



Akreditasi PB IDI-3 SKP

Glaukoma Neovaskular: Deteksi Dini dan Tatalaksana

Kevin Leonardo,¹ Florentina Priscilia²¹Dokter Internship RS Pertamina, Balikpapan, ²Dokter Internship RS Akademik Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Glaukoma neovaskular merupakan glaukoma sekunder dengan prognosis visus relatif buruk. Hal ini terkait dengan kerusakan saraf mata progresif akibat peningkatan tekanan intraokular (TIO) disertai gangguan aliran darah segmen posterior mata (retina). Penyakit diawali dengan kondisi iskemia retina yang merupakan komplikasi penyakit lain, khususnya retinopati diabetes atau oklusi vena sentral retina. Kondisi iskemia akan memicu neovaskularisasi dan pembentukan membran fibrovaskular di segmen anterior mata, terutama iris dan sudut iridokornea, yang pada akhirnya akan mengobstruksi aliran humor akuos mata. Hal terpenting adalah deteksi dini dan mencegah kejadian glaukoma neovaskular.

Kata kunci: Diabetes melitus, glaukoma neovaskular, tekanan intraokular, *vascular endothelial growth factor*

ABSTRACT

Neovascular glaucoma is a type of secondary glaucoma generally associated with relatively poor visual prognosis. It is characterized by progressive damage of optical nerve caused by increase of intraocular pressure and disturbance of retinal blood flow. The early stage starts with retinal ischemia as a complication from other diseases such as diabetic retinopathy and central retinal vein occlusion. This ischemic condition will drive neovascularization and form a fibrovascular membrane over the anterior segments of the eye, especially iris and iridocorneal angle which can obstruct the aqueous humor. Early detection and prevention are important. **Kevin Leonardo, Florentina Priscilia. Neovascular Glaucoma: Early Detection and Management**

Keywords: Diabetes melitus, intraocular pressure, neovascular glaucoma, vascular endothelial Growth Factor

PENDAHULUAN

Glaukoma neovaskular termasuk salah satu jenis glaukoma dengan insidens penurunan visus yang buruk, terutama pada kasus tidak terdiagnosis dan tidak mendapat tatalaksana dini.¹ Kejadian tersebut berhubungan dengan kerusakan saraf mata progresif disebabkan peningkatan tekanan intraokular (TIO) dan iskemia segmen posterior mata; diawali dengan terganggunya aliran darah yang memicu kondisi iskemia retina. Gangguan aliran darah seringkali sebagai akibat penyakit lain terutama retinopati diabetes atau oklusi vena sentral retina.² Kondisi iskemia ini akan memicu ketidakseimbangan faktor pencegah dan pendukung pembentukan pembuluh darah (pro-angiogenik dan anti-angiogenik), sehingga memicu pembentukan pembuluh darah baru (neovaskularisasi) serta membran fibrovaskular pada iris dan sudut iridokornea yang kemudian akan mengobstruksi

aliran humor akuos mata berakibat pada peningkatan TIO.³

EPIDEMIOLOGI

Pada tahun 2005 terdapat sekitar 75.000 – 113.000 penduduk Eropa terdiagnosis glaukoma neovaskular, yaitu sekitar 3,9% penderita glaukoma di Eropa.⁴ Di populasi Asia, kondisi ini terjadi sebesar 0,7 – 5,1% dari keseluruhan kasus glaukoma.⁵ Di Saudi Arabia, insidensnya mencapai 13% populasi pada tahun 2008.⁶ Kejadian glaukoma neovaskular berhubungan dengan penyakit lain, yaitu pada 65% pasien retinopati diabetes dan 60% pasien oklusi vena retina sentral.⁴ Berdasarkan penelitian retrospektif tahun 2002 – 2012 di Saudi Arabia didapatkan faktor risiko yang paling berhubungan adalah diabetes melitus pada 88% pasien, sebagian besar dengan kadar HbA1c >7%.⁶

PATOGENESIS

Glaukoma neovaskular diawali dengan kondisi terganggunya aliran darah segmen posterior mata (retina) yang memicu kondisi hipoksia dan iskemia retina. Gangguan aliran darah sering terkait dengan penyakit lain, yang tersering adalah retinopati diabetes dan oklusi vena sentral retina.² Kondisi iskemia akan memicu sel endotel vaskuler untuk melakukan penghambatan faktor pencegah pembentuk pembuluh darah (anti-angiogenik) berupa *pigment-epithelium derived factor* dan menstimulasi faktor pendukung pembentuk pembuluh darah (pro-angiogenik) berupa *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *insulin growth-1 factor*. Hal ini akan memediasi aktivasi, proliferasi, dan migrasi sel endotel untuk neovaskularisasi, salah satunya pada segmen anterior mata akan membentuk membran fibrovaskular pada iris dan sudut iridokornea.³ Proses neovaskularisasi terjadi

Alamat Korespondensi email: kevinleonardosoputro@gmail.com



di tempat yang tidak tepat dan kualitasnya berbeda, yaitu permeabilitas dinding pembuluh darah lebih tinggi akibat absennya *tight intercellular junctions*, sehingga lebih rentan bocor (*leakage*) dan mengalami inflamasi seluler.⁷ Proses ini biasanya disertai pula dengan terbentuknya membran fibrovaskular, yang dapat menyumbat aliran humor akuos pada anyaman trabekular. Di sisi lain, kontraksi membran ini dapat membentuk sinekia anterior perifer (*goniosinekia*) dan penyempitan sudut mata yang progresif, mengakibatkan peningkatan tekanan intraokular (TIO).⁸

Patogenesis glaukoma neovaskular terbagi menjadi 3 tahap, yaitu (1) Rubeosis iridis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru berupa bintik-bintik merah pada batas pupil yang dapat terlihat dengan pemeriksaan teliti segmen anterior mata, lebih baik dengan pemeriksaan *slit lamp*. Hal ini biasanya menjadi tanda awal karena neovaskularisasi tersering dimulai pada area sekitar pupil baru kemudian daerah sudut iridokornea dan merupakan tanda iskemia okular. Akan sangat baik apabila pasien dapat terdiagnosis pada tahap ini, karena dengan penanganan tepat, neovaskularisasi dapat ditekan dan gangguan penglihatan dapat dicegah.² (2) Glaukoma sudut terbuka sekunder adalah tahap lanjutan; pembuluh darah dari daerah batas pupil mengarah ke radial yaitu menuju sudut iridokornea, badan siliar, dan anyaman trabekular serta membentuk membran fibrovaskular. Hal ini tampak melalui pemeriksaan gonioskopi dan pada tahap ini akan mulai dijumpai peningkatan TIO.³ (3) Tahap akhir glaukoma neovaskular adalah glaukoma sudut tertutup sekunder; terbentuk *myofibroblast* pada membran fibrovaskular, sehingga terjadi kontraksi dan menyempitkan sudut iridokornea.²

ETIOLOGI

Penyebab tersering glaukoma neovaskular adalah retinopati diabetes proliferaif, oklusi vena sentral retina, sindrom iskemia okular, dan obstruksi arteri sentral retina.² Beberapa faktor kausatif lain dengan insidens lebih rendah terkait dengan tumor mata, yaitu retinoblastoma, melanoma uvea, *medulloepithelioma* badan siliar, tumor vasoproliferaif retina, metastasis ke okular serta terkait penyakit sistemik, yaitu leukemia mielomonosit juvenil, lupus eritematosa,

xanthomagruloma, *cryoglobulinemia* tipe 1, dan neurofibromatosis tipe 1.²

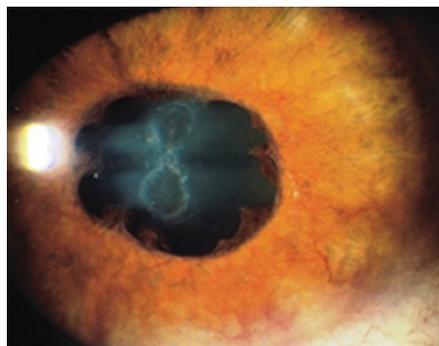
Satu pertiga kasus glaukoma neovaskular dipengaruhi diabetes melitus. Di kalangan pasien diabetes dengan glaukoma neovaskular, 72% memiliki kadar gula tidak terkontrol.⁶ Hal ini terkait dengan proses neovaskularisasi segmen anterior lebih dini, terutama pada iris dan sudut iridokornea. Risiko ini akan meningkat apabila disertai faktor risiko riwayat prosedur vitrektomi pars plana dan operasi katarak.⁹

Kasus oklusi vena retina sentral memiliki insidens 16% glaukoma neovaskular. Pasien dapat kehilangan penglihatan mendadak

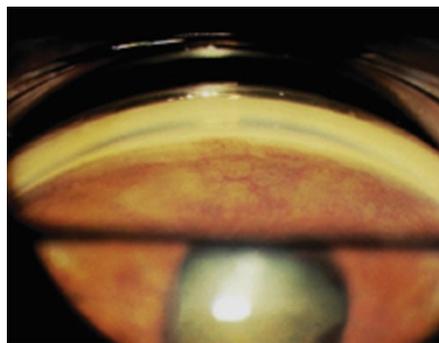
tanpa nyeri pada antara 2 minggu hingga 2 tahun; umumnya sekitar 3 bulan setelah terdiagnosis iskemia, 45% akan menjadi glaukoma neovaskular dalam 7-8 bulan.¹

DIAGNOSIS

Elemen kunci deteksi dini adalah adanya faktor risiko; hal terpenting adalah anamnesis riwayat penyakit.¹ Penegakan diagnosis secara sederhana berdasarkan pemeriksaan klinis. Pasien sering asimtomatik, terutama pada tahap awal saat peningkatan TIO belum signifikan. Keluhan yang biasa dialami adalah penurunan tajam penglihatan, nyeri mata, dan fotofobia. Keluhan yang kurang spesifik menyulitkan deteksi dini, sehingga perlu diwaspadai pada pasien yang memiliki faktor



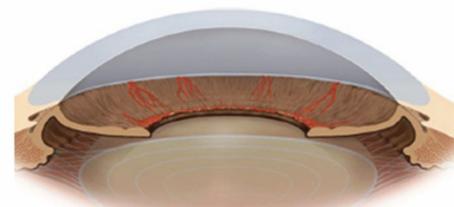
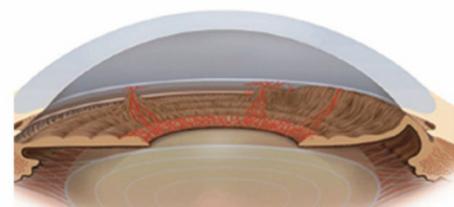
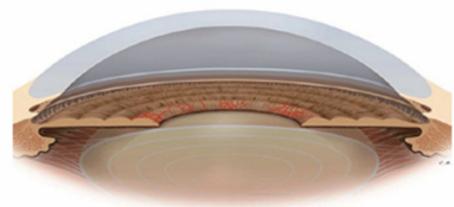
Gambar 1. Rubeosis iridis¹



Gambar 2. Neovaskularisasi sudut iridokornea - tahap glaukoma sudut terbuka sekunder.¹



Gambar 3. Sinekia anterior perifer (*goniosinekia*) - tahap glaukoma sudut tertutup sekunder.¹





risiko, seperti diabetes melitus. Retinopati diabetes diidentifikasi sebagai kausa terdeteksi paling umum pada pasien glaukoma neovaskular yang datang terlambat.⁵

Pemeriksaan menyeluruh dan seksama pada iris, segmen anterior, dan sudut iridokornea penting sebelum mendilatasi pupil untuk memeriksa area fundus. Pemeriksaan oftalmologis menggunakan *slit lamp*. Pada tahap awal akan tampak pertumbuhan pembuluh darah pada batas pupil dan bendungan arteri sirkulus mayor iris.⁷ Pembuluh darah normal terletak pada permukaan stroma dan berorientasi radial, sedangkan pembuluh darah baru dari proses neovaskularisasi cenderung ditemukan pada permukaan iris dengan pola ireguler dan berkelok. Kondisi tersebut disebut rubeosis iridis dan menjadi kunci diagnosis awal.^{1,11} Temuan lain adalah reaksi minimal segmen anterior, edema kornea akibat peningkatan TIO, dan injeksi silier.

Pemeriksaan lebih lanjut dengan gonioskopi akan menampakkan pembuluh darah dari tepi pupil yang bermigrasi ke arah sudut iridokornea dengan percabangan halus dan melintasi *scleral spur* menuju anyaman trabekular, proses ini akan menciptakan kondisi glaukoma sekunder sudut terbuka. Proses berlangsung cepat dan neovaskularisasi mulai menyebabkan obstruksi dan disfungsi anyaman trabekular. Tanda tipikal tahap ini adalah ektropi uvea dan pupil yang non-reaktif.¹¹

Bagan. Temuan klinis stadium lanjut

Gambaran Klinis Stadium Lanjut Glaukoma Neovaskular:
• Penurunan tajam penglihatan signifikan
• Nyeri bola mata
• Kongesti dan injeksi konjungtiva - episklera
• Edema kornea
• Flare pada humor akuos
• Tekanan intraokular meningkat
• Neovaskularisasi iris dan/atau sudut iridokornea
• Ektropi uvea
• Sinekia + sudut tertutup pada gonioskopi

Pada tahap lebih lanjut, akan terbentuk membran fibrovaskular yang dapat berkontraksi menyebabkan goniosinekia, menutup sudut iridokornea dan meningkatkan TIO. Pada pemeriksaan fundus dapat ditemukan kerusakan saraf optikus tergantung derajat dan durasi paparan

peningkatan TIO.¹ Temuan klinis lengkap stadium lanjut glaukoma neovaskular dapat dilihat pada Bagan.²

Pemeriksaan penunjang untuk memastikan diagnosis, di antaranya elektroretinografi, angiografi fluoresen iris, *optical coherence tomography* (OCT) segmen anterior, dan *biomicroscopy ultrasound*. Elektroretinografi dapat membedakan kasus iskemia dan non-iskemia pada oklusi vena retina sentral. Angiografi fluoresen iris berfungsi pada kasus *borderline* untuk melihat kebocoran pembuluh darah iris.² Namun, alat diagnostik ini cukup mahal dan belum tersedia di seluruh fasilitas kesehatan, sehingga sebagai alternatif, prosedur gonioskopi dapat menjadi penunjang pemeriksaan yang sederhana, murah, cepat, dan tersedia merata untuk deteksi neovaskularisasi.¹ OCT dan *biomicroscopy ultrasound* dapat digunakan pada fasilitas rujukan tingkat menengah dan lanjut untuk menentukan derajat keparahan.

TATALAKSANA

Tujuan utama tatalaksana glaukoma neovaskular adalah mencegah perburukan dalam upaya mempertahankan fungsi visual dan menghilangkan rasa nyeri serta ketidaknyamanan. Manajemen dilakukan melalui dua langkah, yaitu: (1) menangani *underlying disease* yang menjadi faktor risiko; (2) menurunkan dan mengontrol TIO.^{11,12}

Komponen pertama, yaitu penanganan *underlying disease*, merupakan upaya menekan *ischemic drive* untuk menghasilkan luaran jangka panjang yang baik. Fotokoagulasi atau biasa dikenal dengan *panretinal photocoagulation* (PRP) merupakan pilihan utama dalam upaya mengurangi stimulus proses neovaskularisasi yang disertai iskemia retina. Tindakan ini akan menurunkan TIO pada tahap glaukoma sudut terbuka sekunder dan juga meningkatkan keberhasilan upaya pembedahan lain untuk mengontrol TIO, seperti pemasangan alat drainase humor akuos. PRP biasanya dilakukan dalam 1-3 sesi, menggunakan anestesi lokal (topikal/subkonjungtival). Mekanisme kerjanya belum diketahui, namun PRP mampu menghancurkan kompleks epitel pigmen fotoreseptor retina yang berperan besar dalam konsumsi oksigen retina. Oksigen akan masuk ke dalam sirkulasi koroid dan berdifusi ke bagian dalam retina, sehingga mengurangi

kondisi hipoksia dan mengurangi stimulasi faktor angiogenik.^{2,11}

Saat ini terapi anti-VEGF sedang menjadi topik hangat untuk penyakit mata yang berhubungan dengan neovaskularisasi, walaupun laporan terkait efektivitasnya masih belum dapat disimpulkan.¹¹ Injeksi intravitreal agen anti-VEGF, seperti *bevacizumab*, dapat memicu regresi proses neovaskularisasi iris dan sudut iridokornea dalam 24-48 jam, lebih cepat dibandingkan PRP yang membutuhkan 2-3 minggu.² Beberapa penelitian juga menunjukkan peran anti-VEGF dalam mengurangi inflamasi dan nyeri mata, prognosis keluaran kualitas penglihatan yang lebih baik, serta penurunan TIO.^{1,2,7} Anti-VEGF digunakan sebagai terapi pendamping tatalaksana glaukoma neovaskular lainnya. Meskipun efeknya dapat lebih cepat dibandingkan PRP, proses supresi anti-VEGF sering bersifat temporer (4-6 minggu) dan dapat mengalami rekurensi.^{1,13} Oleh karena itu, kombinasi injeksi anti-VEGF intravitreal dengan PRP lebih direkomendasikan untuk efek reduksi stimulasi iskemik-angiogenik yang permanen.^{2,11} Apabila metode ini diberikan pada tahap awal (stadium rubeosis iridis), glaukoma neovaskular mungkin dapat dicegah.¹¹

Komponen kedua, yaitu upaya penurunan TIO secara medikamentosa ataupun pembedahan, tergantung tahapan saat terdeteksi. Peningkatan TIO disebabkan disfungsi dan obstruksi anyaman trabekular, sehingga obat-obatan yang menekan produksi humor akuos, di antaranya golongan *beta blocker*, agonis α -2, dan *inhibitor* karbonik anhidrase, menjadi pilihan pertama dengan efikasi lebih tinggi. Obat golongan prostaglandin analog yang bekerja meningkatkan aliran uveosklera, tidak memiliki efek signifikan apabila sudut iridokornea sudah tertutup oleh membran fibrovaskular transparan yang terbentuk pada proses perjalanan penyakit ini. Selain itu, pemberian prostaglandin analog berisiko meningkatkan kejadian inflamasi terkait gangguan *blood-aqueous humour barrier*.^{1,2,11} Pilocarpin dan agen antikolinergik lain dikontraindikasikan karena dapat meningkatkan inflamasi, memperburuk goniosinekia dan spasme silier, serta menurunkan aliran uveosklera dari humor akuos.^{2,11} Efek paradoks ini tercipta akibat perbedaan patofisiologi kasus glaukoma



neovaskular dari glaukoma primer.

Terapi tambahan lain adalah atropin sebagai sikloplegia dan menurunkan insidens hifema. Steroid topikal dapat mengurangi komponen inflamasi intraokular dan memberikan kenyamanan pasien.^{1,2} Pilihan farmakologi sistemik, seperti agen osmotik (manitol) dan *inhibitor* karbonik anhidrase oral dapat diberikan bersama terapi topikal apabila TIO belum cukup terkontrol.^{1,11} Obat sistemik ini memiliki fungsi tambahan mengurangi edema kornea yang akan mempermudah pemeriksaan diagnostik.²

Kontrol TIO sangat penting untuk menjaga kondisi nervus optikus. Glaukoma neovaskular lebih sulit dikontrol terutama apabila sudah pada tahap ketiga saat kondisi neovaskularisasi

sudut iridokornea menciptakan glaukoma sudut tertutup, sehingga tatalaksana non-pembedahan tidak lagi adekuat.¹¹ Intervensi bedah dapat memberikan kontrol TIO jangka panjang sekaligus kesempatan bagi PRP untuk memberikan efek apabila dilakukan lebih awal.² Beberapa pilihan tindakan di antaranya trabekulektomi dengan agen anti-metabolik, pemasangan alat drainase humor akuos di dalam mata, dan prosedur siklodestruktif.¹² Risiko komplikasi intra-operatif dan pasca-operatif antara lain hifema, hipotoni, katarak, dekompensasi kornea, dan kegagalan operasi.¹¹

PROGNOSIS

Pencegahan neovaskularisasi merupakan tatalaksana terbaik karena prognosis sangat tergantung pada deteksi awal dan diagnosis,

terutama pada pasien dengan faktor risiko, khususnya retinopati diabetes dan oklusi vena sentral retina. Skrining berkala untuk deteksi neovaskularisasi segmen anterior penting pada pasien dengan faktor risiko, meskipun TIO masih normal. Kontrol faktor risiko seperti kadar gula darah pada diabetes melitus berperan besar untuk mencegah atau menunda komplikasi ini.²

SIMPULAN

Glaukoma neovaskular merupakan glaukoma sekunder dengan prognosis visual buruk. Diagnosis dan manajemen masih menjadi tantangan. Deteksi dini serta modifikasi faktor risiko sangat penting dalam upaya mencegah komplikasi gangguan penglihatan.

DAFTAR PUSTAKA

- Rodrigues GB, Abe RY, Zangalli C, Sodre SL, Donini FA, Costa DC, et al. Neovascular glaucoma: A review. *Internat J Retina Vitreal*. 2016;2:26
- Saikumar SJ, Manju Anup, Abhilas Nair. Neovascular glaucoma. *Kerala J Ophthalmol*. 2018;31(1):81.
- Wang JW, Zhou MW, Zhang X, Huang WB, Gao XB, Wang W, et al. Short-term effect of intravitreal ranibizumab on intraocular concentrations of vascular endothelial growth factor-A and pigment epithelium derived factor in neovascular glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(5):415-21.
- Havens SJ, Gulati V. Neovascular glaucoma. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:196-204
- Liao N, Li C, Jiang H, Fang A, Zhou S, Wang Q. Neovascular glaucoma: A retrospective review from a tertiary center in China. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:14.
- Al-Bahlal A, Khandekar R, Al-Rubaie K, Alzahim T, Edward DP, Kozak I. Changing epidemiology of neovascular glaucoma from 2002 to 2012 at King Khaled Eye Specialist Hospital, Saudi Arabia. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(10):969-73.
- Shen C, Salim S. Neovascular Glaucoma. *EyeWiki - American Academy of Ophthalmology* [Internet]. 2018 [cited 27 May 2019]. Available from: https://eyewiki.aao.org/Neovascular_Glaucoma
- Oshida E, Arai K, Sakai M, Chikuda M. Study of free radicals in aqueous humor in glaucoma and cataracts: Differences in presence or absence of diabetes mellitus and neovascular glaucoma. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2014;118(9):759-67.
- Chen SN, Chao CC, Hwang JF, Yang CM. Clinical manifestation of central retinal artery occlusion in eyes of proliferative diabetic retinopathy with previous vitrectomy and panretinal photocoagulation. *Retina*. 2014;34(9):1861-6
- Hayreh SS, Zimmerman MB. Ocular neovascularization associated with central and hemicentral retinal veinocclusion. *Retina*. 2012;32(8):1553-65.
- Yang H, Yu X, Sun X. Neovascular glaucoma: Handling in the future. *Taiwan J Ophthalmol*. 2018;8(2):60-6
- Olmos LC, Lee RK. Medical and surgical treatment of neovascular glaucoma. *Internat Ophthalmol Clin*. 2011;51(3):27-36
- Gheith ME, Siam GA, de Barros DS, Garg SJ, Moster MR. Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23:487-91.