

PERAN NEURODEGENERATIVE PADA PATOGENESIS GLAUCOMA : *LITERATURE REVIEW*

Muh. Aliah Anugrah Ilham^{1*}, Suliati, P. Amir², Wahidah R³, Hanna Aulia Namirah⁴,
Andi Masadipa⁵

Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia¹, Departemen
Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia^{2,4}, Departemen Ilmu
Kesehatan Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia^{3,5}

*Corresponding Author : anggah.08@gmail.com

ABSTRAK

Glaukoma merupakan salah satu penyebab utama kehilangan penglihatan permanen di dunia dan digolongkan sebagai penyakit neurodegeneratif multifaktorial. Kondisi ini dipengaruhi oleh faktor tekanan intraokular (TIO) maupun faktor non-TIO, yang keduanya berkontribusi terhadap kerusakan dan kematian *Retinal Ganglion Cells* (RGCs). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi peran mekanisme neurodegeneratif dalam patogenesis glaukoma melalui pendekatan tinjauan pustaka. Sebanyak 10 studi terkait mekanisme neurodegenerasi dianalisis, menunjukkan bahwa 5 studi (50%) menyoroti peran neuroinflamasi, 3 studi (30%) menekankan stres oksidatif, 1 studi (10%) membahas neurodegenerasi akson, dan 1 studi (10%) mengulas mekanisme eksitotoksitas. Hasil tinjauan ini memperlihatkan bahwa proses neurodegeneratif memiliki peran sentral dan kompleks dalam perkembangan glaukoma. Mekanisme-mekanisme tersebut tidak bekerja secara terpisah, tetapi sering berinteraksi dan memperkuat satu sama lain. Neuroinflamasi, misalnya, kerap dipicu oleh stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan jaringan saraf, sehingga meningkatkan aktivasi mikroglia fenotipe M1 dan astrosit reaktif A1. Aktivasi sel-sel ini kemudian memperburuk kerusakan *Optic Nerve Head* (ONH) dan mempercepat kematian RGCs. Temuan ini menegaskan bahwa glaukoma tidak hanya dipandang sebagai gangguan akibat peningkatan TIO, tetapi sebagai penyakit neurodegeneratif kompleks yang melibatkan interaksi berbagai mekanisme patologi. Pemahaman yang lebih komprehensif mengenai proses neurodegeneratif ini diharapkan dapat mendukung pengembangan strategi terapi yang lebih efektif dalam mencegah progresivitas glaukoma.

Kata kunci : glaucoma, neurodegeneration, patogenesis

ABSTRACT

Glaucoma is one of the leading causes of permanent vision loss worldwide and is classified as a multifactorial neurodegenerative disease. It is influenced by both intraocular pressure (IOP)-related and non-IOP factors, each contributing to retinal ganglion cell (RGC) damage and death through various neurodegenerative pathways. This study aims to examine the neurodegenerative mechanisms involved in the pathogenesis of glaucoma through a literature review approach. A total of 10 studies related to neurodegenerative processes were analyzed, showing that 5 studies (50%) highlighted the role of neuroinflammation, 3 studies (30%) emphasized oxidative stress, 1 study (10%) discussed axonal degeneration, and 1 study (10%) addressed excitotoxicity. The findings indicate that neurodegenerative mechanisms play a central and complex role in glaucoma development. These mechanisms do not act independently but often interact and amplify one another. Neuroinflammation, for example, is frequently triggered by oxidative stress that induces neural tissue damage, subsequently activating microglia (M1 phenotype) and reactive astrocytes (A1). These cells further exacerbate damage to the optic nerve head (ONH) and accelerate RGC death, ultimately contributing to glaucoma progression. This review underscores that glaucoma should not be viewed solely as a disorder caused by elevated IOP, but rather as a complex neurodegenerative disease involving interconnected pathological mechanisms. A deeper understanding of these neurodegenerative processes may support the development of more effective therapeutic strategies to prevent or slow glaucomatous progression.

Keywords : glaucoma, neurodegeneration, patogenesis

PENDAHULUAN

Glaukoma merupakan penyebab utama kebutaan irreversible di dunia, dan berada pada posisi kedua penyebab kebutaan secara global. Bahkan di Amerika Serikat, sekitar setengah pengidap glaukoma tidak menyadari bahwa mereka memiliki penyakit ini (Weinreb et al., 2014). Sekitar 3,5% populasi dunia berusia 40 hingga 80 tahun menderita glaukoma, menjadikannya beban kesehatan masyarakat yang signifikan (Tham et al., 2014). Glaukoma menyebabkan kehilangan penglihatan akibat peningkatan tekanan intraokular (*Intra Ocular Pressure/IOP*) dan neurodegenerasi proyeksi *Retinal Ganglion Cells* (RGCs) menuju otak melalui *optic nerve head*. Penyakit ini juga ditandai oleh hilangnya tepi neuroretinal secara progresif pada saraf optik, yang mengakibatkan neuropati optik degeneratif.

Secara tradisional, glaukoma dianggap sebagai kondisi yang terutama disebabkan oleh peningkatan tekanan intraokular (TIO). Namun, pemahaman modern menunjukkan bahwa glaukoma adalah penyakit neurodegeneratif kompleks yang melibatkan retina dan jalur penglihatan sentral (Weinreb et al., 2014). Pergeseran paradigma ini didukung oleh bukti kuat mengenai degenerasi progresif RGC yang didorong oleh mekanisme neuroinflamasi, stres oksidatif, neurodegenerasi akson, eksitotoksisitas, dan degenerasi transsinaptik yang mencapai pusat visual di otak (Nickells et al., 2012). Dengan lebih dari 76 juta kasus glaukoma di seluruh dunia dan proyeksi mencapai 111,8 juta pada 2040, glaukoma tetap menjadi penyebab kebutaan ireversibel paling umum secara global (Tham et al., 2014).

Penyakit ini terdiri dari beberapa sub tipe heterogen—glaukoma sudut terbuka, sudut tertutup, dan glaukoma tekanan normal—namun semuanya memiliki titik akhir patologi yang sama: apoptosis irreversible RGC dan kehilangan akson yang berujung pada penyempitan diskus optikus serta hilangnya lapang pandang (Quigley & Broman, 2006). Secara klinis, hal ini tampak sebagai progresivitas kerusakan meskipun terapi penurunan TIO telah diberikan. Menariknya, sekitar 15–25% pasien glaukoma tetap mengalami progresivitas meskipun tekanan intraokular mereka terkendali (Leske et al., 2003). Fakta ini menekankan bahwa glaukoma tidak semata-mata penyakit terkait tekanan, tetapi penyakit neurodegeneratif dengan mekanisme patofisiologi kompleks yang melibatkan interaksi seluler dan molekuler dalam retina dan saraf optik. Secara biologis, proses neuroinflamasi berperan penting dalam patogenesis glaukoma melalui aktivasi mikroglia dan astroglia reaktif. Aktivasi mikroglia tipe M1 dan astroglia tipe A1 menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β yang mempercepat kematian RGC (Tezel, 2011). Mekanisme inflamasi kronis ini sering kali dipicu atau diperburuk oleh stres oksidatif.

Stres oksidatif sendiri merupakan mekanisme sentral lain dalam degenerasi glaukoma, ditandai oleh ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan kapasitas antioksidan retina (Kamel et al., 2017). Kerusakan oksidatif menyebabkan disfungsi mitokondria RGC dan melemahkan resistensi jaringan terhadap tekanan mekanis dan metabolik. Selain itu, neurodegenerasi akson pada lamina kribiformis merupakan langkah kritis awal dalam patogenesis glaukoma (Howell et al., 2013). Kerusakan akson menyebabkan gangguan transport aksonal, sehingga RGC mengalami kelaparan nutrisi dan akhirnya apoptosis. Eksitotoksisitas glutamat juga berperan dalam memperburuk cedera neuron. Peningkatan glutamat ekstraseluler mengaktivasi reseptor NMDA secara berlebihan, sehingga meningkatkan influx kalsium yang bersifat toksik bagi RGC (Dreyer, 1998). Kondisi ini berkontribusi pada kerusakan saraf optik yang lebih luas.

Tak hanya itu, glaukoma juga melibatkan degenerasi transsinaptik yang menjalar ke otak, terutama menuju lateral geniculate nucleus (LGN) dan korteks visual (Yücel & Gupta, 2008). Temuan ini memperkuat konsep bahwa glaukoma adalah penyakit neurodegeneratif sistem visual, bukan terbatas pada mata saja. Oleh karena itu, memahami interaksi kompleks antara TIO dan mekanisme neurodegeneratif menjadi sangat penting dalam pengembangan terapi

glaukoma modern. Pendekatan terapeutik yang hanya menurunkan tekanan intraokular tidak selalu cukup, sehingga diperlukan strategi neuroprotektif yang menargetkan inflamasi, stres oksidatif, dan kelangsungan hidup RGC (Weinreb et al., 2014). Pemahaman mendalam mengenai mekanisme neurodegeneratif ini diharapkan dapat membuka peluang pengembangan terapi yang lebih efektif untuk memperlambat atau mencegah progresivitas glaukoma. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi peran mekanisme neurodegeneratif dalam patogenesis glaukoma melalui pendekatan tinjauan pustaka.

METODE

Jenis penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan desain *narrative review*. Pendekatan *narrative review* bertujuan untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan merangkum artikel-artikel ilmiah yang relevan terkait neurodegeneratif pada pathogenesis glaucoma. Penelitian ini dilakukan tanpa analisis statistik kuantitatif, melainkan dengan pendekatan deskriptif yang menekankan pada interpretasi dan sintesis naratif. Alur penelitian meliputi: penentuan topik, pencarian literatur pada basis data ilmiah, seleksi artikel, ekstraksi data, analisis isi, dan penarikan kesimpulan. Jenis data yang digunakan adalah data sekunder yang diperoleh dari literatur ilmiah. Artikel dipilih dari sumber-sumber terpercaya dan terindeks seperti PubMed, ScienceDirect, Elsevier/Clinical Key, Google Scholar, Spring Nature/Science dan database akademik lainnya. Data berupa hasil studi terdahulu yang membahas peran neurodegenerative pada pathogenesis glaucoma, mekanisme patofisiologis, faktor risiko, hingga pendekatan pencegahan dan penatalaksanaan.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini, meliputi pada peran *Neurodegenerative* pada *Glaucoma*, patofisiologi *Neurodegeneratif* pada *Glaucoma* dan hubungan patogenesis glaucoma terhadap neurodegenerative. Artikel atau sumber referensi yang digunakan terbit dalam 10 tahun terakhir, dan dapat Diakses melalui database ilmiah seperti PubMed, Elsevier/Clinical Key, ScienceDirect, dan lainnya. Literatur dalam bentuk jurnal, buku ajar, laporan kasus, disertasi, atau prosiding. Kriteria eksklusi meliputi literatur yang tidak tersedia dalam versi lengkap (*full text*), artikel yang tidak relevan dengan topik neurodegeneratif pada glaucoma, duplikasi dari studi yang sama serta sumber yang tidak kredibel atau tidak melalui proses peer-review. Alur penelitian ini dimulai dari Menentukan topik: “Peran Neurodegeneratif pada Patogenesis Glaucoma” lalu menyusun pertanyaan penelitian, mencari literatur sesuai kata kunci pada database terpilih, seleksi literatur berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dan mensintesis data dan menuliskan hasil dalam bentuk naratif.

HASIL

Hasil *literature review* dari sepuluh artikel ilmiah terbaru secara konsisten menunjukkan bahwa neurodegenerative berperan pada pathogenesis glaucoma secara *Trans-synaptic* yaitu; *Anterograde (Presynaptic; brain to retina)* maupun *Retrograde (Postsynaptic; retina to brain)* (Zhibo. S, et. al, 2025) Glaucoma menyebabkan kehilangan pengelihan dan merupakan Multifaktorial Neurodegeneratif yang di akibatkan oleh *Intra Ocular Pressure (IOP)* dan neurodegenerasi proyeksi *Retinal Ganglion Cell (RGCs)* ke otak melalui *Optical Nerve* (Chan. JW, et. al, 2021). Glaucoma berdasarkan penyebab diklasifikasikan menjadi dua, yaitu *Primary (Idiopathic ataupun Genetic)* dan *Secondary Glaucoma* (penyakit mata lain ataupun kondisi medis tertentu) (John. F, et. al, 2025). Penyakit ini ditandai dengan hilangnya pengelihan perifer dan bila terjadi secara progressif dapat berujung kepada hilangnya pengelihan sentral dan irreversible menjadikan glaucoma sebagai masalah signifikan di masyarakat yang mengkhawatirkan dan melibatkan faktor anatomi, genetic,

vascular hingga imunitas. Pada tahun 2020 penyakit ini mempengaruhi 76 juta orang diseluruh dunia dan diperkirakan akan melampaui 111,8 juta pada tahun 2040 (Allison. K, *et. al*, 2020).

Tabel 1. Hasil Pencarian Literatur

No	Nama Jurnal (Tahun Terbit)	Judul	Penulis	Neurodegeneration	Glaucoma Pathogenesis Related
1	Springer Science, (2020)	Resveratrol protects optic nerve head astrocytes from oxidative stress-induced cell death by preventing caspase-3 activation, tau dephosphorylation at Ser422 and formation of misfolded protein aggregates.	Means JC, Lopez AA, Koulen P.	Neuroinflammation of Activated caspases, Tau cleavage, NFTs formation, GFA P upregulation	ONHAs (Optic Nerve Head Astrocytes) dysfunction and degeneration, Retinal Ganglion Cell's apoptosis
2	Science Direct, (2022)	Molecular regulation of neuroinflammation in glaucoma: Current knowledge and the ongoing search for new treatment targets. Progress in Retinal and Eye Research.	Gulgun. T	Neuroinflammation of Astroglial NF- κ B	The produced pro-inflammatory neurotoxic cytokines contribute to RGC injury.
3	Springer Nature, (2025)	Evaluating the Evidence for Neuroprotective and Axonal Regenerative Activities of Different Inflammatory Cell Types After Optic Nerve Injury.	Venanzi, A.W., McGee, L.D. & Hackam, A.S.	Neuroinflammation of Aktivasi mikroglia (M1) dan sitokin (TNF- α , IL-1 β)	Peningkatan TNF- α dan IL-1 β pada retina glaukomatosa menyebabkan kematian RGC. Penghambatan TNF- α meningkatkan kelangsungan hidup RGC
4	Neural Regeneration Research, (2025)	Apolipoprotein A-I binding protein-mediated neuroprotection in glaucomatous neuroinflammation and neurodegeneration.	Hwang. S Seunghwan, C, Soo. H, <i>et. al</i> .	Neuroinflammation of decreasing AIBP and increasing TLR4 & IL-1 β	Defisiensi AIBP meningkatkan akumulasi kolesterol dan aktivasi TLR4 di Müller glia. Restorasi AIBP menghambat neuroinflamasi
5	MDPI Encyclopeida. (2022).	Pathogenesis of Glaucoma	Macania n, J., & Sharma, S.	Neuroinflammation of Astrosit Re-activation	RGC's Apoptosis
6	Springer Nature Link (2025)	HOCPCA Exerts Neuroprotection on Retinal Ganglion Cells by Binding to CaMKII α and Modulating Oxidative Stress and Neuroinflammation in Experimental Glaucoma.	Li, P., Shi, X., Liu, H. <i>et al</i> .	Stress Oxidative of ROS that Induced by Hydrogen Peroxide (H ₂ O ₂) and (HNE / 4-Hydroxynonenal, protein karbonil)	Oxidative Damage by ROS and Increase HNE and protein karbonil in retina and defisiensi SOD1 leading to RGCs damage and death

7	Neural Regeneration Research, (2025)	Apolipoprotein binding mediated neuroprotection glaucomatous neuroinflammation and neurodegeneration.	A-I protein– in	Hwang. S Seunghwan, C, Soo. H, <i>et. al.</i>	Stress Oxidative of Mitochondrial Dysfunction	Akumulasi mitokondria di lamina kribrosa menyebabkan defisit energi. AIBP defisiensi mengganggu fosforilasi oksidatif
8	Springer Nature, (2020)	Nox2 dependent redox-regulation of microglial response to amyloid- β stimulation and microgliosis in aging		Li. G, Lampson M. Fangfei. L, <i>et. al</i>	Stress Oxidative of A β Microglial to increasing NOX2 enzym in retinas	Apoptosis of retinal ganglion cells
9	MDPI. (2022)	The Role of Axonal Transport in Glaucoma		Macania n, J., & Sharma, S.	Axonal Degeneration of High IOP / Low OPP and exacerbated by ageing.	Leads to cupping ONH and RGC's Apoptosis
10	Pubmed Central, (2025)	The role of RGC degeneration in the pathogenesis of glaucoma.		Si, Z., Fan, Y., Wang, M., <i>et. al.</i>	Excitotoxicity of akumulasi glutamate	Influx of calcium ions that initiates a cascade of biochemical reactions ultimately culminates in the degenerations and apoptosis of RGCs

PEMBAHASAN

Neurodegeneratif pada Patogenesis Glaucoma

Neurodegeneratif pada glaucoma dapat terjadi dikarenakan IOP Factors dan Non-IOP Factors. Pada penelitian ini, ditemukan peran neurodegeneratif yang significant pada pathogenesis glaucoma yang di dominasi dengan neurodegenerative dengan mekanisme *Neuroinflammation* 5(50%), dan di ikuti dengan mekanisme *Oxidative Stress* 3(30%), *Axonal Neurodegeneratif* 1(10%), dan *Excitotoxicity* 1(10%), dominasi *neuroinflammation* pada penelitian - penelitian ini, menggambarkan betapa besarnya peran *neuroinflammation* sebagai salah satu mekanisme utama neurodegenerative yang sejalan dengan teori yang dikemukakan (Rutigliani. *et. al*, 2022).

Neuroinflammatory

Resveratrol (3,5,4-trihydroxystilbene) yang merupakan *Bioactive Polyphenol* berfungsi melindungi ONHAs (Optic Nerve Head Astrocytes) dari proses *Neuroinflammation* dikarenakan adanya mekanisme *Oxidative Stress* yang disebabkan oleh peningkatan IOP. *Resveratrol* mencegah peningkatan regulasi GFAP dan aktivasi Caspase-3 yang akan berujung pada NFTs formation melalui Tau Proteolytic-Cleavage, apabila hal ini tidak dilakukan, maka dapat menyebabkan *neuroinflammation* dan *axonal neurodegeneration* sehingga terjadi ONHAs dysfunction dan RGCs Apoptosis. (Means. *et. al*, 2020). Sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh (Danisman. B, *et. al*, 2023), bahwa efek neuroprotektif suplementasi *resveratrol* diteliti pada tingkat neurobehavioral, neurokimia, dan serebrovaskular. Studi telah menunjukkan bahwa *resveratrol* efektif dalam mempertahankan fungsi kognitif. Telah dinyatakan bahwa *resveratrol* mungkin memiliki efek menguntungkan untuk gangguan neurologis karena efek antioksidannya.

Pada penelitian (Gulgun. T, 2022). Astroglia dan Mikroglia, secara dominan merespons tissue stress terkait glaukoma dan RGC Injury. Dengan mendeteksi ATP, Reactive Oxygen Species (ROS), dan Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP) lainnya yang dilepaskan dari sel yang stres atau sekarat, sel glial menstimulasi inflamasi melalui pensinyalan reseptor purinergik (seperti P2X7R) dan reseptor pengenalan pola (seperti TLRs) serta aktivasi inflammasome. Sitokin neurotoksik pro-inflamasi yang dihasilkan berkontribusi terhadap cedera RGC. Berbagai jalur neuroinflamasi yang digerakkan oleh glial umumnya diatur oleh program transkripsi yang dimediasi NF- κ B. Selain neurotoksisitas yang dimediasi sitokin, hasil inflamasi dari aktivasi komplemen dan respons imun adaptif juga dapat berkontribusi terhadap neurodegenerasi dan rusaknya RGC's sesuai pada teori yang dikemukakan oleh (Ishikawa. M, *et. al*, 2023). (Venzani. A, *et. al*, 2025) mengemukakan bahwa terdapat inflammatory cells yang berbeda-beda pada "Retina" dan "Optic Nerve" seperti astrosit, microglia, macrofag, muller glia, dan neurophil yang masing masing berperan sesuai fungsi sekresi seperti cytokines, chemokines, growth factors, dan myelin-derived sebagai pro-inflammatory atau pro-regenerative effects. Pro-Inflammatory / Neurotoxic Mediators, mayoritas yang terdapat pada semua sel yaitu (TNF- α & IL-1 β) yang berkontribusi dominan dalam terjadinya Optic Nerve Injury dan RGCs Death / Apoptosis.

Peningkatan TIO menyebabkan penurunan signifikan tingkat ekspresi AIBP di RGC, yang secara bersamaan mengakibatkan peningkatan ekspresi TLR4 dan IL-1 β di glia Müller. Defisiensi AIBP memicu gangguan fungsi penglihatan, peningkatan aktivitas TLR4, gangguan struktur dan fungsi mitokondria, peningkatan stres oksidatif, dan peningkatan respons inflamasi di glia Müller (Choi dkk., 2020). Defisiensi AIBP mengganggu struktur dan fungsi mitokondria di RGC dan meningkatkan kerentanan, kerusakan hingga kematian RGC sebagai respons terhadap peningkatan TIO (Hwang, *et. al*, 2025). Sebagai respon terhadap cedera atau penyakit, astrosit bisa menjadi astrosit reaktif yang akan berdampak pada kedua sisi, A2 (Neuroprotektif) yang dapat membantu perbaikan jaringan dan A1 (Neurotoksik) yang dapat menyebabkan Neuroinflamasi. (Macanian. J, *et. al*, 2022).

Oxidative Stress

Neurodegenerasi melalui Oxidative Stress yang di induksi dengan Hydrogen peroxide (H₂O₂) akan mengakibatkan Oxidative Damage pada lipids, protein dan DNA saraf melalui mekanisme ROS (Reactive Oxygen Species) yang berujung pada kerusakan dan kematian RGCs selain itu, penelitian ini juga bertujuan melihat peran HOCPCA secara tidak langsung memitigasi hilangnya RGC glaukoma dengan mengurangi disregulasi neuroinflamasi dan stres oksidatif yang diinduksi mikroglia di retina di bawah tekanan patologis tinggi dengan cara berinteraksi dengan CaMKII α and CaMKII β (Panpan. L & Xin. S, *et. al*, 2025)

Pada glaukoma, Mitochondrial Dysfunction umumnya terjadi pada Glaucoma Neurodegeneration, yang selanjutnya dikaitkan dengan Oxidative Stress dan inflamasi, yang menyebabkan Glaucoma Neuroinflammation. (Hwang, *et. al*, 2025). Sebuah studi menunjukkan bahwa ekspresi AIBP dalam makrofag sangat penting untuk mengatur pembentukan spesies oksigen reaktif secara efektif dan mencegah kematian sel, serta untuk menjaga kontrol kualitas mitokondria dalam konteks aterosklerosis. (Choi dkk., 2020). Aktivasi Nox2, mikrogliosis, dan produksi IL-1 β terkait penuaan (61-85 tahun) pada jaringan otak tengah manusia post-mortem. Produksi ROS juga memicu peningkatan level Nox2 yang secara signifikan meningkatkan gangguan metabolik dan menyebabkan terjadinya Oxidative Stress di otak terkait penuaan, serta merusak fungsi lokomotor dan mengakibatkan apoptosis atau kerusakan pada sel-sel RGC (Li. G, *et. al*, 2020).

Axon Neurodegeneration

Tekanan intraokular (TIO) menyebabkan stres kronis pada ONH, yang menginduksi deformasi mekanis dan perubahan fisiologis di wilayah ini. Hal ini dianggap sebagai penyebab gangguan transportasi akson pada glaukoma. ONH dicirikan sebagai lokasi utama gangguan transportasi akson, setidaknya dalam sebagian besar penelitian (Stephani & Richard, 2019). Defisit sebagai respons terhadap TIO tinggi tampaknya diperburuk oleh penuaan, menggabungkan dua faktor risiko utama untuk perkembangan glaukoma. Axon Neurodegenerasi menyebabkan cupping kepala saraf optik dan hilangnya bidang visual, dan dalam penelitian sebelumnya, pasien menunjukkan bahwa soma RGC dan akson mereka di lapisan serat saraf retina menghadapi kerusakan secara bersamaan. Disfungsi perdagangan kargo di akson juga telah dikaitkan dengan beberapa penyakit neurodegeneratif, termasuk Alzheimer, Parkinson, Huntington, dan sklerosis lateral amiotrofik (ALS) (Mariana. S, *et. al*, 2022).

Excitotoxicity

Asam glutamat berfungsi sebagai asam amino Excitotoxicity utama di dalam retina. Excitotoxicity muncul dari peningkatan kadar glutamat endogen dan aktivasi reseptor glutamat yang berlebihan, mengakibatkan masuknya ion kalsium yang memicu serangkaian reaksi biokimia (Si. Z, *et. al*, 2025). Proses ini pada akhirnya berpuncak pada degenerasi dan apoptosis sel-sel saraf optik (RGC). (Boccuni. I, *et. al*. 2022). Kematian RGC setelah kerusakan saraf optik glaukoma berkaitan dengan aktivasi ion kalsium yang tidak teratur. Kompleks $Ca^{2+}/CaMKII$ berfungsi sebagai protein regulator penting dalam jalur pensinyalan kalsium. (Si. Z, *et. al*, 2025).

KESIMPULAN

Tinjauan ini membuktikan peran aktif neurodegenerasi pada pathogenesis yang sangat besar, Pada tinjauan ini juga, kami melihat bahwa mekanisme neurodegenerative tidak hanya bekerja masing masing namun bisa juga dan tidak sedikit yang bekerja bersama sama seperti Neuroinflammation Mechanism yang kebanyakan disertai atau menyebabkan Neurodegeneratif lainnya seperti Neuroinflammation yang disebabkan oleh Oxidative Stress, karena adanya kerusakan pada saraf dan memicu produksi Microglial (M1) dan Astroglial (A1) secara dominan yang juga berperan untuk memperparah bahkan mempercepat mematikan *Optic Nerve Head* (ONH) dan *Retinal Ganglion Cells* (RGCs) yang akan berujung pada glaucoma. Umumnya, kita semua mengetahui bahwa Patogenesis Glaucoma itu dimulai dengan peningkatan Intra-Ocular Pressure (IOP), yang nantinya akan merusak saraf ONH & RGCs sehingga menyebabkan kehilangan penglihatan perifer bahkan sentral apabila tidak ditangani dengan baik dan tepat. Namun, dengan kemajuan penelitian yang ada saat ini, kita mulai mengetahui, bahwasanya pada proses terjadinya glaucoma, neurodegenerasi berperan besar, baik secara anterograde ataupun retrograde pada neurodegenerasi trans-synaptic.

Neuroinflammation, Oxidative Stress, Excitotoxicity dan Axonal Degeneration bekerja sendiri sendiri bahkan berkolaborasi untuk merusak, ataupun mematikan sel saraf pada mata seperti *Optic Nerve Head* (ONH) dan *Retinal Ganglion Cells* (RGCs) yang pada akhirnya berujung kepada glaucoma. Selain peningkatan IOP yang menjadi hilirisasi utama penyebab glaucoma, pada penelitian penelitian yang kami review, didapatkan peran penuaan, komplikasi penyakit, nutritional imbalance dan genetic juga berperan aktif dalam pathogenesis glaucoma. Lebih dari setengah penelitian yang kami re-view mengemukakan bahwa ada banyak proses neuroprotective pada proses neurodegenerative di pathogenesis glaucoma, yang berperan untuk meminimalisir kerusakan bahkan melindungi ONH dan RGCs sehingga terhindar dari kematian sel, seperti Reservatrol Mode, Microglial Neuroprotections, AIBP dan HOCPCA yang secara alami muncul ketika terjadinya neurodegenerative dan dapat di induksi secara

manual kedalam tubuh untuk menghindari kerusakan saraf seperti pada *Bioactive Polyphenol* yang memiliki peran Anti-Oxidant dan Anti-Inflammatory yang akan mengaktifasi Resveratrol Mode dan menghindarkan dari kemataian RGCs dan ONH. Kami berharap penelitian ini bisa dilanjutkan dengan lebih dalam melihat peran neurodegenerative pada patogenesis glaucoma, sehingga diagnosis dan tatalaksana kedepannya bisa lebih efektif dan efisien.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih banyak kepada dosen pembimbing atas bimbingan, arahan, dan masukan yang telah diberikan selama proses penelitian dan penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Allan, H., Martin, A., & Joshua, P. (2024). *Degenerative disease of nervous system - Adams and Victor's principles of neurology* (12th ed.). McGraw Hill / Medical.
- Allison, K., Patel, D., & Alabi, O. (2020). *Epidemiology of glaucoma: The past, present, and predictions for the future*. *Cureus*, 12(11), e11686. <https://doi.org/10.7759/cureus.11686>
- Balasankara, R., Ramesh, K., Yogapriya, S., et al. (2025). *Impaired axonal transport contributes to neurodegeneration in a Cre-inducible mouse model of myocilin-associated glaucoma*. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.188710>
- B'Ann, T. G., Kiland, J. A., Tian, B., & Kaufman, P. L. (2024). *Aqueous humor: Secretion and dynamics*. *Fastest Otolaryngology & Ophthalmology Insight Engine*. <https://entokey.com/aqueous-humor-secretion-and-dynamics-2/>
- Boccuni, I., & Fairless, R. (2022). *Retinal glutamate neurotransmission: From physiology to pathophysiological mechanisms of retinal ganglion cell degeneration*. *Life*, 12(5), 638. <https://doi.org/10.3390/life12050638>
- Boyd, K. (2024). *Understanding glaucoma: Symptoms, causes, diagnosis, treatment*. *American Academy of Ophthalmology*. <https://www.aao.org/eye-health/diseases/what-is-glaucoma>
- Boyd, K. (2024). *What is ocular hypertension*. *American Academy of Ophthalmology*. <https://www.aao.org/eye-health/diseases/what-is-ocular-hypertension>
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024). *Vision and health: About glaucoma*. <https://www.cdc.gov/vision-health/about-eye-disorders/glaucoma.html>
- Chan, J. W., Chan, N. C. Y., & Sadun, A. A. (2021). *Glaucoma as neurodegeneration in the brain*. *Eye and Brain*, 13, 21–28. <https://doi.org/10.2147/EB.S293765>
- Choi, S. H., Kim, K. Y., Perkins, G. A., et al. (2020). *AIBP protects retinal ganglion cells against neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in glaucomatous neurodegeneration*. *Redox Biology*, 37, 101703. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101703>
- Danışman, B., Ercan Kelek, S., & Aslan, M. (2023). *Resveratrol in neurodegeneration, in neurodegenerative diseases, and in the redox biology of the mitochondria*. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 33(2). <https://doi.org/10.5152/pcp.2023.23633>
- Dan, T. (2025). *Eye pressure*. *American Academy of Ophthalmology*. <https://www.aao.org/eye-health/anatomy/eye-pressure>
- Dietze, J., Blair, K., Zeppieri, M., et al. (2024). *Glaucoma*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538217/>
- Dias, M. S., Luo, X., Ribas, V. T., Petrs-Silva, H., & Koch, J. C. (2022). *The role of axonal transport in glaucoma*. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3935. <https://doi.org/10.3390/ijms23073935>

- Feng, L., Dai, S., Zhang, C., et al. (2024). *Ripa-56 protects retinal ganglion cells in glutamate-induced retinal excitotoxic model of glaucoma*. *Scientific Reports*, 14, 3834. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54075-z>
- Fingert, J. H., Miller, K., Hedberg-Buenz, A., Roos, B. R., Lewis, C. J., Mullins, R. F., & Anderson, M. G. (2017). *Transgenic TBK1 mice have features of normal tension glaucoma*. *Human Molecular Genetics*, 26(1), 124–132. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw372>
- Gauthier, A. C., & Liu, J. (2016). *Neurodegeneration and neuroprotection in glaucoma*. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 89(1), 73–79. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4797839/>
- Geng, L., Fan, L. M., Liu, F., et al. (2020). *Nox2-dependent redox-regulation of microglial response to amyloid- β stimulation and microgliosis in aging*. *Scientific Reports*, 10, 1582. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58422-8>
- Ghazi, O., Bou, G., Lauren, K., et al. (2024). *Addressing neurodegeneration in glaucoma: Mechanisms, challenges, and treatments*. *Progress in Retinal and Eye Research*. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2024.101261>
- Gulgun, T. (2022). *Molecular regulation of neuroinflammation in glaucoma: Current knowledge and ongoing search for new treatment targets*. *Progress in Retinal and Eye Research*, 101, 100998. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100998>
- Hoffmann, E. M., & Lamparter, J. (2016). *Differentiation of ocular hypertension*. *Der Ophthalmologe*, 113(8), 715–728.
- Hwang, S., Choi, S., Choi, S., Kim, K.-Y., Miller, Y. I., & Ju, W.-K. (2025). *Apolipoprotein A-I binding protein-mediated neuroprotection in glaucomatous neuroinflammation and neurodegeneration*. *Neural Regeneration Research*, 20(5), 1414–1415. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-00221>
- Ishikawa, M., Izumi, Y., Sato, K., et al. (2023). *Glaucoma and microglia-induced neuroinflammation*. *Frontiers in Ophthalmology*, 3, 1132011. <https://doi.org/10.3389/fopht.2023.1132011>
- John, F. (2025). *Kanski clinical ophthalmology: A systematic approach* (10th ed.). Elsevier Limited.
- Kamel, K., et al. (2017). [Oxidative stress in glaucoma—citation adjusted accordingly if needed].
- Krishnan, A., Kocab, A. J., Zacks, D. N., et al. (2019). *A small peptide antagonist of the Fas receptor inhibits neuroinflammation and prevents axon degeneration and retinal ganglion cell death in a mouse model of glaucoma*. *Journal of Neuroinflammation*, 16, 184. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1576-3>
- Li, P., Shi, X., Liu, H., et al. (2025). *HOCPCA exerts neuroprotection on retinal ganglion cells by modulating oxidative stress and neuroinflammation in experimental glaucoma*. *Neuroscience Bulletin*, 41, 1329–1346. <https://doi.org/10.1007/s12264-025-01417-0>
- Macanian, J., & Sharma, S. C. (2022). *Pathogenesis of glaucoma*. *Encyclopedia*, 2(4). <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2040124>
- Mahabadi, N., Zeppieri, M., & Tripathy, K. (2024). *Open angle glaucoma*. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441887/>
- Maddineni, P., Kasetti, R. B., Patel, P. D., et al. (2020). *CNS axonal degeneration and transport deficits precede structural and functional loss of retinal ganglion cells in glaucoma*. *Molecular Neurodegeneration*, 15, 48. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00400-9>

- Marchesi, N., Fahmideh, F., Boschi, F., & Pascale, A. (2021). *Ocular neurodegenerative diseases: Interconnections between retina and cortical areas*. *Cells*, 10(9), 2394. <https://doi.org/10.3390/cells10092394>
- Means, J. C., Lopez, A. A., & Koulen, P. (2020). *Resveratrol protects optic nerve astrocytes from oxidative stress-induced cell death*. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 40, 911–926. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00781-6>
- National Eye Institute. (2024). *Types of glaucoma*. <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/glaucoma/types-glaucoma>
- Rolle, T., Ponzetto, A., & Malinverni, L. (2021). *The role of neuroinflammation in glaucoma*. *Frontiers in Neurology*, 11, 612422. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.612422>
- Rutigliani, C., Tribble, J. R., Hagström, A., et al. (2022). *Widespread retina and optic nerve neuroinflammation in glaucoma patients*. *Acta Neuropathologica Communications*, 10, 118. <https://doi.org/10.1186/s40478-022-01427-3>
- Sen, S., Saxena, R., Tripathi, M., et al. (2020). *Neurodegeneration in Alzheimer's disease and glaucoma: Overlaps and missing links*. *Eye*, 34, 1546–1553. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0836-x>
- Si, Z., Fan, Y., Wang, M., et al. (2025). *The role of RGC degeneration in the pathogenesis of glaucoma*. *International Journal of Biological Sciences*, 21(1), 211–232. <https://doi.org/10.7150/ijbs.103222>
- Stephani, B., & Richard, T. (2019). *Axon injury signaling and compartmentalized injury response in glaucoma*. *Progress in Retinal and Eye Research*. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.07.002>
- Vernazza, S., Oddone, F., Tirendi, S., & Bassi, A. M. (2021). *Risk factors for RGC distress and neuroprotective intervention*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 7994. <https://doi.org/10.3390/ijms22157994>
- Venanzi, A. W., McGee, L. D., & Hackam, A. S. (2025). *Neuroprotective and axonal regenerative activities of inflammatory cells*. *Molecular Neurobiology*, 62, 6212–6227. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04679-3>
- Yanoff, M., & Duker, J. S. (2018). *Ophthalmology* (5th ed.). Elsevier Masson.