

**GANGGUAN NEUROLOGIS PADA GLAUKOMA
NEUROLOGICAL DISORDERS IN GLAUCOMA**

Siti Hajar¹, Dessy Rakhmawati Emril², Firjatullah³, Rizkidawati²

sinapsunsrat@gmail.com

¹Bagian Mata/Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/ RSUD Dr Zainoel Banda Aceh

²Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/ RSUD Dr Zainoel Banda Aceh

³Fakultas kedokteran Universitas Syiah Kuala

ABSTRAK

Glaukoma adalah penyakit pada sistem penglihatan yang menyebabkan kebutaan permanen. Glaukoma ditandai dengan degenerasi *trabecular meshwork* (TM) (filter yang bertanggung jawab untuk drainase aqueous humor dari ruang anterior mata), yang meningkatkan tekanan intraokular (TIO). Manifestasi visual pertama perifer dan kemudian sentral. Perawatan saat ini terutama ditujukan untuk menurunkan TIO. Saat ini, TIO dianggap hanya sebagai salah satu faktor risiko, dan bahkan dengan TIO normal, glaukoma dapat terjadi. Glaukoma adalah neuropati optik multifaktorial yang ditandai dengan kerusakan progresif sel ganglion retina dan aksonnya yang ditandai oleh hilangnya struktural progresif *retinal ganglion cells* (RGC) dan hilangnya penglihatan.. Sel Muller memainkan peran kunci dalam pemeliharaan badan sel ganglion retina di retina. Kematian sel ganglion pada glaukoma terutama disebabkan oleh apoptosis yang dipengaruhi oleh berbagai faktor yang telah diidentifikasi seperti genetik, neurotropik, autoimun, dan eksitotoksik.

Kata Kunci: Gangguan Neurologis, Glaukoma,

ABSTRACT

Glaucoma is a disease of the visual system that causes permanent blindness. Glaucoma is characterized by degeneration of the trabecular meshwork (TM) (the filter responsible for drainage of aqueous humor from the anterior chamber of the eye), which increases intraocular pressure (IOP). Visual manifestations are first peripheral and then central. Current treatment is primarily aimed at lowering IOP. Currently, IOP is considered only one of the risk factors, and even with a normal IOP, glaucoma can occur. Glaucoma is a multifactorial optic neuropathy characterized by progressive destruction of retinal ganglion cells and their axons characterized by progressive structural loss of retinal ganglion cells (RGCs) and loss of vision. Muller cells play a key role in the maintenance of retinal ganglion cell bodies in the retina. Ganglion cell death in glaucoma is mainly caused by apoptosis which is influenced by various factors that have been identified such as genetic, neurotrophic, autoimmune, and excitotoxic.

Keywords: *Glaucoma, Neurological Disorder*

PENDAHULUAN

Glaukoma adalah penyakit pada sistem penglihatan yang menyebabkan kebutaan permanen yang diperkirakan mempengaruhi 80 juta orang di seluruh dunia pada tahun 2020 dan 112 juta pada tahun 2040. Satu persen orang berusia di atas 40 tahun terkena patologi ini, dan proporsinya meningkat menjadi 5% di antara orang di atas 70 dan 10% di atas 80. Glaukoma sudut terbuka adalah bentuk glaukoma yang paling umum. Glaukoma ditandai dengan degenerasi *trabecular meshwork* (TM) (filter yang bertanggung jawab untuk drainase aqueous humor dari ruang anterior mata), yang meningkatkan tekanan intraokular (TIO). Hipertensi okular ini menyebabkan kerusakan akson sel ganglion retina yang membentuk saraf optik, dan kemudian kehilangan konsentris secara progresif dari sel ganglion retina. Glaukoma adalah penyakit berbahaya yang tetap asimtomatik untuk waktu yang lama, di mana manifestasi visual terjadi bila sudah ada kerusakan permanen.¹

Sebelumnya, glaukoma dianggap terjadi karena peningkatan tekanan intraokular (TIO) yang menyebabkan perubahan saraf optik dan bidang penglihatan. Saat ini, TIO dianggap hanya sebagai salah satu faktor risiko, dan bahkan dengan TIO normal, glaukoma dapat terjadi. Jadi glaukoma adalah kerusakan kronis pada sel ganglion retina, yaitu neurodegenerasi.²

Ada bukti yang terkumpul bahwa neuropati glaukoma tidak hanya menginfeksi retina, tetapi juga menyebar ke sistem saraf pusat (SSP). Selama periode waktu dengan peningkatan TIO, penyusutan saraf dan kehilangan saraf, aktivitas metabolik

berkurang, dan perubahan pola ekspresi dari beberapa penanda plastisitas sinaptik terjadi di *lateral geniculate nucleus* (LGN) dan korteks visual pasien. Penyebaran penyakit di otak dapat mengganggu pemrosesan informasi visual dan memicu cacat bidang visual lebih lanjut. Neuroinflamasi pada glaukoma menjadi komponen yang semakin penting karena peran yang dimainkan oleh sel imun dan glia pada tahap awal penyakit. Astrosit, mikroglia, dan monosit infiltrasi didefinisikan sebagai aktor penting dalam proses peradangan saraf pada glaukoma.²

Meskipun morfologi mereka beragam, sel ganglionik retina dan neuron SSP menunjukkan sifat yang serupa, dan mereka terdiri dari badan sel, dendrit, dan akson. Akson dari banyak RGC membentuk saraf optik. Secara keseluruhan, mekanisme yang mendasari keterlibatan otak pada Glaukoma diduga didukung oleh kombinasi perubahan fungsional dan kerusakan struktural.³ Tulisan ini bertujuan untuk menyajikan bukti yang menunjukkan hubungan antara glaukoma dan gangguan neurologis. Data yang disajikan mendukung hipotesis bahwa, dalam beberapa kasus, proses degeneratif mata dapat dipicu, atau difasilitasi, oleh penyakit saraf yang terjadi bersamaan.

PEMBAHASAN

Definisi

Glaukoma adalah suatu kondisi peningkatan tekanan intraokular di mata yang dapat berlanjut menjadi kehilangan penglihatan. Hal ini menyebabkan tampaknya *optic nerve*

head yang khas pada pemeriksaan funduskopi dan kehilangan penglihatan progresif.⁴

Epidemiologi

Glaukoma adalah penyebab utama kebutaan global kedua setelah katarak. Penyakit ini bertanggung jawab atas 8% kasus kebutaan pada tahun 2010. Termasuk kerusakan refraksi, glaukoma adalah salah satu dari 3 penyebab utama gangguan penglihatan di seluruh dunia. Jenis glaukoma yang paling umum di Inggris adalah POAG yang mempengaruhi 2% orang yang lebih tua dari 40 tahun dan 10% orang yang lebih tua dari 75 tahun, terutama orang Afrika-Karibia. PACG tidak umum dan hanya mempengaruhi 0,17% individu yang lebih muda dari 40 tahun, terutama orang Asia Timur.⁵ Pada tahun 2013, populasi global glaukoma adalah 64,3 juta, dan diperkirakan akan meningkat menjadi 111,8 juta orang pada tahun 2040. Beberapa penelitian berbasis populasi telah melaporkan prevalensi glaukoma di seluruh dunia. Tingkat yang dilaporkan dari berbagai jenis glaukoma berkisar antara 1% dan 5%.⁶ Studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa penting untuk mencatat jenis glaukoma pada populasi yang berbeda. Meskipun glaukoma sudut terbuka telah terbukti lebih umum daripada glaukoma sudut tertutup, insiden kebutaan lebih tinggi pada tipe sudut tertutup.⁶

Patogenesis

Patogenesis glaukoma belum sepenuhnya dipahami, tingkat tekanan intraokular berhubungan dengan kematian sel ganglion retina. Keseimbangan antara sekresi aqueous humor oleh badan siliaris dan

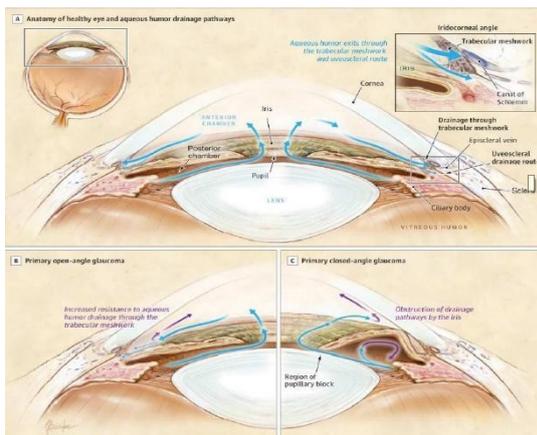
drainase melalui 2 jalur independent, yaitu jalinan trabekuler dan jalur aliran keluar uveoskleral menentukan tekanan intra-okuler. Pada pasien dengan glaukoma sudut terbuka, terdapat peningkatan resistensi terhadap aliran air keluar melalui *trabecular meshwork*. Sebaliknya, akses ke jalur drainase biasanya terhalang oleh pasien dengan glaukoma sudut tertutup.⁷

Tekanan intraokular dapat menyebabkan tekanan mekanis dan ketegangan pada struktur posterior mata, terutama lamina cribrosa dan jaringan yang berdekatan. Sklera perforasi di lamina tempat serabut saraf optik (akson sel ganglion retina) keluar dari mata. Lamina adalah titik terlemah di dinding mata yang tertekan. Tekanan dan regangan yang diinduksi tekanan intraokular dapat mengakibatkan kompresi, deformasi, dan pemodelan ulang lamina cribrosa dengan konsekuensi kerusakan mekanis aksonal dan gangguan transportasi aksonal yang mengganggu pengiriman retrograde faktor trofik esensial ke sel ganglion retina dari target batang otak mereka (relai neuron dari nukleus genikulat lateral).⁷

Etiologi

Saat ini, etiologi pasti dari glaukoma tidak diketahui, tetapi ada korelasi yang jelas dengan peningkatan tekanan mata pada sebagian besar kasus POAG. Ada beberapa subset glaukoma sudut terbuka, yaitu glaukoma sudut terbuka *juvenile* dan glaukoma tegangan rendah / tegangan normal. Glaukoma sudut terbuka *juvenile*

menyerang pasien berusia antara 5-35 tahun. Hal ini jarang terjadi dan cenderung ditemukan kemudian dalam proses penyakit karena peningkatan TIO awal namun bertahap. Pasien juga biasanya datang dengan tekanan mata lebih dari 30 mm Hg. Glaukoma sudut terbuka *juvenile* dianggap mengikuti proses yang sama dari peningkatan TIO yang mengarah ke neuropati optik seperti POAG, hanya pada populasi pasien yang lebih muda.⁴



Gambar 1. Jalur Drainase Aqueous Humor pada Mata sehat dan Glaukoma.⁷

Glaukoma sudut tertutup adalah jenis glaukoma yang dapat muncul sebagai keadaan darurat medis dalam keadaan akut. Ini terjadi ketika sistem drainase mata tersumbat secara tiba-tiba karena penutupan sudut yang terbentuk antara kornea dan iris. Biasanya, ini terjadi karena penebalan lensa yang berkaitan dengan usia, menyebabkan peningkatan bertahap pada blok pupil relatif, yang kemudian mendorong iris ke anterior.⁴

Manifestasi Klinis

Banyak pasien dengan glaukoma, terutama pada awal penyakit tidak menyadari bahwa mereka memiliki kondisi ini sampai ditemukan pada pemeriksaan mata rutin. Orang umumnya perlahan-lahan kehilangan penglihatan perifer tetapi mempertahankan penglihatan sentral sampai proses penyakitnya parah. Hal ini dapat ditampilkan dalam pola arkuata klasik pada pengujian lapangan visual *Humphrey*.⁷

Pasien glaukoma tekanan normal biasanya tidak bergejala dan memiliki tekanan intraokular kurang dari 21 mm Hg. Pada pemeriksaan slit-lamp, perubahan pada disk optik seperti peningkatan rasio *cup to disc*, perdarahan diskus pada lapisan serabut saraf juga dapat terjadi. Pasien juga mungkin memiliki riwayat vasospasme, koagulopati, hipotensi nokturnal, penyakit autoimun, penyakit vaskular, disfungsi tiroid, atau apnea tidur.⁴

Pada tipe akut sudut tertutup, pasien biasanya datang dengan nyeri okular mendadak yang parah, kemerahan, penglihatan kabur/penurunan ketajaman penglihatan, sakit kepala, mual atau muntah, dan mungkin mengeluh melihat lingkaran cahaya. Pasien akan memiliki pupil melebar yang tidak responsif pada pemeriksaan dan bola mata yang terasa kuat saat palpasi. Biasanya, serangan dipicu oleh pelebaran pupil karena mydriatic lemah, atau dilatasi, tetesan. Tekanan intraokular biasanya tinggi dan seringkali dalam kisaran 30-50 mmHg.⁴

Pasien dengan glaukoma sekunder biasanya memiliki riwayat prosedur oftalmik baru-baru ini, trauma, atau kondisi kesehatan

yang menyebabkan neovaskularisasi seperti diabetes. Namun, beberapa pasien tidak akan memiliki faktor pencetus yang jelas dalam sejarah mereka tetapi kadang-kadang akan memiliki temuan pemeriksaan klinis yang tidak kentara yang menunjukkan penyebab peningkatan TIO. Pada pemeriksaan, temuan dapat mencakup bahan eksfoliatif pada kapsul lensa anterior, deposisi pigmen pada endotel kornea, sel dan flare di bilik anterior khas uveitis, pembuluh darah abnormal pada iris atau bukti trauma, tergantung pada etiologi yang mendasarinya.⁴

Diagnosis

Diagnosis utama glaukoma adalah pemeriksaan funduskopi diskus optikus dan lapisan serabut saraf retinal. Perubahan glaukomatosa dimanifestasikan oleh hilangnya jaringan di tepi neuroretinal dan pembesaran *optic nerve excavation*, ketidaksesuaian non-fisiologis antara *optic nerve excavation* di kedua mata, perdarahan di tepi cakram optik, penipisan lapisan serat saraf retina, dan atrofi jaringan parapapiler (zona beta). Teknik morfometri memungkinkan pemeriksaan kuantitatif dari cakram optik dan pengukuran lapisan serat saraf retinal dan tepi neuroretinal dengan *optical coherence tomography* (OCT). Pemeriksaan obyektif (fotografi cakram optik, pengukuran morfometrik *optic nerve head* dan ketebalan lapisan serabut saraf retinal, misalnya, dengan OCT) harus dilakukan pada kunjungan awal dan sangat penting untuk menilai perjalanan penyakit.⁸ Pengukuran tekanan intraokular (tonometri)

pada diagnosis awal adalah wajib. Tekanan intraokular saat ini merupakan satu-satunya faktor risiko yang dapat dimodifikasi untuk terjadinya dan perkembangan glaukoma. Tekanan intraokular juga berfluktuasi sepanjang hari. Untuk alasan ini, tekanan intraokular diukur pada waktu yang berbeda dalam sehari untuk menghasilkan profil tekanan harian untuk titrasi pengobatan yang lebih baik. Pemeriksaan gonioskopi sudut bilik pada saat diagnosis awal menghasilkan informasi tentang patogenesis penyakit.⁸

Bidang visual juga harus diperiksa untuk mengevaluasi derajat gangguan fungsional akibat hilangnya serabut saraf optik, dan untuk memberikan panduan pengobatan. Temuan lapangan visual dapat bervariasi tergantung pada konsentrasi dan kerja sama pasien, dan perkembangannya mungkin sulit untuk dideteksi. Untuk alasan ini, bidang visual disaankan untuk diperiksa setidaknya tiga kali pada tahun pertama setelah diagnosis ditegakkan.⁸

Tatalaksana

Penatalaksanaan glaukoma, khususnya subkategori yang memiliki TIO tinggi. Tujuan utama terapi glaukoma adalah untuk memperlambat kerusakan visual sehingga pasien tidak mengalami gejala penyakit selama hidupnya.⁹ Penatalaksanaan glaukoma disesuaikan dengan jenis dan tingkat keparahan tertentu. Glaukoma sudut terbuka umumnya dikelola pada awalnya dengan obat-obatan untuk menurunkan tekanan mata. pengobatan termasuk analog prostaglandin, beta-blocker, penghambat karbonat anhidrase,

agonis alfa-2, agen miotik, dan penghambat rho-kinase dan obat-obatan donor oksida nitrat. laser trabekuloplasti juga digunakan sebagai pilihan pengobatan utama dalam beberapa kasus. Jika manajemen medis tidak dapat berhasil, prosedur seperti trabekuloplasti laser, trabekulektomi, memasukkan katup drainase / shunt tabung, atau perawatan laser ke badan siliaris untuk mengurangi produksi aqueous dapat digunakan untuk menetapkan kontrol TIO yang lebih baik. *Minimally invasive glaucoma surgery* (MIGS) adalah pilihan lain yang terus berkembang bagi mereka yang memiliki glaukoma ringan-sedang.⁴

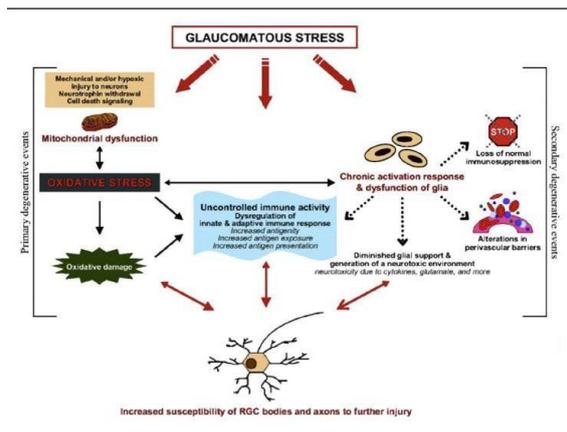
Glaukoma tekanan normal dapat diobati dengan obat-obatan untuk menurunkan tekanan intraokular dan juga kondisi medis lain yang mungkin mendasari harus dirawat. Dalam studi glaukoma tegangan normal kolaboratif, pasien dengan glaukoma tegangan normal telah terbukti memperlambat atau menstabilkan kehilangan lapangan mereka setelah penurunan TIO 30%. Glaukoma sekunder harus diobati untuk penyebab glaukoma yang mendasari dengan kemungkinan penambahan obat untuk menurunkan tekanan intraokular tergantung pada penyebab yang mendasari.⁴

Gangguan Neurologis pada Pasien Glaukoma

Glaukoma adalah neuropati optik multifaktorial yang ditandai dengan kerusakan progresif sel ganglion retina dan aksonnya. Sel Muller memainkan peran kunci dalam pemeliharaan badan sel ganglion retina

di retina. Sel-sel makrogial khusus ini sangat penting untuk mengendalikan lingkungan ekstraseluler, menjaga keseimbangan glutamat dan ion ekstraseluler, dan menahan stres oksidatif. Selama beberapa dekade, peningkatan tekanan intraokular permanen di atas 21 mm Hg dianggap sebagai satu-satunya pemicu timbulnya glaukoma. Namun, sekitar sepertiga dari semua pasien sudut terbuka primer tidak mengalami peningkatan tekanan okular secara patologis (glaukoma tekanan normal). Hal ini menimbulkan pertanyaan tentang apa, jika bukan tekanan intraokular, yang bertanggung jawab atas kerusakan sel ganglion retina. Apoptosis diterima sebagai komponen penting dari glaucomatous neurodegeneration. Inisiasi kematian sel terprogram sel ganglion retina melalui protein suppressor tumor p53 dan melalui aktivasi CD95 "death receptor" dalam kondisi autoreaktif didokumentasikan.¹⁰

Stres jaringan kronis dan faktor yang bergantung pada usia tampaknya menjadi penting dalam kegagalan regulasi aktivitas imun serta peningkatan kerentanan neuron terhadap cedera pada glaukoma. Disfungsi mitokondria dan stres oksidatif yang dihasilkan secara langsung terlibat dalam kerusakan saraf, tetapi juga dapat memfasilitasi disregulasi aktivitas imun selama degenerasi saraf glaukoma. Demikian pula, respons aktivitas kronis dan disfungsi yang menyertai glia neurosuportif di bawah stres glaukoma dapat memicu pengaruh neurotoksik yang potensial serta memengaruhi fungsi imunoregulasi.¹⁰



Gambar 2. Stres Oksidatif¹⁰

Glaukoma adalah neuropati optik multifaktorial yang ditandai oleh hilangnya struktural progresif *retinal ganglion cells* (RGC) dan hilangnya penglihatan. RGC dan aksonnya yang membentuk saraf optik secara perkembangan dan anatomis merupakan perluasan dari sistem saraf pusat (SSP). Oleh karena itu, saraf optik bukanlah saraf, melainkan saluran materi putih SSP. Dikelilingi oleh meninges, mirip dengan bagian lain dari SSP. Berada di sawar darah otak, mengandung glia yang sama yang ditemukan di materi putih otak dan sumsum tulang belakang (oligodendrosit dan astrosit).¹¹

Komponen RGC di dalam mata adalah dendrit, badan sel, dan akson tak bermielin, yang bersama-sama merupakan sebagian kecil dari total volume sel. Sebagian besar RGC terletak di posterior dengan aksonnya membentuk saraf optik intraorbital, intrakanalikuler, intrakranial, kiasme optik, dan saluran optik. Kebanyakan akson bersinaps di *lateral geniculate nucleus* (LGN). Sasaran lain dari akson RGC adalah

nukleus pretektal, colliculus superior, dan nukleus suprachiasmatic. Mengingat saraf optik merupakan bagian dari SSP, maka tidak mengherankan jika proses patologis yang mempengaruhi SSP akan mempengaruhi saraf optik dan sebaliknya.¹¹

Proses peradangan saraf terjadi tidak hanya di otak, tetapi juga di retina, yang merupakan proyeksi dari SSP. Retina dan otak terkait pada berbagai kondisi neurologis dan neurovaskular dari berbagai etiologi, karena retina dan otak serupa dan merespons penyakit yang serupa. Dengan demikian, telah dijelaskan bahwa retina merupakan “jendela ke otak”, dan manifestasi penyakit pada otak sama seperti pada retina. Perubahan peradangan saraf dapat diamati dengan menggunakan *optical coherence tomography* (OCT), teknik diagnostik rutin yang digunakan dalam oftalmologi. Teknik ini memberikan detail anatomi perubahan patologis pada retina dan saraf optik. Perubahan dalam pengukuran OCT telah digunakan untuk mempelajari perjalanan penyakit neurologis tertentu seperti Alzheimer, Parkinson, dan glaucoma. Hal ini menunjukkan bahwa data yang dikumpulkan mungkin berguna sebagai penanda biologis dalam mendiagnosis dan mengobati penyakit neurodegeneratif.¹²

Peradangan saraf yang berhubungan dengan glaukoma dapat terjadi di banyak tempat berbeda, termasuk (i) kompartemen posterior mata (misalnya, retina, ONH); (ii) saluran optik dan otak (misalnya, kolikulus superior dan genikulatum lateral), dan (iii)

Secara perifer dalam darah, sumsum tulang atau jaringan lain.¹³

Berbagai data patologis, psikofisik, biomekanik, dan pencitraan telah secara meyakinkan menunjukkan bahwa lokasi utama cedera pada glaukoma adalah optic nerve head. Ini adalah cakram optik tempat akson RGC berbelok 90° dari lapisan serat saraf retinal ke saraf optik. Sejalan dengan itu RGC adalah neuron retinal utama yang hilang pada glaukoma disertai dengan perubahan pada glia, jaringan ikat, dan pembuluh darah. Degenerasi aksonal setelah cedera saraf optik terjadi baik ke arah badan sel (degenerasi retrograd) dan ke arah target (degenerasi anterograde atau Wallerian). Degenerasi transsynaptic, proses di mana konsekuensi dari hilangnya neuron ditransmisikan melalui koneksi sinaptik sepanjang jalur neuron anatomik dan fungsional ke neuron anterograde atau retrograd, juga terjadi di saraf optik. Terjadinya 2 proses ini pada penyakit saraf optik, seperti halnya penyakit SSP lainnya, menyiratkan bahwa cedera fokal pada satu lokus akan mengakibatkan efek yang meluas pada saluran yang cedera, saluran yang terhubung, dan secara rekursif bahkan saluran yang jauh dengan waktu yang cukup.¹¹

Studi neuroimaging telah memperluas pemahaman kita tentang keterlibatan otak pada glaukoma, memberikan bukti bahwa perubahan di otak berhubungan dengan keparahan klinis glaukoma. Pencitraan tensor difusi mengungkapkan bahwa white matter dari jalur visual (saluran optik dan radiasi)

menunjukkan kerusakan yang sebanding dengan jumlah perubahan struktural dan fungsional pada saraf optik. Magnetic Resonance Imaging (MRI) menunjukkan korelasi antara derajat atrofi LGN dan stadium glaukoma. Temuan menarik dari penelitian MRI 3-T adalah bahwa terdapat kelainan yang tersebar luas di otak di luar jalur visual aferen, termasuk penurunan volume grey matter di gyri lingual bilateral, gyri kalkarin, gyri postcentral, di cuneus kanan, gyrus oksipital inferior kanan, lobulus pariental kiri, dan gyrus supramarginal kanan.¹¹

Glaukoma dan penyakit neurodegeneratif

Penyakit Alzheimer, penyakit Parkinson, penyakit Huntington, *amyotrophic lateral sclerosis* (ALS), antara lain membentuk kelompok kelainan yang heterogen secara fenotip dengan etiologi yang beragam, yang tetap memiliki beberapa gambaran klinis. Karakteristik umum termasuk peningkatan insiden seiring bertambahnya usia, insidious onset, kemunduran progresif, dan seringkali pra-dileksi genetik yang dikenali. Ini sesuai dengan penemuan kunci patologis dari degenerasi saraf selektif yang progresif dan tidak dapat diubah. Secara umum, tidak ada tanda-tanda iskemia, peradangan, neoplasma atau toksisitas yang jelas.¹¹

Meskipun etiologi penyakit-penyakit ini beragam, penyakit ini melibatkan banyak elemen umum penting termasuk program *compartmentalized* dari degenerasi yang menargetkan akson, dendrit, dan akhirnya

badan sel. Kebanyakan degenerasi terkait usia menunjukkan defisit fungsional awal yang mendahului hilangnya substrat neuron yang sebenarnya.¹¹

Alzheimer, Parkinson, dan glaukoma memiliki ciri-ciri biologis tertentu, misalnya: (i) merupakan gangguan neurodegeneratif kronis dan lambat dengan kejadian terkait usia yang kuat; (ii) mereka memiliki mekanisme yang sama dari kerusakan sel dan deposisi agregat protein di area anatomi tertentu dan (iii) kematian terjadi pada satu atau lebih populasi neuron (RGCs pada glaukoma, neuron hipokampus dan kortikal pada Alzheimer dan neuron dopaminergik nigrostriatal pada Parkinson). Meskipun mekanisme pasti yang menyebabkan kematian neuron ini masih belum diketahui, gangguan neurodegeneratif ini tampaknya memiliki mekanisme patogenik yang sama. Mekanisme tersebut meliputi: stres oksidatif, disfungsi mitokondria, perubahan dalam sistem ubiquitin-proteasome, akumulasi abnormal protein yang *misfolded*, eksitotoksitas glutamat, dan aktivasi dan inflamasi glial. Mekanisme ini dapat bertindak secara individual atau sinergis.¹²

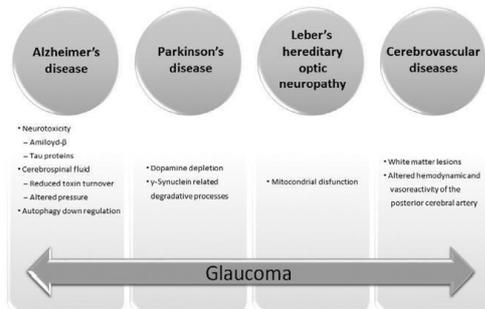
Sebagai penyakit neurodegeneratif, glaukoma memiliki kesamaan dengan kondisi lain dalam kategori ini, seperti penyakit Alzheimer, demensia campuran, Penyakit Huntington, Sklerosis Lateral Amiotropik, dan Penyakit Parkinson. Glaukoma, seperti semua penyakit ini, menjadi lebih umum seiring bertambahnya usia, berkembang perlahan dan diam-diam, dan membawa predisposisi genetik. Caspases

yang diaktifkan pada Alzheimer juga diaktifkan di RGC jika saraf optik ditranseksi. Model tikus glaukoma telah mengaktifkan caspase-3, yang menciptakan amiloid-beta dengan memisahkan protein prekursor amiloid. Amiloid-beta beracun bagi neuron dan mungkin berperan dalam kematian RGC. Ini pada dasarnya adalah mekanisme yang sama dari pembentukan plak amiloid Alzheimer di otak. Faktanya, sebuah penelitian retrospektif menemukan bahwa pasien dengan POAG lebih mungkin untuk mengembangkan alzheimer dibandingkan pasien tanpa POAG. Glaukoma secara positif dikaitkan dengan demensia campuran dalam sebuah penelitian terhadap 1.168 pasien geriatri. Selain itu, pasien Parkinson lebih mungkin untuk memiliki glaukoma daripada mereka usia dan jenis kelamin yang sama. Menariknya, pasien Parkinson mungkin atau mungkin tidak mengalami penurunan ketebalan lapisan serat saraf retinal, tetapi mereka masih menunjukkan defek lapang pandang yang mirip dengan pasien glaukoma. Kelompok studi yang berkembang ini memberikan bukti bahwa penglihatan terkait usia dan defisit memori mungkin lebih terkait daripada yang diperkirakan sebelumnya.¹⁴

Glaukoma dan penyakit cerebrovaskular

Perubahan aliran darah pada tingkat pembuluh besar biasanya terjadi dengan stroke. Sebaliknya, perubahan pada sistem mikrovaskuler biasanya tidak terjadi dan ditandai dengan adanya lesi *white matter*. Ini kemungkinan besar disebabkan oleh kejadian iskemik berulang sementara yang

ditandai dengan penurunan moderat pada aliran darah otak regional yang menyebabkan bentuk infark yang tidak lengkap dan menyebabkan degenerasi aksonal dan glial serta perkembangan defek lapang pandang khas glaukoma.¹⁵



Gambar 3. Mekanisme patogenik yang menghubungkan retina dengan perubahan otak.¹⁵

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara NTG dan penyakit serebrovaskular. Pada tahun 1995, dua penelitian, masing-masing, melaporkan frekuensi yang lebih tinggi dari iskemia pembuluh darah kecil otak dan infark serebral yang lebih luas dan atrofi korpus kalosum pada pasien dengan NTG. Sebuah studi kasus kontrol baru-baru ini juga menyarankan bahwa penyakit serebrovaskular iskemik aterosklerotik mungkin menjadi faktor risiko yang mungkin untuk mengembangkan penampilan disk optik glaukoma dan NTG. Menariknya, Suzuki dkk menggambarkan adanya defek lapang pandang yang lebih buruk, terutama di sektor pericentral inferior pada pasien NTG dengan diagnosis bersamaan perubahan iskemik pada MRI otak dibandingkan dengan mereka yang memiliki

diagnosis tunggal NTG. Tidak hanya NTG, tetapi juga sindrom pseudoeksfoliasi dan POAG yang masing-masing terkait dengan prevalensi lesi *white matter* yang lebih tinggi dan demensia vaskular.¹⁵

KESIMPULAN

Glaukoma tetap menjadi penyebab utama kebutaan progresif yang menyerang banyak orang di seluruh dunia. Meskipun penyakit ini utamanya didefinisikan oleh kerusakan saraf optik, penyakit ini meluas ke retina, LGN, dan korteks oksipital. Neurodegenerasi terjadi melalui peningkatan TIO dan iskemia saraf optik, yang menyebabkan stres oksidatif, gangguan transportasi aksonal, peradangan saraf, eksitotoksitas, dan autofagi. Seperti banyak penyakit neurodegeneratif lainnya, prevalensi glaukoma meningkat seiring bertambahnya usia. Stres oksidatif tampaknya menjadi faktor penting dalam konsekuensi kerusakan saraf dari disfungsi mitokondria, respons aktivasi glial, dan aktivitas sistem imun yang tidak terkontrol selama degenerasi saraf glaukoma. Kematian sel ganglion pada glaukoma terutama disebabkan oleh apoptosis yang dipengaruhi oleh berbagai faktor yang telah diidentifikasi seperti genetik, neurotropik, autoimun, dan eksitotoksik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mélik Parsadaniantz S, Réaux-le Goazigo A, Sapienza A, Habas C, Baudouin C. Glaucoma: A Degenerative Optic Neuropathy

- Related to Neuroinflammation? *Cells*. 2020;9(3):535.
2. Jindal V. Interconnection Between Brain and Retinal Neurodegenerations. *Mol Neurobiol*.2015;51(3):885–92.
 3. Minosse S, Garaci F, Martucci A, Lanzafame S, Giuliano F Di, Picchi E, et al. Primary open angle glaucoma is associated with functional brain network reorganization. *Front Neurol*.2019;10(OCT) :1–11.
 4. Dietze J, Blair K HS. Glaucoma Updated 2020 Dec 19]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. 2020 [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538217/>
 5. Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus*. 2020;12(11).
 6. Hashemi H, Mohammadi M, Zandvakil N, Khabazkhoob M, Emamian MH, Shariati M, et al. Prevalence and risk factors of glaucoma in an adult population from Shahroud, Iran. *J Curr Ophthalmol* [Internet]. 2019;31(4):366–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joco.2018.05.003>
 7. Weinreb RNM, Tin Aung MP, Felipe A. Medeiros, MD P. *The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma*. 2014;
 8. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The diagnosis and treatment of glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(13):225–34.
 9. Chang RT, Singh K. Glaucoma suspect: Diagnosis and management. *Asia-Pacific J Ophthalmol*.2016;5(1):32–7.
 10. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, de Vincentiis M. Emerging Concepts in Glaucoma and Review of the Literature. *Am J Med* [Internet]. 2016;129(9):1000.e7-1000.e13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.03.038>
 11. Danesh-Meyer H V., Levin LA. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *J Neuro- Ophthalmology*. 2015;35:S22–8.
 12. Ramirez AI, de Hoz R, Salobrar-Garcia E, Salazar JJ, Rojas B, Ajoy D, et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer’s disease, Parkinson, and glaucoma. *Front Aging Neurosci*. 2017;9(JUL):1–21.
 13. Williams PA, Marsh-Armstrong N, Howell GR, Bosco A, Danias J, Simon J, et al. Neuroinflammation in glaucoma: A new opportunity. *Exp Eye Res* [Internet]. 2017;157:20–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2017.02.014>
 14. Gauthier AC, Liu J. Neurodegeneration and Neuroprotection in PD.pdf. *Yale J Biol Med*.2016;89(2016):73–9.
 15. Nucci C, Martucci A, Cesareo M, Garaci F, Morrone LA, Russo R, et al. Links among glaucoma, neurodegenerative, and vascular diseases of the central nervous systemb [Internet]. 1st ed. Vol.221, *Progress in Brain Research*. Elsevier B.V.; 2015. 49–65 p. Available from:<http://dx.doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.04.010>