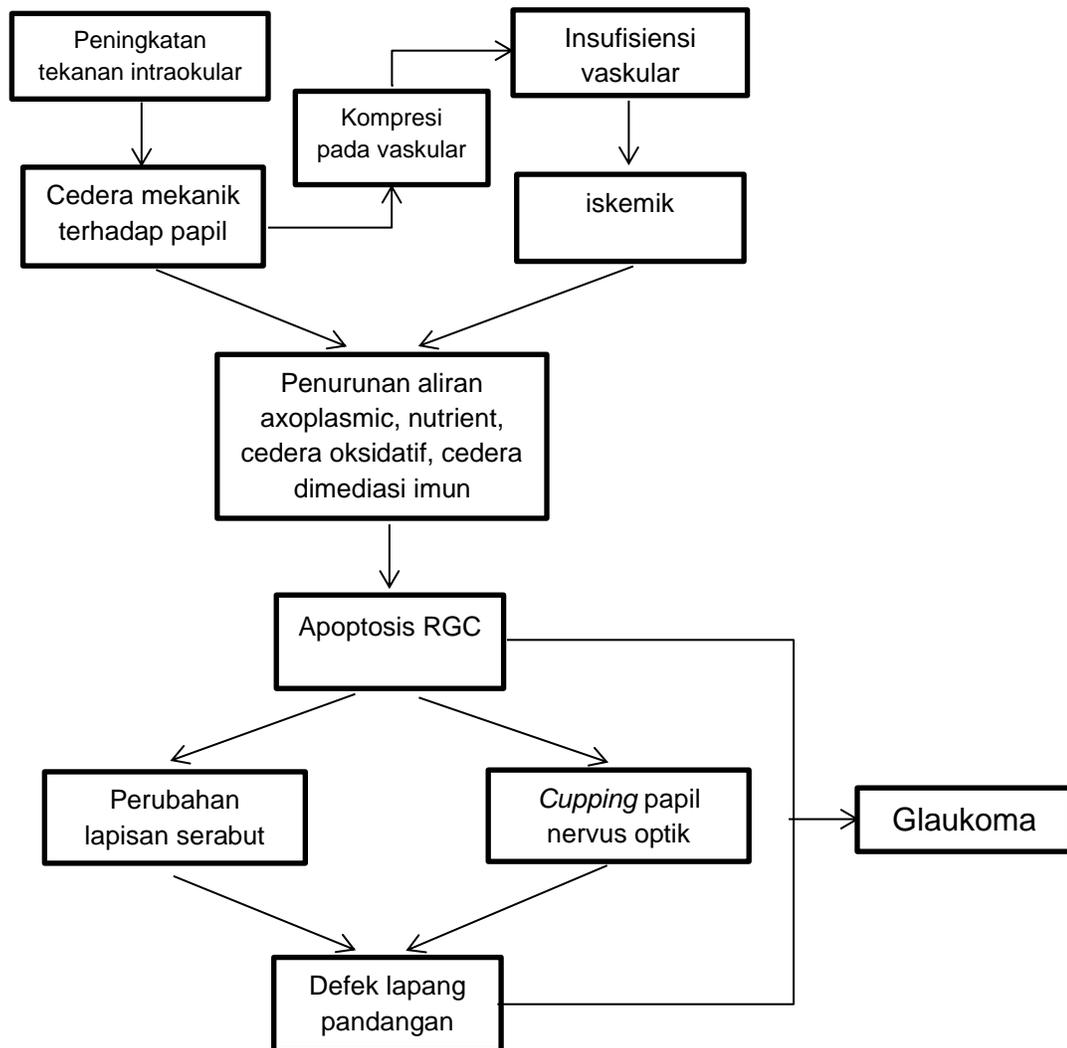
Dari studi-studi tersebut didapatkan adanya korelasi kuat antara OCTA, OCT dan fungsi visual. Korelasi antara parameter OCTA dan lapangan pandang lebih kuat daripada antara parameter OCT dan lapangan pandang. Temuan ini mengindikasikan

bahwa kerusakan vaskular merupakan biomarker yang lebih baik daripada perubahan struktural untuk penurunan fungsi visual pada glaukoma

Seperti yang dijelaskan dalam bab sebelumnya, pada kelompok glaukoma lanjut, ditemukan dalam beberapa studi bahwa parameter OCTA pada area peripapiler tampak merupakan biomarker yang lebih baik daripada glaukoma lanjut daripada parameter OCT, dengan efek dasar yang kurang prominen pada OCTA daripada OCT. Dengan demikian, OCTA dapat digunakan sebagai pemeriksaan untuk memantau glaukoma tahap lanjut bersama dengan pemeriksaan lapangan pandang (Rao, Pradhan, Weinreb, Dasari, et al., 2017; Rao, Pradhan, Weinreb, Riyazuddin, et al., 2017).

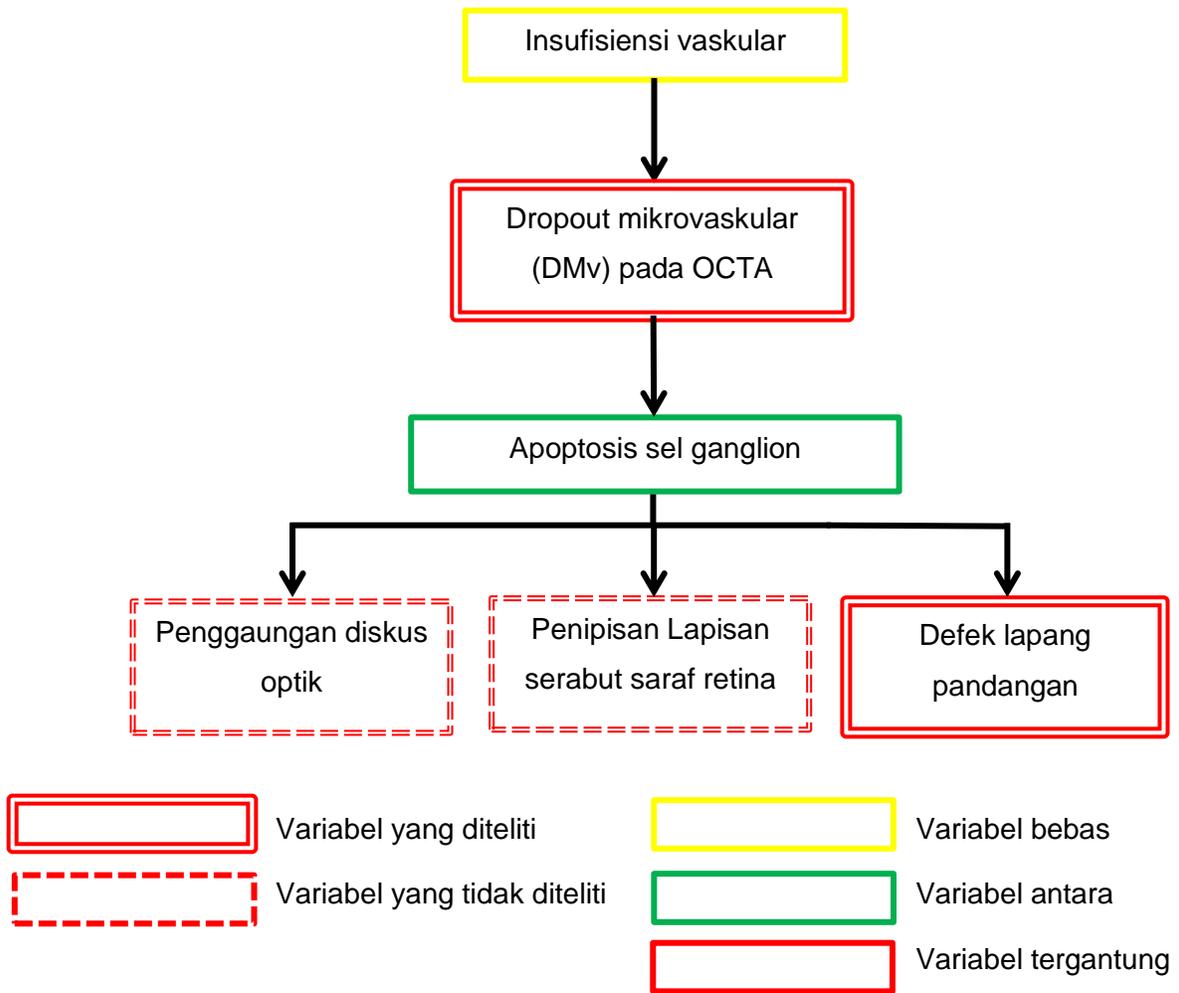
2.6. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

II.6.1. Kerangka Teori



Gambar 11. Kerangka teori

II.6.2. Kerangka konsep



Gambar 12. Kerangka konsep