

Diagnosis dan Tatalaksana Terkini Glaukoma

Diagnosis and Recent Management of Glaucoma

Azkiya Zahra¹¹ Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.

Diterima 7 Januari 2024; direvisi 30 Januari 2024; publikasi 25 Februari 2024

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Azkiya Zahra, Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya, Malang.

Email:

dr.azkiyazahra@gmail.com

ABSTRAK

Glaukoma merupakan salah satu penyebab utama kebutaan pada populasi dunia yang tidak dapat disembuhkan. Glaukoma umumnya ditandai dengan peningkatan tekanan intraokular (TIO), kerusakan papil saraf optik, dan penurunan lapangan pandang. TIO yang meningkat terus menerus dapat menekan papil saraf mata dan sel ganglion retina dan menyebabkan kerusakan yang tidak dapat diperbaiki. Berdasarkan perubahan anatomis, glaukoma diklasifikasikan menjadi glaukoma sudut terbuka dan glaukoma sudut tertutup. Glaukoma umumnya baru terdiagnosis ketika sudah memasuki stadium lanjut. Tatalaksana glaukoma saat ini, baik terapi farmakologi, terapi laser, maupun terapi pembedahan, bertujuan untuk mencegah progresivitas glaukoma dengan manajemen TIO untuk mencapai kisaran target. Manajemen glaukoma dengan intervensi TIO kurang memberikan hasil optimal pada mata yang sudah mengalami kerusakan yang tidak dapat diperbaiki. Saat ini sedang dikembangkan beberapa terapi baru sebagai upaya untuk mengembalikan penglihatan yang hilang akibat glaukoma.

Kata Kunci: Glaukoma, diagnosis, tatalaksana terkini

ABSTRACT

Glaucoma is one of the leading cause of irreversible blindness in global population. Glaucoma is usually characterized with elevated intraocular pressure (IOP), optic nerve head damage, and decrease of visual field. Continuously high IOP might compress optic nerve head and retinal ganglion cells, causing an irreversible damage. Based on anatomical changes, glaucoma is classified into open angle glaucoma and angle-closure glaucoma. Glaucoma is commonly diagnosed when it is already on advanced stage. Current management of glaucoma, consisting of pharmacology treatment, laser treatment, and surgery treatment, is focusing to prevent glaucoma progressivity by managing TIO to achieve target range. Glaucoma management using IOP intervention only would not provide optimal results on eyes that underwent irreversible damage. New management strategies are currently being developed, in an effort to restore vision lost due to glaucoma.

Keywords: Glaucoma, diagnosis, recent management

PENDAHULUAN

Glaukoma merupakan penyebab utama kebutaan masyarakat dunia yang tidak dapat disembuhkan. Pada tahun 2010, data dari WHO melaporkan sekitar 60,5 juta orang terdampak glaukoma, baik glaukoma

sudut terbuka primer maupun glaukoma sudut tertutup primer.⁽¹⁾ Jumlah tersebut meningkat menjadi sekitar 76,02 juta di tahun 2020 dan diprediksi menjadi 111,8 juta di tahun 2040.⁽²⁾ Angka peningkatan insiden ini penting bagi dunia kesehatan untuk



menentukan desain *screening*, pengobatan, dan strategi kesehatan masyarakat terkait dengan glaukoma.

Diagnosis glaukoma ditegakkan berdasarkan riwayat klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Glaukoma kerap kali terdiagnosa pada stadium yang sudah cukup lanjut. Hal ini dikarenakan glaukoma pada stadium awal tidak menimbulkan tanda dan gejala pada pasien.⁽³⁾ Tatalaksana terkini pada glaukoma banyak berfokus pada pengendalian tekanan intraokular (TIO), yang merupakan faktor risiko utama dari glaukoma.⁽⁴⁾ Semakin lambat glaukoma ditangani, maka semakin berat kerusakan yang terjadi pada mata, sehingga kerusakan yang sudah terjadi tidak dapat kembali lagi. Saat ini, sistem untuk membantu penegakan diagnosis glaukoma dan beberapa terapi baru sedang dikembangkan untuk penatalaksanaan glaukoma yang lebih menyeluruh. Karenanya, penulis ingin memahami lebih lanjut anatomi dan fisiologi dasar serta patofisiologi dari glaukoma untuk menentukan diagnosis dan tatalaksana yang tepat.

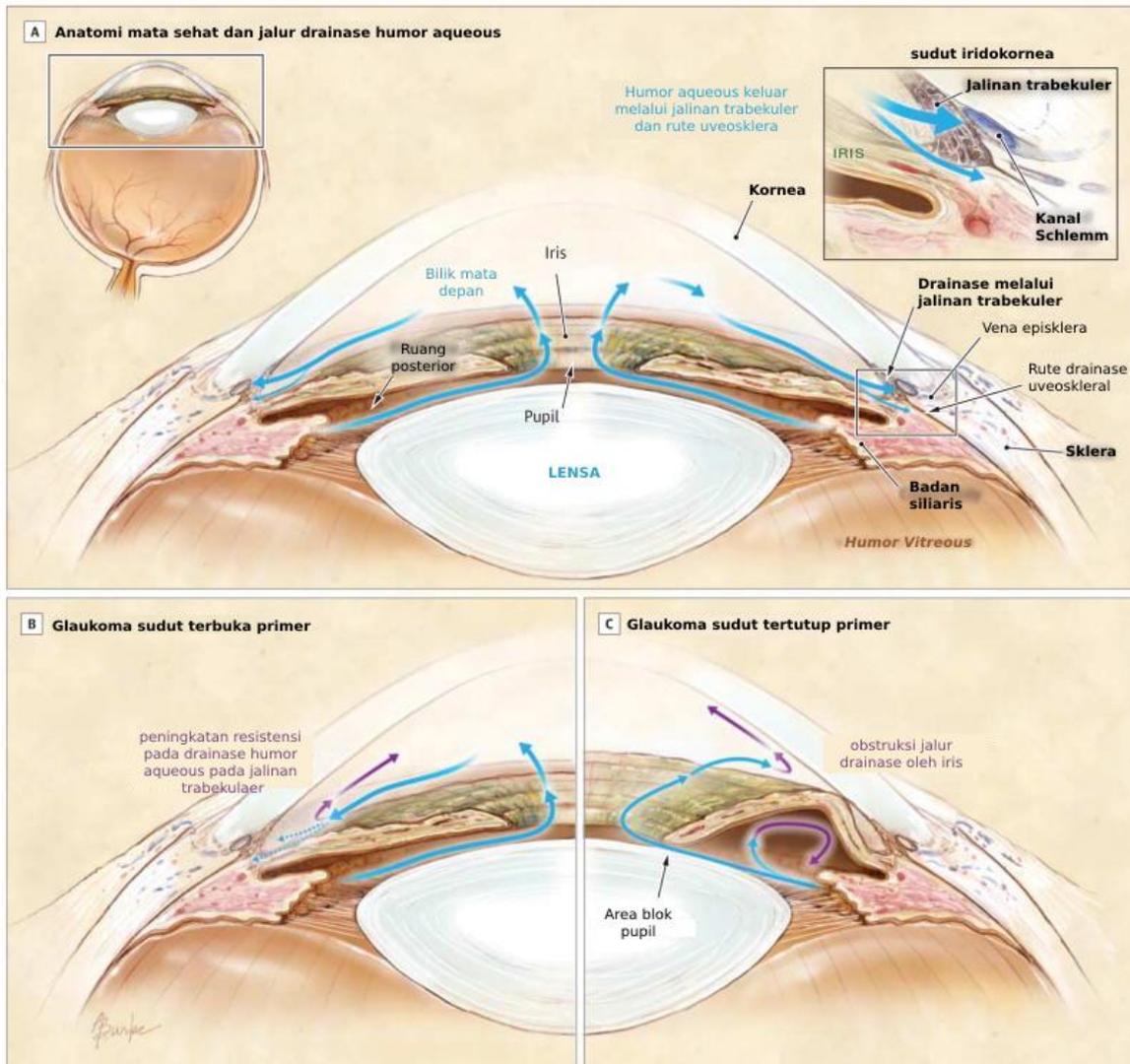
PATOFISIOLOGI GLAUKOMA

Peningkatan TIO merupakan kunci utama terjadinya penyakit glaukoma. Secara fisiologis, TIO terjaga dalam proses homeostatis dan hal ini merupakan mekanisme utama yang menjelaskan mengapa kebanyakan orang tidak mengalami glaukoma.⁽⁵⁾ Pemahaman mengenai homeostasis TIO dapat menjadi panduan kuat dalam meningkatkan pendekatan terapeutik terhadap glaukoma. Hal tersebut karena glaukoma merupakan penyakit dimana kemampuan homeostatis TIO telah terganggu atau hilang.⁽⁵⁾

Glaukoma merupakan penyebab utama hilangnya penglihatan permanen masyarakat di seluruh dunia.⁽¹⁾ Penyakit ini mungkin tidak menunjukkan gejala pada tahap awal dan gejala baru muncul ketika penyakit sudah masuk dalam stadium

lanjut. Oleh karena itu, sangat diperlukan pemahaman umum tentang patofisiologi penyakit untuk dapat membantu dokter dalam merujuk pasien berisiko tinggi untuk pemeriksaan oftalmologi komprehensif dan lebih aktif berpartisipasi dalam perawatan pasien yang terkena penyakit ini. Glaukoma disebut sebagai glaukoma primer bila penyebabnya tidak diketahui, dan disebut glaukoma sekunder apabila diakibatkan oleh kondisi lain, seperti akibat trauma, obat-obatan tertentu seperti kortikosteroid, peradangan, tumor, atau kondisi-kondisi seperti *pigment dispersion* atau pseudoeksfoliasi.⁽⁶⁾ Glaukoma juga diklasifikasikan menjadi 2 kelompok besar (gambar 1), yaitu glaukoma sudut terbuka dan glaukoma sudut tertutup.⁽⁶⁾

Keseimbangan antara sekresi *humor aqueous* oleh badan siliaris dengan aliran keluar melalui 2 jalur independen (jaluran trabekuler dan uveoskleral) menentukan TIO, dan peningkatan TIO berhubungan dengan kematian sel ganglion retina (RGC).⁽⁷⁾ Pada pasien dengan glaukoma sudut terbuka, terjadi peningkatan resistensi terhadap aliran keluar melalui jaringan trabekuler. Sebaliknya, pada pasien dengan glaukoma sudut tertutup, akses menuju ke bilik mata anterior biasanya terhambat oleh iris. Kedua kondisi tersebut menyebabkan peningkatan TIO dan merupakan patofisiologi dasar terjadinya glaukoma.⁽⁸⁾ Peningkatan TIO memberikan stres mekanis pada struktur posterior mata, termasuk *lamina cribrosa* (LC) dan jaringan di sekitarnya. *Lamina* merupakan titik yang rentan, sehingga stres yang diakibatkan oleh peningkatan TIO dapat menyebabkan deformasi, kompresi, *remodelling* dari LC, dan kerusakan aksonal secara mekanis yang dapat mengganggu transport aksonal.⁽⁶⁾



Gambar 1. Jalur Drainase *Humor Aqueous* pada Mata Sehat dan Mata Glaukoma. Gambar merupakan modifikasi dari sumber.⁽⁶⁾

Faktor Genetik

Beberapa gen, termasuk *myocilin*, *optineurin*, dan *WD repeat domain 36* berhubungan dengan trait dominan autosomal monogenik. Namun, gen-gen ini menyumbang hanya kurang dari 10% dari seluruh kasus glaukoma.⁽⁹⁾ Glaukoma sudut terbuka primer yang berasosiasi dengan mutasi *myocilin* biasanya dikarakteristikan dengan level TIO yang sangat tinggi. Mekanismenya masih belum diketahui, namun tampaknya mutasi yang merubah protein *myocilin* dapat mengganggu regulasi normal dari TIO. Individu dengan gen *optineurin* umumnya memiliki TIO normal. Mekanisme glaukoma terhadap varian gen

optineurin masih belum diketahui, namun terdapat bukti menyarankan bahwa *optineurin* mungkin memiliki peran neuroprotektif dengan mengurangi kerentanan RGC terhadap stimulasi apoptosis.⁽¹⁰⁾

MANIFESTASI KLINIS GLAUKOMA

Manifestasi klinis yang muncul pada glaukoma tergantung kepada tipenya. Glaukoma tidak akan menimbulkan gejala hingga kerusakan neural yang diakibatkan oleh glaukoma cukup besar. Kerusakan neural tersebut dapat menimbulkan gejala kehilangan penglihatan yang menyebabkan turunnya kualitas hidup dan kemampuan untuk beraktivitas sehari-hari, seperti me-

nyetir.⁽⁶⁾ Dengan kematian RGC dan hilangnya serabut saraf optik pada glaukoma, perubahan penampakan kepala saraf optik dan lapisan serabut saraf retina yang khas dapat terlihat pada pemeriksaan funduskopi. Kepala saraf optik dengan glaukoma akan menunjukkan hilangnya tepi retina saraf dan penggaungan dengan pembesaran *cup*. Defek lapisan serabut saraf retina juga dapat terlihat berupa area gelap berbentuk baji yang berasal dari kepala saraf optik.⁽¹¹⁾ Hasil pemeriksaan lapangan pandang akan menunjukkan defek yang berkorespondensi dengan defek lapisan serabut saraf retina. Hilangnya RGC menyebabkan penurunan lapangan pandang, biasanya bermula di midperifer dan berproses sentripetal, hingga menyisakan penglihatan sentral.⁽⁶⁾

Pada glaukoma sudut tertutup, karakteristik utamanya adalah tempat keluarnya aliran *aqueous* tertutup oleh penempatan iris. Hal ini menjadi sudut tertutup secara anatomis, yang didefinisikan sebagai setidaknya 270° sudutnya tertutup.⁽⁶⁾ Pada sekitar kurang dari satu pertiga kasus glaukoma sudut tertutup, pasien dapat datang dengan glaukoma sudut tertutup akut primer. Glaukoma sudut tertutup akut primer merupakan kondisi yang dikarakteristikan dengan hiperemi konjungtiva, edema kornea, pupil middilatasi tidak reaktif, bilik mata depan dangkal, dan TIO yang sangat tinggi (lebih dari 30 mmHg). Pasien dengan kondisi tersebut biasanya mengeluhkan nyeri, mual, muntah, dan pandangan kabur intermiten dengan halo disekitar cahaya.⁽⁶⁾

KLASIFIKASI GLAUKOMA

Berdasarkan status anatomis dari sudut bilik mata depan (sudut iridokornea), glaukoma dapat diklasifikasikan menjadi glaukoma sudut terbuka dan glaukoma sudut tertutup. Masing-masing dari kelompok ini akan dibagi kembali menjadi primer dan sekunder, berdasarkan ada atau

tidaknya gangguan okular atau sistemik yang teridentifikasi secara klinis.⁽¹²⁾

Pada mata dengan glaukoma biasanya didapatkan peningkatan resistensi aliran keluar melalui jalinan trabekuler, yang diasosiasikan dengan meningkatnya TIO.⁽¹²⁾ Pada glaukoma sudut terbuka, peningkatan resistensi tidak disertai dengan obstruksi sudut yang terlihat secara klinis. Sedangkan glaukoma sudut tertutup merujuk kepada status anatomi di mana iris perifer bersentuhan dengan jalinan trabekuler, sehingga menghalangi aliran keluar dari *humor aqueous*.⁽¹²⁾

Tabel 1. Klasifikasi Glaukoma⁽¹²⁾

Glaukoma Sudut Terbuka	Glaukoma Sudut Tertutup
Glaukoma sudut terbuka primer	Glaukoma sudut tertutup primer <ul style="list-style-type: none"> • Blok pupil • Plateau iris
Glaukoma sudut terbuka sekunder <ul style="list-style-type: none"> • Glaukoma pigmentasi • Glaukoma pseudoeksfoliasi • Glaukoma uveitis • Glaukoma diinduksi steroid • Glaukoma traumatis • Glaukoma akibat peningkatan tekanan vena episklera 	Glaukoma sudut tertutup sekunder <ul style="list-style-type: none"> • Diinduksi obat-obatan • Diinduksi lensa • Neovaskuler • Sindrom iridokornea endotel • Tumor/kista badan siliaris/iris

DIAGNOSIS GLAUKOMA

Glaukoma yang menunjukkan gejala umumnya terjadi pada stadium yang sudah lanjut. Pemeriksaan skrining disarankan pada populasi usia >40 tahun, terutama populasi berisiko untuk deteksi awal. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah penggalan riwayat klinis, pemeriksaan stereoskopis pada papil dan lapisan saraf peripapiler, tonometri, dan pemeriksaan lampu celah pada mata.⁽³⁾

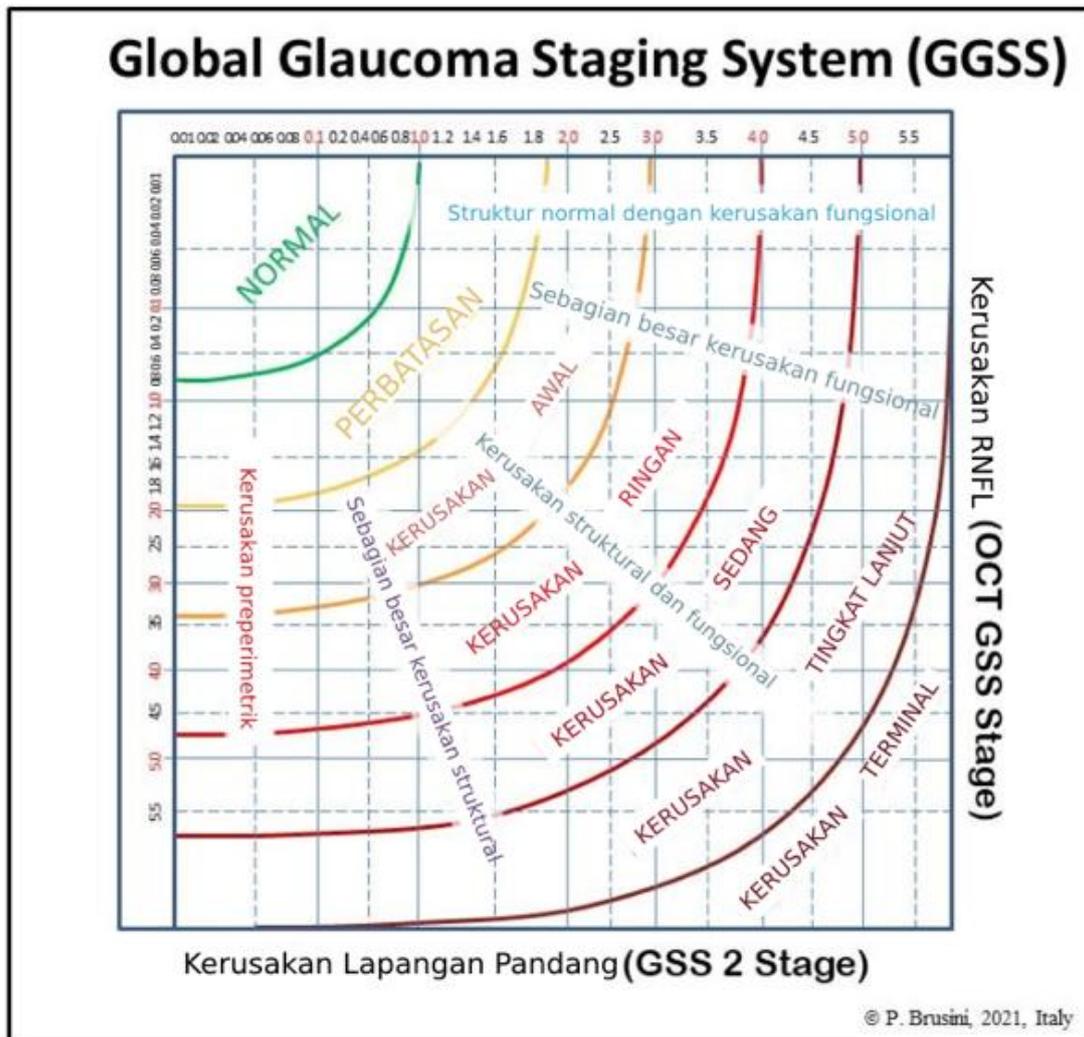
Penegakan diagnosis glaukoma utamanya dilakukan dengan pemeriksaan

funduskopi pada diskus optik dan lapisan serabut saraf retina. Perubahan glaukomatosa dapat dilihat dari hilangnya jaringan pada tepi neuroretina dan pembesaran penggaungan saraf optik, adanya perbedaan penggaungan saraf optik non fisiologis pada dua mata, perdarahan di tepi diskus optik, penipisan lapisan serabut saraf retina, dan atrofi jaringan parapapiler.⁽¹³⁾ Pemeriksaan *optical coherence tomography* (OCT) menggunakan teknik morfometrik, memungkinkan pemeriksaan kuantitatif pada diskus optik dan pengukuran lapisan serabut saraf retina dan tepi retina. Pemeriksaan objektif dilakukan pada pemeriksaan pertama untuk menentukan perjalanan penyakit pada pasien.⁽³⁾

Pengukuran TIO wajib dilakukan pada diagnosis awal. Saat ini, TIO adalah satu-satunya faktor risiko dari glaukoma yang dapat dimodifikasi. Ketebalan dan kelengkungan kornea diukur bersamaan untuk menentukan kemungkinan pengukuran TIO yang terlalu tinggi atau rendah.⁽¹⁴⁾ Pemeriksaan gonioskopi sudut bilik mata depan dapat membantu menentukan patogenesis dari glaukoma. Pemeriksaan lapangan pandang dapat membantu menentukan derajat kerusakan fungsional akibat

hilangnya serabut saraf optik. Pemeriksaan lapangan pandang disarankan untuk dilakukan setidaknya 3 kali pada tahun pertama setelah diagnosis glaukoma ditegakkan.⁽³⁾

Pada tahun 2021, Brusini mendesain sistem untuk memetakan glaukoma sudut terbuka kronis berdasarkan kerusakan struktural dan kerusakan fungsional pada mata pasien. *Global Glaucoma Staging System* (GGSS) didesain dengan integrasi sistem data dari *Glaucoma Staging System 2* (GSS 2) dan *OCT Glaucoma Staging System* (OCT GSS) untuk mencapai kategorisasi global dari kerusakan glaukomatosa.⁽¹⁵⁾ GGSS menunjukkan tingkat keparahan kerusakan dalam 6 kelompok, dan tipologinya, dalam 5 kelompok kerusakan yang mengindikasikan apakah kerusakan tersebut dominan fungsional atau struktural, atau kombinasi seimbang dari keduanya. GGSS dapat membantu untuk membedakan mata yang sehat dan yang sakit, memfasilitasi pembentukan diagnosis dan prognosis penyakit yang lebih dapat diandalkan, menentukan tipe dan agresivitas terapi, dan merekam serta menyimpan data fungsional dan struktural dengan format yang sederhana dan jelas.⁽¹⁵⁾



Gambar 2. Global Glaucoma Staging System (GGSS). Gambar merupakan modifikasi dari sumber. RNFL, *retinal nerve fiber layer* (lapisan serabut saraf retina); OCT, *optical coherence tomography* (tomografi koherensi optik); GSS, *glaucoma staging system* (sistem penentuan stadium glaukoma).⁽¹⁵⁾

TATALAKSANA GLAUKOMA

Tujuan utama dari penatalaksanaan glaukoma adalah untuk memperlambat atau menghentikan kerusakan struktural dan fungsional mata, sembari mempertahankan atau meningkatkan kualitas hidup pasien.⁽¹⁶⁾ Manajemen glaukoma ditargetkan pada menurunkan TIO, satu-satunya faktor risiko glaukoma yang dapat dimodifikasi. Mempertahankan TIO pada kisaran stabil dapat mencegah terjadinya kerusakan yang lanjut pada saraf optik. Namun, target kisaran TIO seharusnya disesuaikan dengan tiap individu dan kerap dievaluasi, mempertimbangkan stadium penyakit, TIO pasien saat ini, faktor risiko pasien, kemungkinan harapan hidup, dan keadaan sosial.⁽³⁾

Target TIO secara umum adalah <21 mmHg pada glaukoma *early*, <18 mmHg pada glaukoma *moderate*, dan <15 mmHg pada glaukoma *advanced*.⁽³⁾ Menurunkan TIO sampai lebih dari sama dengan 25% dapat memperlambat perkembangan glaukoma pada banyak pasien. Namun, tren akhir-akhir ini adalah dengan terapi agresif yang dilakukan sejak awal untuk mencegah kerusakan lebih lanjut dan mempertahankan penglihatan. Dalam memilih pendekatan terapeutik, mempertimbangkan fluktuasi tekanan diurnal turut direkomendasikan.⁽³⁾

Glaukoma masih dapat berkembang walaupun TIO dalam kisaran target. Selain pemeriksaan TIO, pemeriksaan lapangan pandang merupakan standar baru dalam

perawatan glaukoma, dan disarankan untuk dilakukan sebanyak 6 kali dalam 2 tahun pertama setelah terdiagnosis.⁽³⁾

Terapi Farmakologi

Terapi medis merupakan terapi lini utama untuk menurunkan TIO dengan menggunakan agen topikal sebagai tetes mata. Golongan obat yang dapat menurunkan TIO paling besar adalah analog prostaglandin, disusul dengan penghambat beta, agonis adrenergik alfa 2, dan inhibitor karbonat anhidrase.⁽¹⁷⁾

Prostaglandin analog, seperti latanoprost, bimatoprost, dan travoprost, bekerja dengan cara meningkatkan aliran keluar uveoskleral dan jalinan trabekular sehingga menurunkan TIO. Efek terapeutik obat ini bekerja 2-4 jam setelah administrasi pertama, dan memuncak setelah 8-12 jam. Golongan obat ini juga dapat meminimalisir fluktuasi TIO selama 24 jam. Beberapa studi menunjukkan bahwa pemberian obat topikal travanoprost dapat menurunkan rerata TIO 25-32%.⁽¹⁷⁾ Beberapa efek samping yang dapat disebabkan oleh golongan obat prostaglandin analog adalah hiperemi konjungtiva, bulu mata yang memanjang dan menggelap, serta menginduksi menggelapnya iris. Periorbitopati terkait prostaglandin memberikan penampakan mata yang terlihat cekung akibat pendalaman sulkus kelopak mata atas, ptosis, enoftalmus, dan hilangnya bantalan lemak orbital inferior.^(3,17)

Golongan obat penghambat beta dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit jantung atau paru-paru. Penghambat beta menurunkan TIO dengan cara mengurangi produksi *humor aqueous*.⁽¹⁷⁾ Efek samping lokal yang sering terjadi adalah mata kering atau eksaserbasi dari mata kering yang sudah terjadi sebelumnya. Penghambat beta juga dapat mengeksaserbasi hiperglikemi atau menyamarkan gejala hipoglikemi pada pasien diabetik.^(3,17)

Agonis alfa 2 menurunkan TIO dengan cara mengkonstriksi vaskulatur siliasi aferen sehingga menurunkan produksi *humor aqueous*, serta meningkatkan aliran keluar uveoskleral. Brimonidine, salah satu obat golongan agonis alfa 2, dapat menurunkan TIO dasar sebanyak 17%.⁽³⁾ Efek samping lokal yang sering adalah diskolorasi pada konjungtiva. Dalam penggunaan jangka lama, 1 dari 3 pasien dapat mengembangkan intoleransi topikal. Kontraindikasi sistemik dalam penggunaan golongan obat ini adalah tatalaksana yang simultan dengan penghambat monoamin oksidase, obat-obatan simpatomimetik, atau antidepresan trisiklik, di mana dapat mempengaruhi transmisi noradrenergik.^(3,17)

Saat ini, banyak pedoman merekomendasikan monoterapi sebagai terapi lini pertama pada glaukoma. Namun, banyak pasien yang membutuhkan lebih dari 1 obat untuk mencapai target TIO. Walaupun terapi kombinasi dosis tetap mungkin kurang manjur dibandingkan terapi kombinasi dosis bervariasi, terapi kombinasi tetap dapat memberikan beberapa keuntungan.⁽¹⁷⁾ Kombinasi dosis tetap dapat menurunkan risiko hiperemia, menghindari kemungkinan pencucian obat tetes mata pertama saat penggunaan obat tetes mata kedua, untuk kenyamanan pasien hanya menggunakan satu botol obat tetes mata dibandingkan dua botol atau lebih, berpotensi menurunkan biaya karena pembayaran yang lebih sedikit, dan mengurangi paparan mata terhadap preservatif.⁽¹⁷⁾ Sebuah studi dengan 27 pasien dengan POAG yang belum pernah diterapi sebelumnya menunjukkan bahwa terapi dengan timolol-dorzolamide kombinasi tetap menurunkan TIO 24 jam lebih rendah dibandingkan latanoprost.⁽¹⁸⁾

Sebuah studi menunjukkan bahwa penggunaan latanoprost bermerek dapat menurunkan TIO lebih baik dibandingkan latanoprost generik pada pasien dengan POAG dan hipertensi okular.⁽¹⁹⁾ Perbedaan

ini dapat diakibatkan oleh perbedaan pada bahan tambahan dan/atau stabilitas dari bahan aktif ketika botol obat di buka. Perbedaan pada bahan tambahan dapat mengakibatkan perbedaan pada viskositas, tegangan permukaan, dan pH, yang mana dapat mempengaruhi efikasi dan keamanan.⁽¹⁷⁾

Terapi Laser

Terapi laser dapat dipertimbangkan apabila terapi dengan obat-obatan tidak dapat menurunkan TIO secara adekuat atau gagal mencapai target. Terapi laser dapat menurunkan TIO secara moderate dengan meningkatkan aliran keluar *humor aqueous* setelah laser trabekuloplasti.⁽³⁾ Cara yang lain adalah mengurangi produksi *humor aqueous* setelah siklofotokoagulasi yang dapat menurunkan TIO sebanyak 20%-47%. Komplikasi yang dapat terjadi adalah menurunnya TIO yang kurang adekuat atau berlebihan, inflamasi, dan deformitas pupil yang dapat menyebabkan *glare* yang cukup mengganggu.⁽³⁾

Terapi Pembedahan

Terapi pembedahan glaukoma diindikasikan apabila opsi tatalaksana non-pembedahan tidak cukup dalam menurunkan TIO mencapai target, atau menimbulkan efek samping pada pasien yang tidak dapat ditoleransi.⁽³⁾ Salah satu prosedur invasif minimal adalah menempatkan *stent* pada kanal Schlemm untuk menurunkan resistensi aliran keluar melalui jalinan trabekular. Pada trabekulektomi, jalur aksesori dibuat agar *humor aqueous* mengalir keluar dari mata ke bawah konjungtiva. Prosedur pembedahan seperti lensektomi dengan implantasi lensa intraokular atau pembukaan sudut tertutup secara mekanikal (iridotomi, iridektomi) juga termasuk dalam tatalaksana glaukoma primer sudut tertutup akut.⁽³⁾

PERKEMBANGAN TERBARU TATALAKSANA GLAUKOMA

Saat ini, lini pertama dalam tatalaksana glaukoma adalah menurunkan TIO dengan menggunakan agen topikal sebagai obat tetes mata. Kepatuhan pasien dalam penggunaan obat tetes mata penurunan TIO yang tepat dan rutin merupakan kunci utama dalam tatalaksana glaukoma. Penggunaan obat tetes mata yang tidak benar dan ketidakpatuhan pasien erat kaitannya dengan cepatnya progresivitas glaukoma pada pasien.⁽²⁰⁾ Beberapa faktor dapat mempengaruhi kepatuhan pasien dalam menggunakan obat, seperti efek samping dari obat, banyaknya jumlah obat yang diberikan, serta biaya yang tidak murah. Penggunaan obat tetes mata glaukoma saat ini mengharuskan penggunaan harian yang teratur, yang apabila faktor-faktor tersebut terganggu dapat turut serta mempengaruhi kepatuhan pasien.⁽²¹⁾

Perkembangan terbaru tatalaksana glaukoma saat ini memfokuskan pada strategi untuk mengurangi atau menghindari kebutuhan penggunaan obat tetes mata dan efek sampingnya. Alat pengamat, sistem pengantar obat, prosedur glaukoma invasif minimal mulai dikembangkan sebagai bagian dari strategi ini.⁽²²⁾ Perkembangan terbaru ini juga memungkinkan adanya terapi yang dapat mempengaruhi glaukoma baik pada stadium awal maupun lanjut, di mana lesi yang terjadi pada stadium lanjut sudah cukup parah dan tidak dapat kembali seperti semula. Terapi rehabilitasi juga dikembangkan untuk pasien dengan gangguan penglihatan yang lebih lanjut.⁽²⁰⁾

Terapi Farmakologi

Penghambat *rho kinase* menghambat kerja dari *rho kinase* yang berperan dalam meregulasi aliran keluar pada trabekular. Penghambat *rho kinase* bekerja dengan cara meningkatkan aliran keluar *aqueous* dan menurunkan resistensi aliran keluar dengan cara meningkatkan kemampuan sel

endotel kanal Schlemm membentuk pori-pori. Mekanisme lain dari penghambat *rho kinase* adalah menyebabkan relaksasi pada serabut otot polos di jalinan trabekular sehingga meningkatkan aliran keluar.⁽²³⁾ Penggunaan penghambat *rho kinase* sebagai terapi tambahan merupakan hal yang signifikan karena mekanisme obat yang berbeda. Komplians jangka panjang dalam penggunaan obat golongan ini dapat dipengaruhi oleh tingginya insiden efek samping seperti hiperemi konjungtiva dan perdarahan subkonjungtiva. Keamanan dan efikasi dari penghambat *rho kinase* pada individu <18 tahun, wanita hamil, dan wanita menyusui masih belum diketahui.⁽²³⁾

Latanoprostene bunod (LBN) dimetabolisme menjadi analog prostaglandin, asam latanoprost, dan butanediol mononitrat. Butanediol mononitrat akan dimetabolisme lebih lanjut menjadi butan 1,4 diol dan oksida nitrat (NO). Asam latanoprost berikatan dengan reseptor F Prostaglandin dan meningkatkan aliran keluar uveoskleral dengan *remodelling* matriks ekstraseluler otot siliaris yang dimediasi oleh matriks metalloproteinase (MMPs).⁽²³⁾ Sintase NO dapat ditemukan di kanal Schlemm, jalinan trabekular, dan badan siliaris. NO dapat menyebabkan vasodilatasi dan relaksasi sel otot polos, menurunkan kontraktilitas dan volume sel, sehingga meningkatkan aliran keluar trabekular.⁽²⁴⁾ Efek samping yang sering dilaporkan adalah hiperemia, pertumbuhan bulu mata, iritasi pada mata, nyeri pada mata, dan peningkatan pigmentasi iris.⁽²³⁾

Kanabinoid berinteraksi dengan reseptor kanabinoid 1 dan 2, di mana pada mata diekspresikan di retina, badan siliaris, iris, kanal Schlemm, jalinan trabekular, dan epitel pigmen retina.⁽²⁵⁾ Efek neuroprotektif kanabinoid berhubungan dengan inhibisi pelepasan glutamat. Beberapa studi menunjukkan penggunaan kanabinoid dapat menurunkan TIO dalam jangka pendek. Penggunaan kanabinoid dalam jangka pan-

jang dapat menyebabkan pusing, kebingungan, kantuk, kecemasan, dan depresi.⁽²³⁾

Agonis reseptor adenosin bekerja dengan cara meningkatkan fasilitas pengeluaran aliran konvensional dengan cara menyusutkan volume sel dan *remodelling* matriks ekstraseluler di sel-sel jalinan trabekular.⁽²²⁾ Agonis reseptor prostanoid menurunkan TIO dengan cara meningkatkan aliran keluar konvensional dan uveoskleral, dengan efek samping umum yang dikeluarkan adalah hiperemi konjungtiva, peningkatan ketebalan kornea, dan fotofobia. *SYL040012* adalah *siRNA* yang dikembangkan khusus untuk menghambat reseptor adrenergik beta 2 di badan siliaris, sehingga mengurangi produksi humor aqueous.⁽²³⁾

Memantin adalah antagonis reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA), mencegah kematian RGC dengan cara influks kalsium. Namun, studi menunjukkan memantin tidak dapat mencegah atau menurunkan progresivitas glaukoma berdasarkan perimetri otomatis standar dan penemuan pada fotografi diskus optik.⁽²⁶⁾ Brimonidin memiliki efek neuroprotektif, bekerja dengan cara upregulasi faktor-faktor antiapoptotik, modulasi eksitotoksisitas terinduksi glutamat, menghambat sintesis NO, dan menghambat aktivitas glia. Asam valproat telah didemonstrasikan menginduksi neuroproteksi dengan cara menstimulasi jalur *brain-derived neurotrophic factors-tyrosine protein kinase* (BDNF-TrkB).⁽²³⁾ Obat tetes faktor pertumbuhan saraf (NGF) topikal diketahui menunjukkan perkembangan pada lapangan pandang, sensitivitas kontras, dan tes elektrofungsional pada beberapa pasien dengan glaukoma tingkat lanjut.⁽²⁷⁾

Terapi gen untuk glaukoma masih dalam penelitian tahap awal. Terapi gen dengan RNA CRISPR-Cas9 yang mengganggu *Aquaporin 1* dilaporkan dapat menurunkan TIO pada model hewan.⁽²³⁾ *Aquaporin 1* merupakan protein pada badan

siliaris yang terlibat dalam produksi *aqueous* dengan cara memfasilitasi transport transmembran cairan. Injeksi intravitreal terapi gen virus *adeno-associated* (AAV) 2 meningkatkan produksi BDNF dan meningkatkan durasi aksi BDN dengan cara upregulasi reseptor kinase B yang berhubungan dengan tropomiosin.^(22,23)

Terapi sel induk memberikan kemungkinan untuk regenerasi dan repopulasi RGC dan memungkinkan untuk mengembalikan penglihatan yang hilang akibat glaukoma. Studi preklinis menunjukkan bahwa sel induk mesenkimal (MSCs) mengeluarkan neurotropin yang meningkatkan kelangsungan hidup sel dan dapat merepopulasi RGC di retina.⁽²³⁾ Bukti terkini menunjukkan adanya sejumlah sel induk dewasa pada cincin Schwalbe dan jalinan trabekuler anterior. Sel induk dewasa ini memerankan peran penting dalam perbaikan jaringan dan mungkin dapat dikembangkan pada regenerasi jaringan *in vitro*.⁽²⁸⁾ Beberapa studi menunjukkan bahwa MSCs mengeluarkan eksosom. Eksosom merupakan vesikel ekstraselular berukuran kecil yang berasal dari endositik, dengan selubung membran dan mengandung protein, mRNA, dan miRNA. Sebuah studi menggunakan eksosom yang berasal dari MSC sumsum tulang (BMSC) yang diinjeksikan secara intravitreal pada model hewan murin, menunjukkan adanya efek neuroprotektif yang signifikan.⁽²⁹⁾ Injeksi intravitreal eksosom yang berasal dari BMSC diasosiasikan dengan mekanisme yang bergantung pada *miRNA*, dapat meningkatkan keberlangsungan hidup RGC, regenerasi akson, pencegahan parsial hilangnya akson RGC, dan preservasi fungsi RGC.⁽²²⁾

Sebuah strategi sebagai pengembangan saraf optik adalah pembentukan saluran yang dapat digunakan sebagai panduan perbaikan dan regenerasi saraf. Banyak studi yang fokus pada chitosan, yang merupakan derivat chitin yang diekstraksi

dari kerang. Studi mendemonstrasikan utilitasnya pada regenerasi neural di sistem saraf perifer dan pusat.⁽³⁰⁾

Asam alfa lipoat sebagai suplementasi makanan diketahui menurunkan stres oksidasi dan meningkatkan keberlangsungan RGC pada hewan model glaukoma.⁽³¹⁾ Selain itu, suplemen yang mengandung forskolin diketahui menurunkan TIO. Ekstrak *gingko biloba* memiliki dampak positif pada aliran darah okular, dan memiliki efek neuroproteksi dan anti inflamasi pada sel ganglion retina pada studi hewan.⁽³²⁾ Sitikolin diketahui meningkatkan level dopamin, serotonin, dan noradrenalin pada sistem saraf pusat. Beberapa studi menunjukkan efek administrasi sitikolin baik melalui injeksi maupun oral dapat meningkatkan fungsi visual dan mengurangi kecepatan progresi perburukan lapangan pandang.^(22,23)

Sistem Pengantar Obat Baru

Pengobatan glaukoma saat ini merupakan pengobatan jangka panjang, sehingga kompliance pasien merupakan salah satu masalah utama dalam penanganan glaukoma. Sistem pemberian obat berkelanjutan yang baru berusaha dikembangkan sebagai upaya mempermudah penggunaan obat-obatan kronis pada glaukoma. Mikroteknologi dan nanoteknologi dikembangkan sebagai alternatif dari administrasi obat tetes mata topikal yang dapat bekerja sebagai reservoir dan pemberian obat secara kontinyu.⁽³³⁾

Sistem pemasangan *in situ* terdiri dari solusio atau dispersi obat pada material terbiodegradasi, polimerik, atau non polimerik. Material yang umum digunakan adalah dimetil sulfoksida (DMSO) dan triasetin. Setelah diinjeksikan dan mengalami kontak dengan medium *aqueous*, partikel akan mengeras dan menyelubungi obat sehingga dapat mengontrol pelepasan obat.⁽³³⁾ Emulsom merupakan tipe transport koloidal yang lain, tersusun atas lipid yang

dikelilingi dua lapisan fosfolipid. Inti emulsi lebih stabil dibandingkan liposom dan emulsi cair karena inti bagian dalam terbuat dari lipid pada fase kristalin padat atau cair pada suhu 25°C. Formulasi ini dapat bekerja sebagai reservoir yang melepaskan obat secara kontinyu setelah injeksi intraokular atau aplikasi obat tetes mata topikal.⁽³³⁾

Implan bimatropost diadministrasikan pada bilik mata depan menggunakan aplikator satu kali pakai berukuran 28G yang sudah terisi sebelumnya. Sistem pemberian obat menggunakan polimer yang dapat terbiodegradasi oleh hidrolisis menjadi karbon dioksida dan air. Sebuah percobaan menunjukkan subjek dengan glaukoma sudut terbuka primer dan hipertensi okuli menerima implant 3 kali dalam interval 16 minggu, dan tidak membutuhkan medikasi penurun TIO selama 1 tahun setelah administrasi implant ketiga. Efek samping yang dikhawatirkan adalah menurunnya densitas sel endotel kornea.⁽³⁴⁾

Contoh yang lain adalah cincin okular bimatoprost (cincin BIM), yaitu cincin yang terbuat dari silikon dan polipropilena diisi dengan bimatoprost dan dirancang untuk dimasukkan di antara forniks atas dan bawah. Cincin BIM akan mengelusi bimatoprost secara kontinyu selama 6 bulan.⁽³⁵⁾ *Plug punctum travoprost* merupakan batang hidrogel berisi polietilen glikol yang dapat diserap yang dimasukkan pada punctum atas atau punctum bawah. Partikel travoprost terselubungi oleh mikropartikel asam polilaktat, yang akan terhidrolisis dalam 90 hari. Masalah utama yang sering dikeluhkan dalam penggunaan plug ini adalah retensi plug. Efek samping yang dikeluhkan adalah sensasi benda asing, gatal, dan epifora.⁽³⁶⁾

Stimulasi Elektrik Jalinan Trabekuler

Stimulasi elektrik transpalpebral (TES) diketahui memiliki efek signifikan dalam menurunkan TIO pada pasien dengan glaukoma sudut terbuka. TES bekerja

dengan cara mereproduksi peran penghambat tirosin kinase dengan menstimulasi reaktivasi kanal kalium teraktivasi kalsium pada sel jalinan trabekular. Hal ini menyebabkan relaksasi dan memfasilitasi aliran keluar *humor aqueous* pada kanal Schlemm.⁽³⁷⁾

Siklofotokoagulasi *Micropulse* dan Siklodulasi *Ultrasound*

Siklofotokoagulasi (CPC) laser dioda pada badan siliaris dapat menurunkan aktivitas sekretori pada epitel siliaris sehingga menurunkan TIO. CPC laser *Micropulse Diode* transkleral memancarkan serangkaian sinar energi yang pendek dan repetitif, sehingga efek termalnya terbatas pada jaringan target dan difusi panas pada struktur berdekatan menjadi minimal.⁽²²⁾ Upaya pencarian alternatif dari prosedur yang siklodestruktif untuk mengurangi kerusakan jaringan akhirnya mencapai penggunaan *ultrasound* intensitas tinggi (HIFU) sebagai tatalaksana glaukoma. Komponen dari alat ini (*EyeOP1, EyeTechCare, Rillieux-la-Pape, France*) terdiri dari generator yang memberikan daya pada transduser piezoelektrik, dan sistem penurunan tekanan yang memodulasi hisapan *probe* dengan sinar ultrasonik. Alat ini menggunakan siklokoagulasi *ultrasound* sirkuler dan secara simultan melepaskan dosis yang dapat dititrisasi dari 6 sinar energi ultrasonik yang berbeda pada seluruh badan siliaris.⁽³⁸⁾

Terapi Rehabilitasi

Terapi rehabilitasi bertujuan untuk mereedukasi pasien untuk menggunakan penglihatan residual melalui stimulasi visual berulang. Teknik ini berdasarkan plastisitas neuronal pada sistem penglihatan, bahwa serabut saraf yang rusak dapat mengenali kerusakannya sendiri dan memperbaiki cedera tersebut dengan membentuk koneksi baru atau menemukan jaringan yang sebelumnya sudah ada namun baru sedikit terpakai.⁽²²⁾ Beberapa metode dapat

dilakukan, seperti stimulasi arus otak non-invasif. Rangsangan arus langsung maupun rangsangan arus bolak-balik (ACS) dapat digunakan untuk mengembangkan eksitabilitas otak atau sinkronisasi ulang osilasi saraf. ACS menggunakan arus lemah yang disalurkan melalui elektroda yang terpasang di dahi selama beberapa menit yang dilakukan setiap hari, dengan periode rata-rata 10 hari. Pemeriksaan dengan EEG dan resonansi magnetik fungsional menunjukkan aktivasi lokal pada korteks visual, reorganisasi jalur neural, dan meningkatkan aliran darah pada area terstimulasi. Penggunaan ACS menunjukkan efek progenerasi dalam percobaan terkontrol pada pasien dengan glaukoma dan neuropati optik.^(22,39)

RINGKASAN

Glaukoma merupakan salah satu penyebab kebutaan utama pada masyarakat. Individu dengan glaukoma biasanya akan mengalami keluhan ketika perjalanan penyakit sudah cukup lanjut, sehingga tatalaksana yang dapat diberikan kurang maksimal. Karena itu, penting untuk dilakukannya deteksi dini dan tatalaksana dini, terutama pada kelompok berisiko tinggi. Hingga saat ini, TIO merupakan satu-satunya faktor risiko utama dari glaukoma yang dapat dimodifikasi. Target tatalaksana glaukoma saat ini menargetkan untuk menurunkan TIO dalam upaya pencegahan progresivitas glaukoma. Banyak jenis pengobatan dan modalitas terapi yang saat ini sedang dikembangkan untuk memberikan opsi keamanan dan efikasi pengobatan yang sesuai untuk setiap kebutuhan pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Steinmetz JD, Bourne RRA, Briant PS, Flaxman SR, Taylor HRB, Jonas JB, et al. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden

- of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021 Feb;9(2):e144–60.
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2081–90.
3. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Mar 27;117(13):225–34.
4. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. *The Lancet*. 2017 Nov;390(10108):2183–93.
5. Acott TS, Kelley MJ, Keller KE, Vranka JA, Abu-Hassan DW, Li X, et al. Intraocular Pressure Homeostasis: Maintaining Balance in a High-Pressure Environment. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2014 Mar;30(2–3):94–101.
6. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014 May 14;311(18):1901–11.
7. Costagliola C, dell’Omo R, Agnifili L, Bartollino S, Fea AM, Uva MG, et al. How many aqueous humor outflow pathways are there? *Surv Ophthalmol*. 2020 Mar;65(2):144–70.
8. Shahida, Qadir MI. Glaucoma: Etiology, Pathophysiology and Management. *Biomed J Sci Tech Res*. 2020 Sep 29;30(5).
9. Zukerman R, Harris A, Vercellin AV, Siesky B, Pasquale LR, Ciulla TA. Molecular Genetics of Glaucoma: Subtype and Ethnicity Considerations. *Genes (Basel)*. 2020 Dec 31;12(1).
10. Wang R, Wiggs JL. Common and rare genetic risk factors for glaucoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Sep 18;4(12):a017244.
11. Bourne RR, Khatib T. The optic nerve head in glaucoma. *Community Eye Health*. 2021;34(112):36–9.
12. Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Medical Clinics of North America*. 2021 May;105(3):493–510.
13. Gandhi M, Dubey S. Evaluation of the Optic Nerve Head in Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract*. 2013;7(3):106–14.
14. Brusini P, Salvat ML, Zeppieri M. How to Measure Intraocular Pressure: An Updated Review of Various Tonometers. *J Clin Med*. 2021 Aug 27;10(17):3860.
15. Brusini P. Global Glaucoma Staging System (GGSS): A New Method to Simultaneously Assess the Severity of Both

- Functional and Structural Damage in Glaucoma. *J Clin Med.* 2021 Sep 26;10(19).
16. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults—Screening, Diagnosis, and Management. *JAMA.* 2021 Jan 12;325(2):164.
 17. Harasymowycz P, Birt C, Gooi P, Heckler L, Hutnik C, Jinapriya D, et al. Medical Management of Glaucoma in the 21st Century from a Canadian Perspective. *J Ophthalmol.* 2016;2016:6509809.
 18. Quaranta L, Miglior S, Floriani I, Pizzolante T, Konstas AGP. Effects of the Timolol-Dorzolamide Fixed Combination and Latanoprost on Circadian Diastolic Ocular Perfusion Pressure in Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2008 Oct 1;49(10):4226.
 19. Narayanaswamy A, Neog A, Baskaran M, George R, Lingam V, Desai C, et al. A randomized, crossover, open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan® in comparison with generic Latanoprost (Latanoprost) in subjects with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(2):127.
 20. Cvenkel B, Kolko M. Going for Gaps in Glaucoma. *J Clin Med.* 2023 Aug 24;12(17).
 21. Musa I, Bansal S, Kaleem MA. Barriers to Care in the Treatment of Glaucoma: Socioeconomic Elements That Impact the Diagnosis, Treatment, and Outcomes in Glaucoma Patients. *Curr Ophthalmol Rep.* 2022;10(3):85–90.
 22. Nuzzi R, Marolo P, Nuzzi A. What Is New in Glaucoma: From Treatment to Biological Perspectives. *J Ophthalmol.* 2021;2021:5013529.
 23. Mohan N, Chakrabarti A, Nazm N, Mehta R, Edward DP. Newer advances in medical management of glaucoma. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Jun;70(6):1920–30.
 24. Erdinest N, London N, Ovidia H, Levinger N. Nitric Oxide Interaction with the Eye. *Vision (Basel).* 2021 Jun 9;5(2).
 25. Passani A, Posarelli C, Sframeli AT, Perciballi L, Pellegrini M, Guidi G, et al. Cannabinoids in Glaucoma Patients: The Never-Ending Story. *J Clin Med.* 2020 Dec 8;9(12):3978.
 26. Weinreb RN, Liebmann JM, Cioffi GA, Goldberg I, Brandt JD, Johnson CA, et al. Oral Memantine for the Treatment of Glaucoma. *Ophthalmology.* 2018 Dec;125(12):1874–85.
 27. Rocco ML, Soligo M, Manni L, Aloe L. Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials. *Curr Neuropharmacol.* 2018 Nov 2;16(10):1455–65.
 28. Sun H, Zhu Q, Guo P, Zhang Y, Tighe S, Zhu Y. Trabecular meshwork cells are a valuable resource for cellular therapy of glaucoma. *J Cell Mol Med.* 2019 Mar;23(3):1678–86.
 29. Mead B, Tomarev S. Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes Promote Survival of Retinal Ganglion Cells Through miRNA-Dependent Mechanisms. *Stem Cells Transl Med.* 2017 Apr 1;6(4):1273–85.
 30. Gnavi S, Barwig C, Freier T, Haastert-Talini K, Grothe C, Geuna S. The Use of Chitosan-Based Scaffolds to Enhance Regeneration in the Nervous System. In 2013. p. 1–62.
 31. Inman DM, Lambert WS, Calkins DJ, Horner PJ. α -Lipoic Acid Antioxidant Treatment Limits Glaucoma-Related Retinal Ganglion Cell Death and Dysfunction. *PLoS One.* 2013 Jun 5;8(6):e65389.
 32. Labkovich M, Jacobs EB, Bhargava S, Pasquale LR, Ritch R. Ginkgo Biloba Extract in Ophthalmic and Systemic Disease, With a Focus on Normal-Tension Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020;9(3):215–25.
 33. El Hoffy NM, Abdel Azim EA, Hathout RM, Fouly MA, Elkheshen SA. Glaucoma: Management and Future Perspectives for Nanotechnology-Based Treatment Modalities. *Eur J Pharm Sci.* 2021 Mar 1;158:105648.
 34. Craven ER, Walters T, Christie WC, Day DG, Lewis RA, Goodkin ML, et al. 24-Month Phase I/II Clinical Trial of Bimatoprost Sustained-Release Implant (Bimatoprost SR) in Glaucoma Patients. *Drugs.* 2020 Feb 28;80(2):167–79.
 35. Brandt JD, DuBiner HB, Benza R, Sall KN, Walker GA, Semba CP, et al. Long-term Safety and Efficacy of a Sustained-Release Bimatoprost Ocular Ring. *Ophthalmology.* 2017 Oct;124(10):1565–6.
 36. Perera SA, Ting DS, Nongpiur ME, Chew PT, Aquino MCD, Sng CC, et al. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:757–64.
 37. Gil-Carrasco F, Ochoa-Contreras D, Torres MA, Santiago-Amaya J, Pérez-Tovar FW, Gonzalez-Salinas R, et al. Transpalpebral Electrical Stimulation as

- a Novel Therapeutic Approach to Decrease Intraocular Pressure for Open-Angle Glaucoma: A Pilot Study. *J Ophthalmol.* 2018 Jul 19;2018:1–6.
38. Aptel F, Charrel T, Lafon C, Romano F, Chapelon JY, Blumen-Ohana E, et al. Miniaturized High-Intensity Focused Ultrasound Device in Patients with Glaucoma: A Clinical Pilot Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2011 Nov 11;52(12):8747.
39. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2013 Dec;1(6):e339–49.