

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Glaukoma merupakan sekelompok penyakit yang ditandai oleh neuropati optik yang khas yang konsisten dengan remodeling elemen jaringan ikat papil nervus optikus, dan hilangnya jaringan saraf yang terkait dengan perkembangan defek lapangan pandang yang khas.¹ Glaukoma menimbulkan masalah kesehatan masyarakat karena merupakan penyebab kebutaan kedua setelah katarak. Diperkirakan 57,5 juta orang di seluruh dunia menderita *primary open angle glaucoma* (POAG) dengan prevalensi global 2,2%.² Pada tahun 2040 penderita glaukoma diperkirakan mencapai 111,8 juta orang.³

Perbedaan etnis diketahui merupakan faktor risiko pada POAG. Etnis Afrika memiliki prevalensi POAG tertinggi hampir 3 kali lipat dari kulit putih yaitu 5,2%. Orang Afrika dilaporkan memiliki *trabecular meshwork* yang lebih kecil yang dapat mengurangi *outflow aqueous humor*. Selain itu, *central corneal thickness* (CCT) yang lebih tipis juga menjadi kontributor lain untuk pengembangan POAG. Asia menyumbang sekitar 60% dari populasi glaukoma global. Prevalensi POAG bervariasi di berbagai wilayah Asia. Asia Selatan memiliki prevalensi POAG tertinggi dibandingkan wilayah lain dengan prevalensi glaukoma di India berdasarkan penelitian Ahmad A dkk tahun 2020 sebesar 4,6%.^{4,5} Prevalensi POAG pada etnis Melayu yang dilaporkan oleh *The Singapore Malay Eye Study* yaitu 3,2%.⁶ Perbedaan prevalensi antar etnis ini dapat disebabkan oleh adanya perbedaan CCT yang merupakan kontributor untuk pengembangan POAG.^{6,7}

CCT merupakan indikator penting dalam menilai kondisi kornea terutama fungsi pompa endotel. Selain itu juga banyak digunakan dalam bedah refraksi dan merupakan salah satu variabel penting dalam menentukan tekanan intraokuler (TIO) pasien glaukoma dan

suspek glaukoma.⁸ Ketebalan kornea bervariasi dari sentral hingga ke limbus dengan ketebalan berkisar antara 700-900 μm di limbus dan sekitar 540-550 μm di sentral. Ketebalan kornea sentral 700 μm atau lebih mengindikasikan adanya kompensasi endotel. Rata-rata ketebalan kornea sentral sebagaimana yang ditunjukkan oleh berbagai studi adalah 510-520 μm (standar deviasi 0,02-0,04) atau sekitar 540 μm .⁹

CCT merupakan parameter penting dalam penilaian setiap pasien glaukoma. Ada beberapa faktor biologis dan komponen genetik yang dapat mempengaruhi perkembangan glaukoma, yang telah dikaitkan dengan CCT yang lebih tipis. CCT sendiri dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor termasuk etnis, usia, jenis kelamin, penggunaan lensa kontak, paska bedah, pola kornea dan diabetes melitus. Faktor-faktor ini perlu dipertimbangkan dalam evaluasi CCT pasien glaukoma dan pengaruhnya terhadap interpretasi TIO.^{10,11}

CCT rata-rata yang diukur bervariasi antara kelompok etnis yang berbeda. Orang keturunan India dari hasil penelitian dilaporkan memiliki CCT yang lebih tipis. Etnik Kaukasia, Hispanik, Latin, Cina, populasi Filipina, Korea, Melayu dan Iran memiliki CCT yang lebih tebal.^{10,11} Vijaya L dkk (2010) menilai CCT pada populasi India didapatkan nilai rerata CCT $511,4 \pm 33,5 \mu\text{m}$.¹² Chua J dkk (2014) pada *The Singapore Epidemiology of Eye Disease Study* melakukan penelitian berbasis populasi terhadap etnis Cina, Melayu, dan India berusia >40 tahun untuk menilai TIO dan CCT. Dari penelitian tersebut didapatkan pada etnis India memiliki rerata CCT yang paling tipis diantara etnis Cina dan Melayu ($p < 0,001$). Disparitas antar etnis ini harus diperhitungkan sebagai faktor risiko pada glaukoma.¹³

CCT yang tipis merupakan faktor risiko terjadinya perkembangan dari hipertensi okuler menjadi glaukoma. Namun, belum ditentukan apakah peningkatan risiko glaukoma ini hanya disebabkan oleh perkiraan TIO yang terlalu rendah atau apakah CCT yang tipis adalah biomarker untuk faktor risiko independen lain dari pengukuran TIO. Nilai pengukuran TIO dengan menggunakan tonometer aplanasi Goldmann dipengaruhi oleh CCT. Pembacaan

tonometer aplanasi Goldmann paling akurat ketika nilai CCT 520 μm . Kornea yang lebih tebal resisten terhadap deformasi saat pemeriksaan tonometri, menghasilkan perkiraan TIO yang terlalu tinggi (*overestimate*), sementara kornea yang lebih tipis menghasilkan nilai bacaan TIO yang rendah (*underestimate*).^{8,11,14}

Pada *The Ocular Hypertension Treatment Study* (OHTS), CCT merupakan prediktor kuat perkembangan POAG dari hipertensi okuler (81% peningkatan risiko relatif untuk setiap 40 μm penipisan CCT). Dalam penelitian ini, dari 1636 individu dengan *ocular hypertension* (OHT) menunjukkan bahwa CCT yang lebih tipis adalah faktor prediktor yang paling penting untuk pengembangan POAG.⁷ Pasien dengan CCT 555 μm atau kurang memiliki risiko tiga kali lipat perkembangan glaukoma dalam waktu 5 tahun dibandingkan dengan seseorang dengan CCT lebih besar dari 555 μm .^{10,15}

Lamina cribrosa (LC) merupakan struktur dari *optic nerve head* (ONH) yang terdiri atas jaringan ikat dan menyediakan nutrisi untuk menyokong akson *retinal ganglion cell* (RGC). Selain itu, LC terdiri atas lamela yang terbentuk dari jaringan *multi layered* kolagen dan merupakan bagian dari sklera dengan struktur yang lebih lemah dibandingkan bagian sklera yang lain.^{16,17,18}

LC diperkirakan menjadi lokasi utama kerusakan akson akibat terjadinya gangguan aliran aksoplasmik akson RGC.^{19,20} LC merupakan sisi primer kerusakan akson termasuk kerusakan mekanik dan suplai vaskular. Perubahan struktur LC seperti penipisan, *posterior displacement*, dan kekurangan jaringan ikat dihubungkan dengan mekanisme dari kerusakan *retinal nerve fiber layer* (RNFL) *thickness*.^{18,19,21}

Perubahan pada ONH adalah ciri khas glaukoma. Pemeriksaan histologi menunjukkan bahwa *early glaucomatous cupping* dimulai dengan kerusakan struktural pada LC. Selanjutnya, terjadi apoptosis RGC dan aksonnya, pembuluh darah, dan sel glia. Kerusakan aksonal RGC dimulai pada tingkat LC, paling menonjol di superior dan inferior ONH.¹

Adanya peningkatan TIO secara mekanik akan menyebabkan proses penekanan kepada struktur yang berada pada bagian dalam bola mata. Peningkatan TIO akan berpengaruh terutama pada daerah LC, sehingga dapat mengganggu aliran aksoplasmik baik yang *antegrade* maupun yang *retrograde* pada serabut saraf. Aliran aksoplasmik *retrograde* ini penting dalam membawa berbagai zat-zat penting termasuk faktor neurotropik menuju badan sel ganglion retina untuk menjaga kehidupan sel tersebut. Oleh karena itu, adanya gangguan dalam aliran aksoplasmik ini akan menyebabkan terjadinya kematian sel.²² Kerusakan yang terjadi pada nervus optik disebabkan oleh adanya peranan stres selular, perubahan struktural, kerusakan pada akson sel ganglion retina dan kematian sel ganglion retina. Kerusakan struktural pada mata dengan neuropati optik glaukoma memberikan tampilan *optic disc excavation*.²³

Sklera peripapil yang tipis dan *lamina cribrosa thickness* (LCT) yang tipis melemahkan ONH secara biomekanik dan dengan demikian meningkatkan kerusakan nervus optik *glaucomatous*. LCT yang tipis ini merupakan faktor risiko struktural untuk *glaucomatous optic neuropathy*.^{24,25} OHTS melaporkan bahwa CCT yang tipis adalah faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan hipertensi okuler menjadi glaukoma primer sudut terbuka. Temuan ini mungkin disebabkan oleh hubungan antara *central cornea thickness* sebagai “*anterior roof*” dan *lamina cribrosa* sebagai “*posterior roof*” bola mata.¹⁵

Perubahan morfologi LC yang melibatkan LC *thickness*, LC *depth*, atau defek pada kurvatura LC dapat menyebabkan kerusakan akson sel ganglion yang melewati LC.^{10,11,13} *Scleral support* yang lebih lemah di ONH dapat berpengaruh terhadap morfologi LC, yang mencakup ketebalan (LC *thickness*), kedalaman (LC *depth*), ataupun kurvatura LC.¹⁹

Lokasi LC yang berada jauh di dalam ONH menyebabkan morfologi dari struktur ini sulit untuk dinilai secara *in vivo*. Kemajuan dalam bidang *optical coherence tomography* (OCT) terutama dengan menggunakan teknik *enhanced depth imaging* (EDI) memungkinkan

penilaian terhadap struktur LC secara *in vivo* karena dapat meningkatkan reflektivitas dan kontras sehingga dapat memvisualisasikan struktur yang lebih dalam.^{26,27}

LC *depth*, LC *thickness*, dan defek pada kurvatura LC sering dijadikan parameter dalam menilai morfologi LC. Batas anterior dan batas posterior LC merupakan parameter yang digunakan untuk mengevaluasi LC *thickness* pada OCT. Batas anterior merupakan bagian yang paling reflektif dari struktur LC. Evaluasi LC *thickness* dengan mengukur jarak batas anterior ke batas posterior LC. Batas posterior LC berada lebih jauh di dalam ONH sehingga reflektivitasnya menurun bila dibandingkan dengan batas anterior LC.^{28,29}

Kornea, sklera dan *lamina cribrosa* memiliki hubungan embrionik diantara mereka. Kornea, sklera dan *lamina cribrosa* mengandung elemen mesenkim dari *neural crest cell*, yang ditemukan di sepanjang margin *optic cup*. Hal ini menunjukkan adanya kemungkinan hubungan biologis antara ketebalan kornea sentral, struktur dan deformabilitas *optic disc*, *lamina cibrosa*, dan sklera peripapil, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap glaukoma. *Lamina cribrosa* bertindak sebagai penghalang tekanan antara ruang intraokuler dan ruang cairan serebrospinal yang jelas lebih tipis pada pasien dengan kerusakan saraf optik glaukoma lanjut daripada mereka yang berada pada tahap awal penyakit.³⁰

Kornea yang lebih tipis memiliki dukungan jaringan ikat yang lebih rendah di saraf optik yang membuatnya lebih rentan terhadap peningkatan TIO. Peningkatan TIO awalnya menyebabkan distorsi *lamina cribrosa*, terbesar di *vertical pole*, yang menghasilkan kerusakan selektif pada akson yang melewati zona ini. Selain peningkatan TIO, sifat laminar juga bertanggung jawab atas kerusakan glaukoma yang khas pada saraf optik.³⁰

Belovay GW, Goldberg I (2018) dan Sng CC dkk (2017) melaporkan bahwa CCT lebih tipis pada *normal tension glaucoma* (NTG) dibandingkan pasien hipertensi okuler.^{10,11} Kumar PS (2019) melakukan penelitian perbandingan nilai CCT pada NTG, POAG, dan hipertensi okuler. Didapatkan nilai rerata CCT pada NTG $503,91 \pm 11,31 \mu\text{m}$, pada POAG

525,25±23,59 μm dan pada hipertensi okuler 572,25±22,71 μm dimana CCT lebih tipis pada NTG dibandingkan POAG dan CCT pada hipertensi okuler lebih tebal dibandingkan NTG dan POAG, perbedaan ini secara statistik bermakna ($p<0,05$). Karena efek CCT pada pengukuran TIO dengan tonometer aplanasi, banyak pasien POAG yang salah diagnosis sebagai NTG. Sehingga pengukuran CCT dapat membantu dalam menegakkan diagnosis yang tepat pada glaukoma.³¹

Park dkk (2012) melakukan penelitian terhadap 58 pasien POAG dan 62 pasien NTG untuk membandingkan LCT pada pasien NTG dengan POAG menggunakan teknik EDI-OCT. Didapatkan LCT baik pada mid-superior, sentral, maupun mid-inferior lebih tipis pada pasien NTG dibandingkan POAG.³²

Mempertimbangkan mata sebagai *enclosed corneoscleral-laminar shell* dengan kornea dan lamina di kedua polus yang menunjukkan adanya korespondensi anatomis antara kedua struktur ini dan pentingnya LCT di bagian bawah ONH pada patogenesis *glaucomatous optic neuropathy*,³⁰ serta CCT dinyatakan sebagai faktor prediktor untuk perkembangan glaukoma primer sudut terbuka,¹⁵ sehingga peneliti tertarik untuk menilai apakah CCT berkorelasi dengan LCT pada mata normal dari etnis India dan etnis Melayu. Sebagai pengganti hubungan antara CCT yang tipis terhadap peningkatan kerentanan terjadinya *glaucomatous optic neuropathy*.

Penelitian yang menilai hubungan CCT dengan LCT pada mata normal dari etnis India dan etnis Melayu secara *in-vivo* belum pernah dilakukan sebelumnya. Berdasarkan latar belakang ini peneliti ingin mengetahui lebih lanjut mengenai hubungan CCT dengan LCT pada mata normal dari etnis India dan etnis Melayu sebagai prediktor terjadinya *glaucomatous optic neuropathy*.

1.2. Rumusan Masalah

Glaukoma merupakan penyebab utama kebutaan permanen di dunia dengan

prevalensi yang semakin meningkat setiap tahunnya. Penurunan kualitas hidup dan efek sosial ekonomi dari glaukoma sangat besar diantaranya kesulitan untuk melamar pekerjaan, aktivitas sehari-hari, isolasi sosial dan depresi. CCT mempengaruhi nilai pengukuran dari TIO. Kornea yang lebih tipis memiliki dukungan jaringan ikat yang lebih rendah di *lamina cribrosa* karena adanya korespondensi anatomis antara kedua struktur ini dimana kornea sebagai “*anterior roof*” dan *lamina cribrosa* sebagai “*posterior roof*” dari bola mata (*enclosed corneoscleral-laminar shell*) yang membuatnya lebih rentan terhadap peningkatan tekanan intraokuler.

Kornea dan *lamina cribrosa* memiliki hubungan embrionik diantara mereka. Kornea dan *lamina cribrosa* mengandung elemen mesenkim dari *neural crest cell*, yang ditemukan di sepanjang margin *optic cup* dan menunjukkan adanya kemungkinan hubungan biologis antara ketebalan kornea sentral dan *lamina cribrosa* sehingga meningkatkan kerentanan terhadap terjadinya *glaucomatous optic neuropathy*.

Etnis India dari hasil penelitian dilaporkan memiliki CCT yang lebih tipis dibandingkan kelompok etnis lain dan etnis Melayu memiliki CCT yang lebih tebal. CCT yang tipis merupakan faktor risiko terjadinya perkembangan dari hipertensi okuler menjadi glaukoma. CCT berkorelasi terbalik dengan jumlah kerusakan saraf optik *glaucomatous* pada glaukoma, dan CCT yang tipis ini memiliki korelasi yang signifikan dengan semakin beratnya derajat glaukoma. LCT yang tipis memiliki rigiditas kurang dibandingkan dengan LCT yang lebih tebal dan bisa lebih rentan terhadap fluktuasi TIO, sehingga menyebabkan peningkatan kehilangan akson dan terjadinya *glaucomatous optic neuropathy*. Evaluasi CCT dan LCT pada penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai prediktor terjadinya *glaucomatous optic neuropathy*.

Berdasarkan uraian di atas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana nilai *central corneal thickness* dan *lamina cribrosa thickness* pada etnis

India?

2. Bagaimana nilai *central corneal thickness* dan *lamina cribrosa thickness* pada etnis Melayu?
3. Bagaimana perbandingan nilai *central corneal thickness* dan *lamina cribrosa thickness* pada etnis India dan etnis Melayu?
4. Bagaimana hubungan antara *central corneal thickness* dengan *lamina cribrosa thickness* sebagai prediktor terjadinya *glaucomatous optic neuropathy*?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara *central corneal thickness* dengan *lamina cribrosa thickness* sebagai prediktor terjadinya *glaucomatous optic neuropathy*.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai *central corneal thickness* dan *lamina cribrosa thickness* pada etnis India.
2. Mengetahui nilai *central corneal thickness* dan *lamina cribrosa thickness* pada etnis Melayu.
3. Mengetahui perbandingan nilai *central corneal thickness* dan *lamina cribrosa thickness* pada etnis India dan etnis Melayu.

1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini mempunyai manfaat untuk:

1.4.1. Bidang Pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan sebagai pemeriksaan penilaian prediktor terjadinya *glaucomatous optic neuropathy*, dan mengetahui perbedaan risiko glaukoma pada etnis India dan etnis Melayu.

1.4.2. Bidang Klinik

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan pemeriksaan penilaian prediktor terjadinya *glaucomatous optic neuropathy* sehingga dapat dilakukan upaya pencegahan sedini mungkin.

1.4.3. Bidang Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan edukasi kepada masyarakat mengenai CCT sebagai faktor prediktor terjadinya *glaucomatous optic neuropathy* dan adanya perbedaan risiko glaukoma pada etnis India dan etnis Melayu, serta meningkatkan pemahaman masyarakat untuk melakukan pemeriksaan mata guna mencegah terjadinya glaukoma.

