

RISK FACTORS FOR NEOVASCULAR GLAUCOMA IN PATIENTS WITH CENTRAL RETINAL VEIN OCCLUSION: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Muhammad Arsy Kamal Faadhil^{1*}, Muhammad Yusran²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Departemen Oftalmologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

[*Email Korespondensi: kamal.faadhil@gmail.com]

Abstract: Risk Factors for Neovascular Glaucoma in Patients with Central Retinal Vein Occlusion: A Systematic Review and Meta-analysis. Neovascular Glaucoma (NVG) is a serious complication of Central Retinal Vein Occlusion (CRVO). This study evaluates the relationship between CRVO and NVG to understand prevalence and contributing risk factors. A PROSPERO-registered protocol (CRD42024588660) guided the systematic review and meta-analysis. Searches in PubMed, Cochrane Library, and Scopus identified studies on CRVO and NVG. Eligible studies were assessed using the ROBBINS-I risk of bias tool. Out of 203 studies, three met the criteria, with older age and ischemic CRVO identified as key factors for NVG development. Ischemic CRVO was the strongest predictor (RR: 4.37; 95% CI: 2.18–8.76; $p < 0.0001$), followed by older age (mean difference: 6.24; 95% CI: 1.50–12.51; $p = 0.010$). Elevated intraocular pressure (IOP) also showed relevance (mean difference: 1.74; 95% CI: 0.45–3.02; $p = 0.008$), though study heterogeneity limited interpretation. Additional risks included subretinal fluid and poor baseline visual acuity, while systemic conditions like hypertension (RR: 1.41; 95% CI: 0.63–3.12; $p = 0.40$) and diabetes (RR: 1.94; 95% CI: 0.95–3.96; $p = 0.07$) showed weaker associations. Gender was not significantly associated with NVG risk (RR: 0.95; 95% CI: 0.47–1.96; $p = 0.90$). NVG in CRVO patients is strongly associated with ischemic CRVO and older age.

Keywords: Neovascular Glaucoma, Risk, Central Retinal Vein Occlusion

Abstrak: Faktor Risiko untuk Glaukoma Neovaskular pada Pasien dengan Oklusi Vena Retina Sentral: Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis. Glaukoma Neovaskular (NVG) merupakan komplikasi serius dari Oklusi Vena Retina Sentral (CRVO). Studi ini mengevaluasi hubungan antara CRVO dan NVG untuk memahami prevalensi dan faktor risiko yang berkontribusi. Protokol yang terdaftar di PROSPERO (CRD42024588660) memandu tinjauan sistematis dan meta-analisis. Pencarian di PubMed, Cochrane Library, dan Scopus mengidentifikasi studi tentang CRVO dan NVG. Studi yang memenuhi syarat dinilai menggunakan alat risiko bias ROBBINS-I. Dari 203 studi, tiga memenuhi kriteria, dengan melibatkan total 797 pasien usia lanjut dan CRVO iskemik diidentifikasi sebagai faktor utama untuk perkembangan NVG. Analisis dilakukan menggunakan model *fixed effects*. CRVO iskemik merupakan prediktor terkuat (RR: 4,37; 95% CI: 2,18–8,76; $p < 0,0001$), diikuti oleh usia lanjut (perbedaan rata-rata: 6,24; 95% CI: 1,50–12,51; $p = 0,010$). Tekanan intraokular (TIO) yang meningkat juga menunjukkan relevansi (perbedaan rata-rata: 1,74; 95% CI: 0,45–3,02; $p = 0,008$), meskipun heterogenitas studi membatasi interpretasi. Risiko tambahan meliputi cairan subretina dan ketajaman penglihatan dasar yang buruk, sementara kondisi sistemik seperti hipertensi (RR: 1,41; 95% CI: 0,63–3,12; $p = 0,40$) dan diabetes (RR: 1,94; 95% CI: 0,95–3,96; $p = 0,07$) menunjukkan hubungan yang lebih lemah. Jenis kelamin tidak berhubungan secara signifikan dengan risiko NVG (RR: 0,95; 95% CI: 0,47–1,96; $p = 0,90$). NVG pada pasien CRVO sangat berhubungan dengan CRVO iskemik dan usia lanjut. Pasien dengan CRVO iskemik dan usia lanjut harus dipantau secara ketat untuk deteksi dini NVG.

Keterbatasan penelitian: hanya tinggal studi yang memenuhi kriteria, dan semuanya memiliki risiko bias yang serius yang membatasi generalisasi temuan.
Kata Kunci: Glaukoma Neovaskular, Risiko, Oklusi Vena Retina Sentral

PENDAHULUAN

Glaukoma Neovaskular (NVG) merupakan bentuk glaukoma sekunder yang sangat agresif, ditandai oleh neovaskularisasi pada iris dan sudut bilik anterior, yang menyebabkan peningkatan tekanan intraokular (IOP) dan morbiditas tinggi, terutama pada orang lanjut usia (Hayreh et al., 1983; Călugăru dan Călugăru, 2022). Angka kejadian dan prevalensi NVG bervariasi antar populasi, mencakup 5,8% dari 8.306 pasien glaukoma di Tiongkok selama 11 tahun (Liao et al., 2016). Studi lain mencatat prevalensi sebesar 0,12% di antara migran India di Singapura (Narayanawamy et al., 2013) dan 0,01% di Bengkulu Barat, India (Paul et al., 2016), dengan data Uni Eropa menunjukkan sekitar 3,9% dari semua kasus glaukoma di Eropa (Mocanu et al., 2005).

Salah satu penyebab utama NVG adalah Oklusi Vena Retina Sentral (CRVO) iskemik, yang bersama retinopati diabetik dan sindrom iskemik okular, menyumbang sekitar 75% kasus NVG (Urbonaviciute, Buteikiene, dan Januleviciene, 2022). CRVO terjadi akibat trombosis vena retina, yang menimbulkan iskemia retina (Noma, Yasuda, dan Shimura, 2020). Iskemia luas (>50% retina) mengaktifkan faktor seperti HIF-1 alpha yang meningkatkan ekspresi gen proangiogenik (Tang, Shi, dan Fan, 2023). Hal ini menyebabkan pelepasan faktor angiogenik, terutama Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), oleh sel retina seperti sel Müller dan epitel pigmen retina, yang memicu neovaskularisasi (Urbonaviciute, Buteikiene, dan Januleviciene, 2022). Selain itu, sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α juga berperan dalam memperburuk kondisi (Noma, Yasuda, dan Shimura, 2020). VEGF bermigrasi ke segmen anterior, menyebabkan rubeosis iridis dan pembentukan membran fibro-vaskular, yang menghambat aliran humor akuos dan mengakibatkan NVG (Qu et al.,

2024; Havens dan Gulati, 2017). Komplikasi ini dapat terjadi pada hingga 60% mata dengan CRVO iskemik, seringkali muncul dalam rentang waktu yang dikenal sebagai "glaukoma 90 hari" (Călugăru dan Călugăru, 2022; Drinkwater dan Panarelli, 2018).

Identifikasi faktor risiko sangat penting untuk pencegahan. Faktor risiko yang memperbesar peluang NVG meliputi luasnya non-perfusi retina, IOP tinggi saat presentasi, ketajaman visual awal yang buruk (misalnya VA \leq 20/400), dan usia >50 tahun (Rong et al., 2020). NVG umumnya didiagnosis pada usia lanjut, meskipun rentang usia pasien NVG dapat bervariasi, misalnya dari 22 hingga 79 tahun (Ajvazi dan Lutaj, 2015). Meskipun demikian, temuan mengenai peran beberapa faktor risiko sistemik dan okular ini masih inkonsisten atau kontradiktif antar penelitian. Sebagai contoh, terjadi pergeseran fokus dalam literatur, di mana temuan terbaru menunjukkan diabetes melitus dan usia lanjut sebagai faktor risiko independen, sementara signifikansi hipertensi sistemik dan IOP awal masih diperdebatkan (Chou et al., 2024). Ketidaktepatan ini menciptakan research gap yang signifikan dan membatasi kemampuan klinisi untuk melakukan stratifikasi risiko yang akurat dan menerapkan pemantauan yang tepat waktu.

Oleh karena itu, tinjauan sistematis dan meta-analisis yang komprehensif sangat diperlukan untuk menggabungkan data dari berbagai studi, memberikan estimasi yang lebih presisi, dan memperjelas hubungan berbasis bukti antara CRVO dan faktor-faktor risiko NVG. Artikel ini bertujuan menyajikan gambaran komprehensif mengenai NVG sebagai komplikasi CRVO serta mengidentifikasi faktor-faktor penting yang memengaruhi perkembangannya melalui sintesis bukti yang ada. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar peningkatan

standar klinis dan pencegahan NVG yang lebih efektif demi meningkatkan kualitas perawatan dan hasil jangka panjang pasien.

METODE

Protokol dan Registrasi

Kami telah menyusun protokol sebelum melakukan tinjauan sistematis dan meta-analisis ini, dan protokol tersebut telah didaftarkan pada International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) pada tanggal 9 September 2024 dengan nomor registrasi CRD42024588660.

Kriteria Kelayakan

Untuk dapat dimasukkan dalam tinjauan ini, suatu studi harus memenuhi kriteria berikut:

(a) merupakan penelitian asli (original research) dengan desain observasional (kohort, *case control*, atau *cross sectional*) (b) membahas risiko glaukoma neovaskular (NVG) pada pasien dengan oklusi vena retina sentral (CRVO), (c) melaporkan hasil dalam bentuk RR, OR, atau MD dengan CI, (d) memiliki minimal satu kelompok paparan dan satu kelompok kontrol, (e) menggunakan metode yang terbuka dan transparan dalam ekstraksi data dan analisis statistik. Hanya publikasi dalam bahasa Inggris dan tersedia dalam bentuk teks lengkap yang dipertimbangkan untuk dimasukkan.

Strategi Pencarian

Penelitian ini dilakukan mengikuti pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

Pencarian literatur dilakukan dari database inception hingga tahun Februari 2025 Lima basis data utama ditelusuri untuk mencari literatur yang relevan, antara lain: PubMed, Cochrane Library, Scopus, dan lainnya. Kata kunci pencarian yang digunakan adalah:

"((Central Retinal Vein Occlusion) AND (Neovascular Glaucoma) AND (Risk))"
Seleksi Studi dan Ekstraksi Data

Dua penelaah (MAKF dan MY) secara independen menelaah judul dan abstrak untuk mengecualikan studi yang tidak relevan. Studi yang tersisa kemudian diperiksa untuk duplikasi dan dievaluasi secara sistematis berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data dari studi yang memenuhi syarat diekstraksi oleh dua penelaah (MAKF dan MY), termasuk informasi seperti karakteristik studi (penulis, tahun publikasi, metodologi), karakteristik subjek (pasien dengan CRVO), hasil penelitian (termasuk RR/OR/MD/CI dan risiko kejadian NVG), dan informasi relevan lainnya. Penelaah awal (MAKF) melakukan verifikasi dan validasi terhadap seluruh data yang telah diekstraksi.

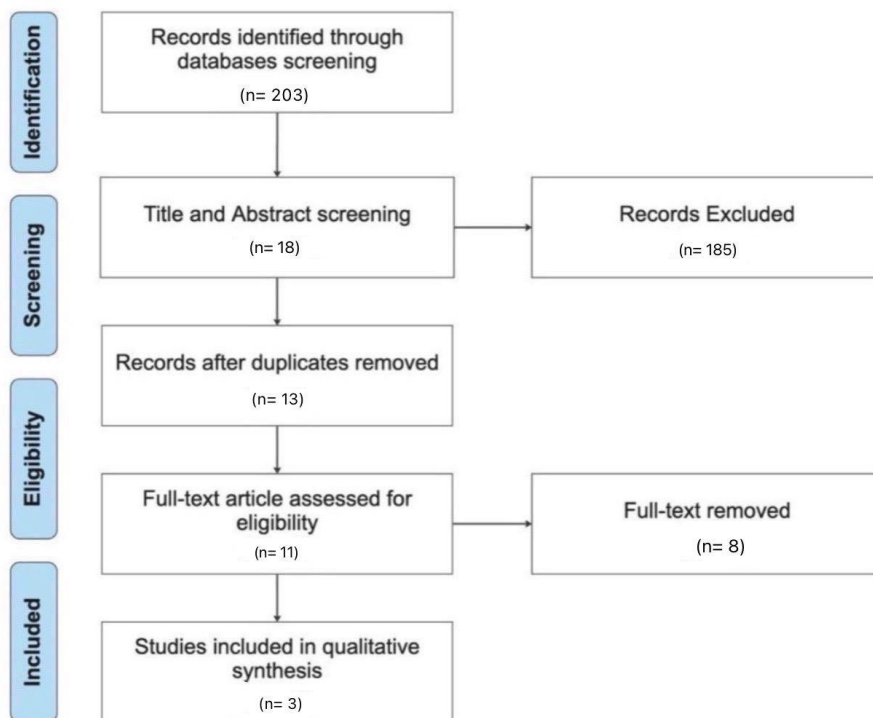
Penilaian Kualitas

Penilaian kualitas dilakukan oleh dua penelaah secara independent (MAKF dan MY) menggunakan instrument ROBBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions) yang disarankan oleh Cochrane karena data yang digunakan berupa data observasional.

HASIL

Seleksi Studi

Dengan menggunakan kata kunci yang ditentukan, ditemukan total 203 studi dari basis data berikut: PubMed (n=85), Scopus (n=117), dan Cochrane Library (n=1). Sebanyak 200 studi dieliminasi setelah dilakukan peninjauan awal terhadap judul dan abstrak. Tidak ada studi tambahan yang dieliminasi setelah pemeriksaan duplikasi. Dari lima studi yang tersisa, dua studi dikeluarkan karena tidak memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Akhirnya, tiga studi memenuhi syarat dan dimasukkan dalam analisis akhir (Diagram alur seleksi studi ditampilkan pada Gambar 1.).



Gambar 1. Flowchart of Study Selection

Karakteristik dan Hasil Studi

Tiga studi retrospektif yang memenuhi kriteria inklusi telah dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini. Ikhtisar dari karakteristik utama dan hasil yang diperoleh dari studi-studi tersebut dirangkum dalam Tabel 1. Dalam studi-studi yang ditinjau mengenai neovascular glaucoma (NVG) pasca central retinal vein occlusion (CRVO), definisi dan kriteria inklusi NVG secara konsisten menekankan adanya neovaskularisasi segmen anterior yang disertai peningkatan tekanan intraokular (IOP), meskipun dengan sedikit variasi. Chen et al. (2014) mendefinisikan NVG sebagai neovaskularisasi iris (iris neovascularization/INV) dengan peningkatan IOP ≥ 21 mmHg, hanya menyertakan pasien CRVO dengan pre-existing glaucoma yang mengalami NVG selama masa tindak lanjut, serta mengecualikan kasus dengan INV atau NVG pada presentasi awal. Demikian pula, Lee et al. (2022) menggambarkan NVG sebagai neovaskularisasi iris dengan IOP tinggi yang diukur menggunakan tonometri Goldmann (tanpa cutoff spesifik yang disebutkan),

dengan memasukkan pasien CRVO treatment-naïve yang memiliki macular edema dan berkembang menjadi NVG pada regimen bevacizumab pro re nata, sambil mengecualikan mereka yang telah menerima pengobatan intravitreal sebelumnya atau memiliki penyakit retina lain. Rong et al. (2019) mendefinisikan NVG sebagai neovaskularisasi iris (NVI) atau sudut kamera okuli (NVA) dengan IOP > 22 mmHg, berfokus pada kasus CRVO akut (onset gejala < 90 hari) tanpa neovaskularisasi segmen anterior awal atau terapi anti-VEGF sebelumnya, serta mencatat perkembangan NVG secara retrospektif. Secara keseluruhan, kriteria ini menyoroti NVG sebagai komplikasi sekunder yang memerlukan komponen neovaskular dan hipertensi okular, dengan inklusi terbatas pada kasus insiden untuk menilai faktor risiko dan outcome.

Pada ketiga artikel yang ditinjau, tidak ada analisis heterogenitas formal seperti I^2 atau tes variabilitas antar kelompok/subkelompok yang dilakukan, karena masing-masing merupakan studi kohort retrospektif tunggal (bukan

meta-analisis yang memerlukan pengukuran heterogenitas antar studi). Pertama, penelitian oleh Chen et al. (2014) menggunakan tes chi-square dan 2-sample t-test untuk variabel kategorikal dan kontinu dalam perbandingan antar kelompok, Fisher's exact test atau Wilcoxon rank sum test untuk hubungan antara NVG dan parameter okular pada pasien glaucoma pre-existing, serta Wilcoxon signed-rank test untuk perubahan visual dan saraf optik, tanpa penilaian heterogenitas eksplisit. Kedua, penelitian oleh Lee et al. (2022) menerapkan independent t-test untuk perbedaan variabel kontinu seperti usia, BCVA, IOP, CRT, periode tindak lanjut, dan jumlah injeksi IVB

antar kelompok, Pearson's chi-square test untuk variabel kategorikal seperti jenis kelamin, mata terlibat, status lensa, penyakit sistemik, tipe CRVO, dan keberadaan SRF, serta binary logistic regression untuk faktor terkait NVG, tanpa analisis heterogenitas. Ketiga, penelitian oleh Rong et al. (2019) menggunakan Kaplan-Meier survival analysis dan Cox proportional hazards regression untuk waktu kejadian NVG, dengan presentasi variabel kategorikal sebagai frekuensi/persentase dan kontinu sebagai mean/SD, serta p-value ≤ 0.05 sebagai batas signifikansi, juga tanpa menyebutkan analisis heterogenitas apa pun.

Tabel 1. Characteristic of Included Study

<i>Author</i>	<i>Year</i>	<i>Research Design</i>	<i>Location</i>	<i>Study Population and Follow Up Duration</i>	<i>Risk Exposure vs Control</i>	<i>Measurement (HR/RR/OR)</i>	<i>Result</i>
Chen, et. al	2014	<i>Cohort Retrospective</i>	Taiwan	<i>642 patients with CRVO, NVG occurred in 19 eyes, non-NVG in 623 eyes with mean follow up duration 30.8 months</i>	IOP, CRVO types	P = 0.02, p = 0.005	IOP greater than 20 mmHg and ischemic CRVO increased the incidence of developing NVG
Lee, et. al	2022	<i>Cohort Retrospective</i>	Korea	<i>57 eyes, NVG occurred in 12 eyes, non-NVG in 45 eyes with mean follow up duration at least 6 months</i>	CRVO types, presence of subretinal fluid, baseline BCVA, IVB injections, final BVCA	p = 0.001, p = 0.015, p = 0.017, p < 0.05	Ischemic CRVO, presence of subretinal fluid, worse baseline BCVA, higher number of IVB injections within 6 months, and worse final BCVA increased risk of NVG
Rong, et. al	2019	<i>Cohort Retrospective</i>	USA	<i>98 eyes, NVG occurred in 13 eyes, non-NVG in 85 eyes with with mean follow up duration 17 months</i>	Initial visual acuity, RAPD, history of systemic hypertension	P = 0.034, p = 0.002, p = 0.026	Worse initial visual acuity, RAPD, and history of systemic hypertension increased risk of NVG

Penilaian Risiko Bias

Gambar 2 menyajikan penilaian risiko bias yang komprehensif untuk tiga

studi yang disertakan, menggunakan alat ROBINS-I. Berdasarkan evaluasi terhadap tujuh domain bias, ketiga studi tersebut ditemukan memiliki risiko bias yang serius, terutama dalam hal faktor perancu (confounding), data yang hilang, dan penyimpangan dari intervensi yang direncanakan. Meskipun studi-studi tersebut umumnya memastikan tindak lanjut yang memadai, menggunakan pengukuran

hasil yang andal, dan memilih partisipan dari populasi yang sebanding, penyesuaian terhadap faktor perancu utama sering kali tidak memadai. Selain itu, ketidakkonsistenan dalam penerapan intervensi dan kurangnya standar pengukuran di beberapa domain turut berkontribusi terhadap tingginya risiko secara keseluruhan. Oleh karena itu, temuan dari studi-studi ini sebaiknya diinterpretasikan dengan hati-hati karena keterbatasan metodologis yang dapat memengaruhi validitas kesimpulan mereka.

	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Chen et. (2014)	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
Lee et. (2022)	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖
Rong et. (2019)	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias in selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊖ Serious
⊖ Moderate
⊕ Low

Gambar 2. Risk of Bias of included studies using ROBINS-I Tools

Ringkasan Hasil Utama

Sejumlah faktor penting memiliki dampak yang signifikan terhadap perkembangan glaukoma neovaskular (NVG) pada pasien dengan oklusi vena sentral retina (CRVO). Salah satu prediktor utama adalah tekanan intraokular (IOP) yang tinggi saat presentasi; penderita NVG lebih mungkin memiliki IOP yang meningkat. Pertimbangan penting lainnya adalah CRVO iskemik, yang berkaitan dengan peningkatan risiko NVG. Risiko NVG juga meningkat akibat penyakit sistemik seperti hipertensi. Selain itu, pemberian injeksi intravitreal yang sering dan keberadaan cairan subretina (SRF) juga dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan NVG. Risiko ini juga

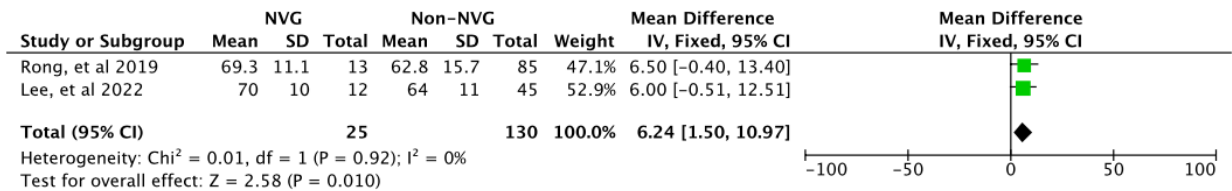
diperparah oleh ketajaman visual awal yang rendah. Semua faktor ini, ketajaman visual awal yang buruk, hipertensi sistemik, CRVO iskemik, IOP tinggi, dan SRF, secara bersama-sama secara signifikan meningkatkan risiko perkembangan NVG pada pasien CRVO.

Usia sebagai Faktor Risiko NVG pada Pasien CRVO

Kami menemukan temuan yang penting dalam meta-analisis kami yang meneliti usia sebagai faktor risiko glaukoma neovaskular (NVG) pada pasien dengan oklusi vena sentral retina (CRVO). Ditemukan adanya hubungan yang signifikan, sebagaimana ditunjukkan oleh nilai p sebesar 0,010 dengan model *fixed-effects*. Signifikansi

temuan ini juga didukung oleh skor Z sebesar 2,58. Tidak ditemukan heterogenitas di antara studi yang disertakan, yang ditunjukkan oleh nilai statistik I² sebesar 0%. Selain itu, selisih rata-rata yang dihitung adalah 6,24

dengan interval kepercayaan 95% antara 1,50 hingga 12,51. Temuan ini menekankan pentingnya faktor usia dalam menentukan risiko NVG pada pasien CRVO.

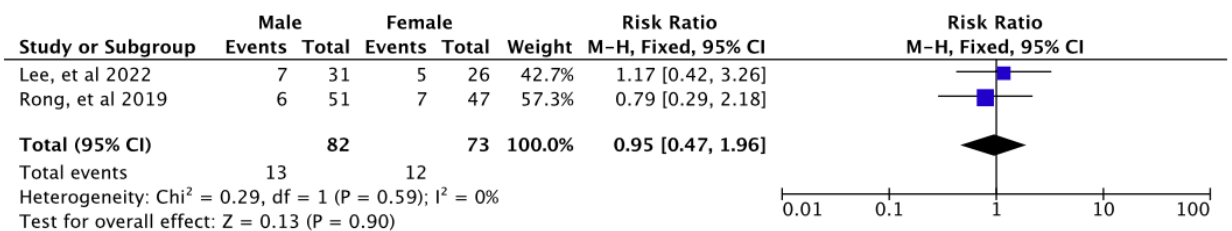


Gambar 3. Age as a Risk Factor of NVG in CRVO Patients

Jenis Kelamin sebagai Faktor Risiko NVG pada Pasien CRVO

Tidak ditemukan korelasi yang signifikan dalam meta-analisis kami yang meneliti jenis kelamin sebagai faktor risiko glaukoma neovaskular (NVG) pada individu dengan oklusi vena sentral retina (CRVO). Nilai p sebesar 0,90 dengan model *fixed-effects* menunjukkan bahwa jenis kelamin bukan merupakan faktor yang signifikan dalam kasus ini. Ketidaksignifikanan ini

juga didukung oleh skor Z sebesar 0,13. Tidak terdapat heterogenitas di antara studi yang disertakan, sebagaimana ditunjukkan oleh nilai statistik I² sebesar 0%. Dengan interval kepercayaan 95% antara 0,47 hingga 1,96, rasio risiko yang dihitung adalah 0,95. Hasil ini mengindikasikan bahwa pada pasien CRVO, jenis kelamin bukan merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap perkembangan NVG.

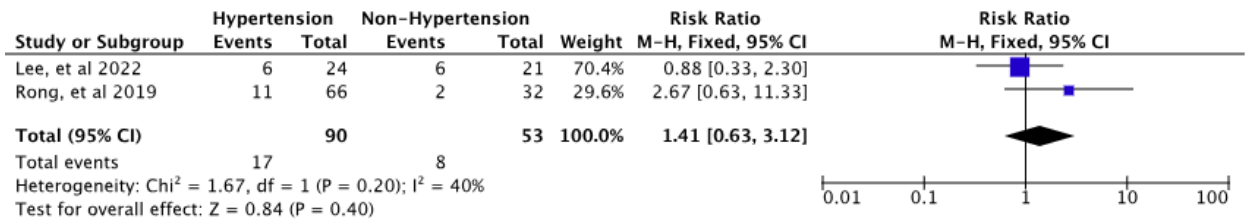


Gambar 4. Gender as a Risk Factor of NVG in CRVO Patients

Riwayat Hipertensi sebagai Faktor Risiko NVG pada Pasien CRVO

Berdasarkan meta-analisis kami, tidak ditemukan korelasi yang signifikan antara riwayat hipertensi dan glaukoma neovaskular (NVG) pada individu dengan oklusi vena sentral retina (CRVO). Tidak terdapat hubungan yang signifikan, sebagaimana ditunjukkan oleh nilai p sebesar 0,40 dengan model *fixed-effects*. Kesimpulan ini juga diperkuat

oleh skor Z sebesar 0,84. Dengan nilai statistik I² sebesar 40%, studi-studi yang dianalisis menunjukkan tingkat heterogenitas yang sedang. Rasio risiko yang dihitung adalah 1,41, dengan interval kepercayaan 95% antara 0,63 hingga 3,12. Temuan ini menunjukkan bahwa riwayat hipertensi tidak secara signifikan memengaruhi kemungkinan terjadinya NVG pada pasien dengan CRVO.

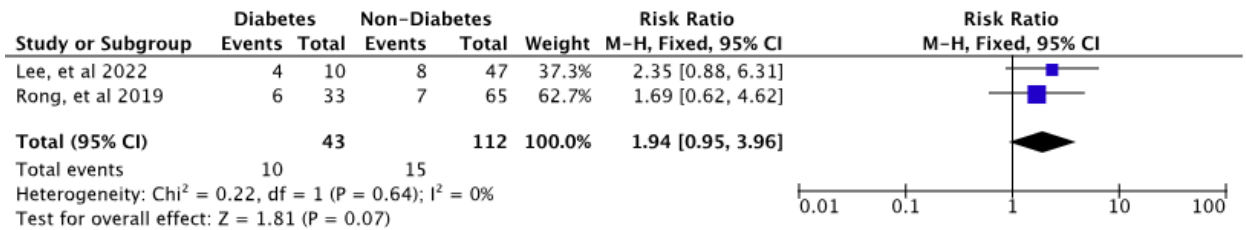


Gambar 5. History of Hypertension as a Risk Factor of NVG in CRVO Patients

Riwayat Diabetes sebagai Faktor Risiko NVG pada Pasien CRVO

Meta-analisis kami yang mengevaluasi hubungan antara riwayat diabetes dan risiko glaukoma neovaskular (NVG) pada pasien dengan oklusi vena retina sentral (CRVO) tidak menemukan hasil yang signifikan secara statistik. Hubungan yang mendekati signifikan ditunjukkan oleh nilai p sebesar 0,07 dengan model *fixed-effects*. Meskipun skor Z sebesar 1,81 mengindikasikan kemungkinan adanya

korelasi, hal tersebut tidak cukup untuk membuktikan signifikansi. Tidak terdapat heterogenitas di antara studi-studi yang disertakan, sebagaimana ditunjukkan oleh statistik I^2 sebesar 0%. Dengan interval kepercayaan 95% dari 0,95 hingga 3,96, rasio risiko ditentukan sebesar 1,94. Berdasarkan hasil ini, diabetes tidak secara substansial meningkatkan risiko NVG pada pasien CRVO, meskipun terdapat kemungkinan adanya asosiasi.

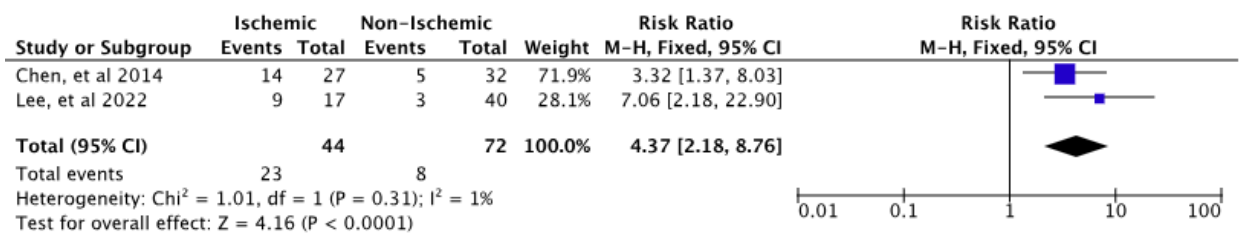


Gambar 6. History of Diabetes as a Risk Factor of NVG in CRVO Patients

CRVO Iskemik sebagai Faktor Risiko NVG pada Pasien CRVO

Kami menemukan temuan yang signifikan dalam meta-analisis kami yang meneliti oklusi vena retina sentral (CRVO) iskemik sebagai faktor risiko glaukoma neovaskular (NVG) pada pasien CRVO. Korelasi yang sangat signifikan ditunjukkan oleh nilai p yang kurang dari 0,0001 dengan model *fixed-effects*. Kekuatan hubungan ini juga

didukung oleh skor Z sebesar 4,16. Variabilitas antar studi yang diteliti hampir tidak ada, dengan statistik I^2 sebesar 1%. Rasio risiko ditunjukkan sebesar 4,37, dengan interval kepercayaan 95% antara 2,18 hingga 8,76. Hasil ini menunjukkan bahwa CRVO iskemik merupakan faktor risiko yang substansial terhadap timbulnya NVG pada penderita kondisi ini.

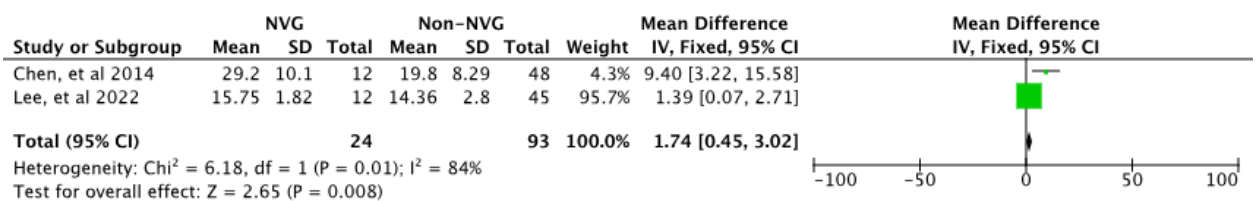


Gambar 7. Ischemic CRVO as a Risk Factor of NVG in CRVO Patients

Tekanan Intraokular (IOP) sebagai Faktor Risiko NVG pada Pasien CRVO

Meta-analisis kami mengenai hubungan antara tekanan intraokular (IOP) dan risiko glaukoma neovaskular (NVG) pada individu dengan oklusi vena retina sentral (CRVO) menunjukkan temuan yang signifikan secara statistik. Meskipun nilai p sebesar 0,008 dengan model *fixed-effects* mengindikasikan kemungkinan adanya hubungan, tingginya nilai statistik I² sebesar 84% menunjukkan adanya heterogenitas yang signifikan di antara studi-studi

yang disertakan. Skor Z sebesar 2,65 menyarankan adanya ukuran dampak yang signifikan, namun kesimpulan menjadi lebih kompleks akibat variasi antar studi. Selisih rata-rata ditentukan sebesar 1,74 dengan interval kepercayaan 95% antara 0,45 hingga 3,02. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara IOP dan risiko NVG pada pasien CRVO, namun temuan ini tidak dapat diandalkan sepenuhnya akibat tingkat heterogenitas yang sangat tinggi.



Gambar 8. IOP as a Risk Factor of NVG in CRVO Patients

PEMBAHASAN

Pada tinjauan sistematis dan meta-analisis ini, kami menemukan sejumlah variabel penting yang berkaitan dengan timbulnya glaukoma neovaskular (NVG) pada pasien dengan oklusi vena retina sentral (CRVO). Faktor risiko signifikan yang ditemukan adalah usia dan karakter iskemik dari CRVO, yang sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyoroti pentingnya kedua faktor ini dalam hasil kesehatan okular.

Temuan kami menunjukkan bahwa CRVO iskemik adalah faktor risiko terkuat dengan Risk Ratio (RR) sebesar 4,37. Hal ini secara langsung mengonfirmasi bahwa luasnya area non-perfusi retina memicu pelepasan mediator angiogenik yang masif. Studi sebelumnya oleh Chen et al. (2014) dan Rong et al. (2020) juga mencatat insidensi NVG yang jauh lebih tinggi pada kelompok iskemik (20–50%). Signifikansi statistik yang sangat kuat ($p < 0,0001$) dalam meta-analisis kami menegaskan bahwa iskemia adalah "mesin" utama pendorong neovaskularisasi segmen anterior. Lebih dari 95% kasus NVG, yang umumnya

menyerang usia lanjut, disebabkan oleh penyakit yang menyebabkan iskemia retina (Drinkwater dan Panarelli, 2018).

Selain itu, usia lanjut terbukti memiliki hubungan signifikan dengan perbedaan rata-rata 6,24 tahun lebih tua pada kelompok NVG yang mengonfirmasi temuan sebelumnya bahwa perubahan vaskular akibat penuaan dapat memperburuk gangguan mata. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh penurunan cadangan vaskular dan komorbiditas terkait penuaan yang memperburuk kerusakan iskemik. Sebagaimana dicatat oleh Qu et al. (2024), pasien di atas 65 tahun memiliki risiko konversi dari non-iskemik ke iskemik yang lebih tinggi, yang pada gilirannya meningkatkan kerentanan terhadap NVG. Hal ini menekankan pentingnya pemantauan rutin pada pasien tersebut. Sedangkan dalam penelitian yang dilakukan oleh Rong et al, mayoritas orang yang didiagnosis dengan NVG berusia di atas 50 tahun (Rong et al., 2020). Meskipun NVG lebih sering ditemukan pada lansia, hal ini tidak menutup kemungkinan terjadinya pada usia muda. Menurut penelitian Ajvazi, pasien termuda dengan NVG

berusia 22 tahun, dan yang tertua 79 tahun (Ajvazi dan Lutaj, 2015).

Namun, meta-analisis kami menemukan bahwa hipertensi ($p=0,40$) dan diabetes ($p=0,07$) tidak menunjukkan hubungan signifikan secara statistik terhadap NVG pada pasien CRVO. Hal ini berbeda dengan beberapa studi individu, seperti Rong et al. (2020), yang menemukan korelasi kuat pada hipertensi. Ketidaksignifikanan ini dalam meta-analisis kemungkinan disebabkan oleh variasi manajemen sistemik pasien antar studi dan jumlah sampel yang terbatas, sehingga kekuatan statistik untuk mendeteksi dampak faktor sistemik ini menjadi lemah.

Demikian pula pada tekanan intraokular (IOP); meskipun menunjukkan signifikansi ($p=0,008$), heterogenitas yang sangat tinggi ($I^2=84\%$) membuat hasil ini tidak reliabel dan harus diinterpretasikan dengan hati-hati. Dalam penelitian oleh Rong, rata-rata IOP untuk pasien yang tidak mengembangkan NVG adalah $16,7 \pm 3,8$ mmHg, sementara rata-rata IOP saat presentasi untuk pasien yang mengembangkan NVG adalah $18,4 \pm 5,4$ mmHg. Namun, peningkatan IOP saat hal tersebut terjadi tidak secara signifikan meningkatkan kemungkinan mengembangkan NVG ($p=0,090$) (Rong et al., 2020). Studi oleh Lee juga menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi signifikan antara IOP dan NVG ($p>0,05$) (Lee dan Kim, 2022). Pada penelitian ini juga tidak ditemukan korelasi yang signifikan antara risiko NVG dan variabel seperti jenis kelamin atau riwayat diabetes. Riwayat jenis kelamin dan diabetes tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara pasien yang berkembang NVG dan yang tidak berkembang menjadi NVG (Rong et al., 2020).

Penelitian ini menggunakan protokol PROSPERO yang terdaftar dengan metode *fixed-effects* yang memberikan estimasi presisi pada variabel dengan heterogenitas rendah. Namun, terdapat keterbatasan, seperti hanya tiga studi yang memenuhi kriteria

inklusi, dan semuanya merupakan studi retrospektif dengan risiko bias yang serius berdasarkan penilaian ROBINS-I. Keterbatasan ini membatasi generalisasi temuan kami pada populasi yang lebih luas.

Temuan ini menekankan pentingnya pendekatan personal dalam manajemen CRVO. Pasien yang diidentifikasi memiliki tipe iskemik dan berusia lanjut harus diprioritaskan untuk pemantauan segmen anterior yang lebih sering, terutama dalam jendela waktu kritis "glaukoma 90 hari". Stratifikasi risiko ini memungkinkan klinisi melakukan intervensi dini, seperti injeksi anti-VEGF atau fotokoagulasi laser, sebelum terjadi peningkatan IOP yang ireversibel.

KESIMPULAN

Pada tinjauan sistematis dan meta-analisis ini, usia dan jenis oklusi vena retina sentral (CRVO) ditemukan sebagai factor risiko utama yang berkontribusi terhadap perkembangan glaukoma neovaskular (NVG) pada individu dengan CRVO. Sebaliknya, factor dari jenis kelamin, riwayat diabetes, hipertensi dan tekanan intraocular (TIO) awal tidak menunjukkan korelasi yang signifikan secara statistik dalam analisis ini. Pada pasien CRVO iskemik dan usia lanjut sangat dianjurkan untuk melakukan skrining dan pemantauan rutin. Identifikasi dini sangat krusial untuk intervensi cepat guna mencegah progresivitas kehilangan penglihatan yang ireversibel. Temuan ini memiliki keterbatasan karena hanya didasarkan pada tiga studi kohort dengan risiko bias yang serius, sehingga generalisasi hasil harus dilakukan dengan hati-hati. Penelitian masa depan dengan skala yang lebih besar, desain prospektif, dan penyesuaian terhadap faktor perancu (confounding) sangat diperlukan untuk memvalidasi peran faktor risiko sistemik dan mengeksplorasi strategi pencegahan yang lebih efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Ajvazi, H. and Lutaj, P. (2015). Clinical Impact In The Management Of Neovascular Glaucoma. *Rom J Ophthalmol*, 59(3), pp. 154–158.
- Călugăru, D. and Călugăru, M. (2022). Etiology, Pathogenesis, And Diagnosis Of Neovascular Glaucoma. *Int J Ophthalmol*, 15(6), pp. 1005–1010. doi: 10.18240/ijjo.2022.06.20.
- Chen, H. et al. (2014). Neovascular Glaucoma After Central Retinal Vein Occlusion In Pre-Existing Glaucoma. *BMC Ophthalmol*.
- Chou, Yu-bai et al. (2024). Risk Factors for Developing Neovascular Glaucoma in Central Retinal Vein Occlusion : Two-Year Real-World Study Risk Factors for Developing Neovascular Glaucoma in Central Retinal Vein. *Ophthalmic Epidemiology*. doi: 10.1080/09286586.2024.2370260.
- Drinkwater, O. J. and Panarelli, J. (2018). Diagnosis and Management of Neovascular Glaucoma. *AAO*.
- Havens, S. J. and Gulati, V. (2017). Neovascular Glaucoma. *Dev Ophthalmol*, (55), pp. 196–204.
- Hayreh, S. S. et al. (1983). Ocular Neovascularization with Retinal Vascular Occlusion-III. *Ophthalmology*, 90(5).
- Lee, Y. H. and Kim, Y. C. (2022). Central retinal thickness changes and risk of neovascular glaucoma after intravitreal bevacizumab injection in patients with central retinal vein occlusion. *Nature*.
- Liao, N. et al. (2016). Neovascular Glaucoma : A Retrospective Review From A Tertiary Center In China. *BMC Ophthalmology*, pp. 10–15. doi: 10.1186/s12886-016-0190-8.
- Mocanu, C. et al. (2005). Neovascular Glaucoma--Retrospective Study. *Oftalmologia*, 49(4), pp. 58–65.
- Narayanaswamy, A. et al. (2013). The Prevalence and Types of Glaucoma in an Urban Indian Population. The Singapore Indian Eye Study. doi: 10.1167/iovs.13-11950.
- Noma, H., Yasuda, K. and Shimura, M. (2020). Cytokines and Pathogenesis of Central Retinal Vein Occlusion. *J Clin Med*, 9(11), p. 3457.
- Paul, C. et al. (2016). Original Article Prevalence of glaucoma in Eastern India : The Hooghly River Glaucoma Study. pp. 3–8. doi: 10.4103/0301-4738.191497.
- Qu, S. et al. (2024). The progress of assessment methods and treatments of neovascular glaucoma secondary to central retinal vein occlusion. *Front Med (Lausanne)*. doi: 10.3389/fmed.2023.1280776.
- Rong, A. J. et al. (2020). Predictors of Neovascular Glaucoma in Central Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol*. doi: 10.1016/j.ajo.2019.02.038.
- Tang, Y., Shi, Y. and Fan, Z. (2023). The mechanism and therapeutic strategies for neovascular glaucoma secondary to diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*.
- Urbonaviciute, D., Buteikiene, D. and Januleviciene, I. (2022). A Review of Neovascular Glaucoma : Etiology , Pathogenesis , Diagnosis , and Treatment. *Medicina (Kaunas)*, 58(12).