

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Fungsi penglihatan memerlukan sebuah lensa mata yang jernih, transparan dan elastis. Lensa adalah struktur bikonveks yang terletak di belakang seiris dan di depan korpus vitreus. Sebagai media refraksi dan sebagai salah satu organ yang berperan penting dalam proses akomodasi, lensa berguna untuk memfokuskan cahaya pada fovea sehingga akan menghasilkan penglihatan yang tajam. Struktur lensa terdiri atas kapsul, epitel, korteks dan nukleus. Lensa akan ditahan pada tempatnya oleh zonula zinnii, yang memiliki serat yang halus dan kuat yang menahan serta menempelkannya ke korpus siliaris. Kebeningan lensa salah satunya disebabkan oleh kandungan protein di dalam lensa (yaitu protein kristalin).<sup>(1,2)</sup>

Katarak adalah kekeruhan di lensa yang bisa terjadi disebabkan karena proses hidrasi (peningkatan cairan) lensa, proses denaturasi protein lensa atau akibat keduanya. Katarak menjadi penyebab utama kebutaan di dunia. Saat ini diperkirakan di seluruh dunia terdapat 50 juta penderita kebutaan dan hampir setengahnya disebabkan oleh katarak. Pada 2050, jumlah katarak di Amerika Serikat diperkirakan meningkat 2x lipat dari 24,4 juta hingga 50 juta.<sup>(3)</sup> Sebuah data di WHO pada tahun 2015 di Amerika Serikat menunjukkan bahwa sebanyak 24.409.978 orang menderita katarak. Angka ini mengalami kenaikan bila dibandingkan dengan data dari tahun 2005 dimana penderita katarak berjumlah 20.476.040 orang. Angka ini menunjukkan bahwa ada kenaikan hampir 4 juta orang dalam kurun waktu 10 tahun.<sup>(4)</sup>

Katarak juga merupakan penyebab utama kebutaan di Indonesia yaitu 70-80%. Menurut survei *Rapid Assessment of Avoidable Blindness* (RAAB), prevalensi kebutaan di Indonesia adalah 3% dengan jumlah terbanyak disebabkan oleh katarak (0,78%), glaukoma (0,20%) dan diikuti oleh gangguan refraksi (0,14%). Sedangkan prevalensi kebutaan pada

penduduk Indonesia umur 50 tahun ke atas berdasarkan hasil RAAB di 15 provinsi tersebut berkisar 1,7% di Sumatera Barat.<sup>(5)</sup>

Katarak dapat disebabkan oleh berbagai perubahan keadaan misalnya proses penuaan, komplikasi penyakit mata, paska operasi, trauma, herediter, infeksi intrauterin, paparan sinar ultraviolet, radiasi ion, penyakit sistemik, penggunaan obat dalam waktu panjang seperti kortikosteroid, dan sebagainya. Salah satu penyakit sistemik yang dapat menimbulkan katarak adalah diabetes mellitus. Pada penderita diabetes mellitus diketahui adanya peningkatan angka kejadian katarak. Berdasarkan *International Diabetes Federation*, jumlah penderita diabetes mellitus di dunia sekitar 285 juta orang. Jumlah ini diperkirakan terus meningkat dan mencapai 439 juta orang pada tahun 2030. WHO bahkan telah memprediksi jumlah penderita diabetes mellitus di Indonesia pada tahun 2030 mencapai 21,3 juta.<sup>(6)</sup> Sedangkan menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018, berdasarkan Konsensus PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) menyatakan peningkatan prevalensi DM yaitu pada 2013 sebesar 6,9% dan meningkat pada tahun 2018 menjadi 8,5%.<sup>(7)</sup> Menurut Javadi *et al* (2010), selama 10 tahun operasi katarak, 27% dilakukan pada pasien diabetes dengan usia <45 tahun dan 44% dilakukan pada penderita diabetes dengan usia yang lebih tua.<sup>(8)</sup> Penelitian kohort oleh Rotimi *et al* tahun 2015, di Ghana dan Nigeria menyatakan bahwa prevalensi katarak pada penderita diabetes melitus >2 kali lipat lebih tinggi dibanding orang yang tidak menderita diabetes melitus. Hal ini menunjukkan bahwa diabetes melitus merupakan faktor resiko yang penting dalam pembentukan katarak. Penelitian ini juga menemukan adanya asosiasi positif antara kadar gula darah puasa dan lamanya menderita diabetes melitus dengan resiko terjadinya katarak.<sup>(9)</sup>

Diabetes mellitus terbukti memegang peranan yang cukup besar dalam pembentukan katarak. Peningkatan kadar glukosa darah yang berlangsung kronis dan kontrol metabolik yang tidak teratur pada penderita diabetes mellitus berperan pada perkembangan dan progresifitas

komplikasi mayor diabetes mellitus. Paparan terus-menerus dalam peningkatan glukosa dapat menyebabkan perubahan ireversibel kronis pada makromolekul. Teori klasik mekanisme terjadinya katarak diabetes yang sampai saat masih dianut adalah teori osmotik katarak.<sup>(10,11,12)</sup>

Lensa mata adalah organ avaskuler yang terletak di bilik mata belakang dan di bagian depan dikelilingi oleh cairan akuos. Cairan akuos ini merupakan sumber nutrisi bagi lensa dan juga berfungsi sebagai penampung hasil metabolit yang diekskresi oleh jaringan sekitarnya. Mekanisme toksisitas glukosa pada diabetes mellitus yang menyebabkan terjadinya katarak diabetes pada dasarnya dapat melalui tiga jalur,

1. Akibat peningkatan aktifitas enzim aldose reduktase yang menyebabkan terbentuknya gula alkohol, sorbitol dan galaktitol pada kristalin lensa.
2. Melalui proses glikasi nonenzimatik dimana glukosa yang mempunyai senyawa reaktif karbonil (C=O) akan berikatan dengan gugus amino protein kristalin lensa (-NH<sub>2</sub>). Reaksi ini akan menyebabkan penurunan tingkat kelarutan protein.
3. Pada kadar glukosa darah yang tinggi akan terjadi proses glukooksidasi yang menyebabkan terjadinya kondisi stres oksidatif.<sup>(13,14)</sup>

Induksi tikus menggunakan bahan-bahan kimia sudah cukup luas dipraktekkan pada penelitian eksperimental diabetes. Cara ini dinilai berhasil menyebabkan kerusakan pada pankreas dengan teknik yang sederhana. Salah satu bahan kimia yang banyak digunakan untuk induksi diabetes adalah streptozotocin (STZ). Streptozotocin sudah secara luas digunakan baik secara oral, intravena ataupun intraperitoneal pada penelitian untuk meniru diabetes pada manusia. Selain itu, STZ juga dapat diberikan bersamaan dengan kultur jaringan yang diteliti. Streptozotocin mampu menyebabkan hiperglikemia karena adanya penurunan sensitifitas insulin sehingga gagal memberikan stimulasi terhadap respon insulin yang wajar. Kegagalan ini menyebabkan sekresi insulin terlambat sehingga gagal mengembalikan lonjakan glukosa prandial dalam waktu yang normal.<sup>(15)</sup>

Lensa mata normal sebenarnya telah dilengkapi perlindungan sistem antioksidan alami, namun seiring bertambahnya usia dan adanya paparan yang terus-menerus oleh stress oksidatif dapat menyebabkan terganggunya mekanisme proteksi antioksidan alami lensa mata. Reaksi radikal bebas dengan *poly unsaturated fatty acid* (PUFA) yang terdapat pada membran sel lensa akan menyebabkan degradasi protein lensa, merusak struktur membran lensa, dan peningkatan opasitas lensa melalui proses lipid peroksidase (LPO) yang menghasilkan produk senyawa malondialdehid (MDA). Reaksi oksidatif pada membran lensa juga menyebabkan terganggunya mekanisme transport aktif nutrisi dan elektrolit dari akuos humor ke lensa, terganggunya komposisi komponen intraseluler lensa, dan terganggunya keseimbangan elektrolit kalium, natrium dan kalsium lensa yang berperan pada patogenesis terjadinya katarak. (16,17,18)

N-asetilsistein (NAC) adalah suatu bentuk dari asam amino sistein. Pada dasarnya NAC berfungsi sebagai antioksidan. NAC termasuk *thiol group* sama seperti *glutathione sulphhydryl* (GSH) dan dapat sebagai pengganti GSH karena mempunyai gugus aktif sulfidril (-SH) sehingga dapat menjadi donor hidrogen setelah masuk ke dalam sel dan terhidrolisa menjadi sistein. Gugus -SH ini reaktif terhadap molekul yang elektronnya tidak berpasangan (radikal bebas) di mana sistein ini akan membentuk ikatan disulfida menjadi sistin. Sistein dapat menjadi antioksidan dengan cara mencegah timbunan radikal hidroksil (OH) dengan mengkatalisanya menjadi H<sub>2</sub>O, dan sistein juga dapat meningkatkan kadar GSH dengan memasuki jalur metabolisme glutation (menstimulasi sintesa glutation bersama dengan glisin dan asam glutamat). Namun demikian, ketersediaan sistein dalam tubuh hanya 15-20% dibandingkan total glisin dan glutamat sehingga suplementasi sistein secara eksogen dapat membantu pada proses stress oksidatif yang kronis. (19,20,21)

Selama ini tetes mata N-asetilsistein (NAC) digunakan secara luas sebagai lubrikasi topikal untuk meningkatkan mukoadhesif pada kasus *dry eye*. Namun selain digunakan dalam

kasus *dry eye*, saat ini penggunaan NAC juga telah diteliti untuk dapat dipakai sebagai antioksidan seperti pada katarak. Pada studi yang dilakukan Maddirala *et al* (2013) menyatakan pemberian NAC topikal 2x sehari selama 2 minggu pada katarak tikus percobaan yang diinduksi asetaminofen, didapatkan peningkatan thiol transferase (TTase), bila dibandingkan dengan tikus yang tidak mendapat terapi. <sup>(22)</sup>

Dalam bidang oftalmologi, beberapa studi melaporkan stres oksidatif terlibat dalam proses proses kataraktogenesis di lensa. Kelainan tersebut juga terkait dengan penambahan usia, yang dianggap merupakan hasil dari akumulasi kerusakan molekuler selama hidup, khususnya dari senyawa radikal ROS. Penelitian untuk mempelajari efek terapi N-asetilsistein (NAC) yang telah dilakukan menunjukkan bahwa terapi NAC oral atau topikal bermanfaat mencegah atau menghambat kelainan patologi akibat stres oksidatif di okular. Dalam sebuah studi yang dilaporkan oleh Nahdi *et al* (2018) menyatakan bahwa aksi sitoprotektif dari NAC dapat mensupresi stres oksidatif dan apoptosis dan metabolisme energi mitokondria pada tikus yang diinduksi streptozotocin (STZ) <sup>(23)</sup>. Studi terdahulu oleh Zhang *et al* (2010) juga menyatakan bahwa pemberian NAC topikal 0,5% yang diaplikasikan 3x sehari pada katarak diabetik tikus yang diinduksi oleh STZ dapat meningkatkan level katalase dan thiol terutama pada awal pembentukan katarak diabetik, karena dalam hal ini NAC berfungsi sebagai prekursor untuk biosintesis glutation <sup>(24)</sup>.

Penggunaan NAC baik sistemik atau topikal sebagai mukoadhesif pada kasus-kasus *dry eye* telah banyak diterapkan, namun penerapan NAC sebagai antioksidan masih terbatas dan masih perlu dipelajari lebih lanjut. Berdasarkan latar belakang ini peneliti ingin mengetahui lebih lanjut perbandingan kadar malondialdehid (MDA) pada lensa tikus putih yang diberi injeksi STZ intraperitoneal untuk menginduksi kondisi katarak diabetes, dengan ataupun tanpa pemberian terapi antioksidan NAC ini.

## 1.2. Rumusan Masalah

Stres oksidatif adalah proses ketidakseimbangan antara kecepatan pembentukan radikal bebas dan antara proses detoksifikasi oleh antioksidan. Tingginya kadar glukosa darah yang berlangsung kronis dan kontrol metabolik yang tidak teratur pada penderita diabetes mellitus berperan pada pembentukan kondisi stress oksidatif yang memicu terbentuknya katarak diabetik. Pada pendahuluan juga telah disebutkan bahwa secara epidemiologi, pasien diabetes berisiko 2-5x lipat lebih tinggi untuk menderita katarak. Dan hampir 50% penderita katarak diabetik harus dilakukan terapi bedah sebelum usia 45 tahun hal ini dikarenakan katarak pada diabetes memiliki progresivitas yang lebih cepat. Oleh karena itu, beberapa alternatif pencegahan dan pengobatan harus dilakukan. Tubuh memerlukan suatu substansi penting seperti misalnya antioksidan yang dapat membantu melindungi tubuh dari radikal bebas dan kondisi stress oksidatif yang kronis, sehingga dapat mencegah proses kataraktogenesis yang terjadi pada mata. Hal ini juga didasarkan atas proses pembentukan katarak diabetik yaitu jalur stress oksidatif dimana terdapat penurunan NADPH dan glutathion.

Nahdi *et al* (2018) dalam studinya menyatakan bahwa kondisi hiperglikemi akan menginduksi stress oksidatif karena overproduksi dari ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan perubahan metabolisme energi di mitokondria, hal inilah yang berperan dalam patogenesis disfungsi sel  $\beta$  pankreas dan menimbulkan komplikasi dari diabetes itu sendiri. Studi ini juga menyatakan bahwa sel  $\beta$  pankreas sangat sensitif terhadap stress oksidatif yang diakibatkan rendahnya level enzim antioksidan seperti katalase, glutathion, dan SOD (*superoxide dismutase*). Nahdi menyatakan bahwa hiperglikemia kronis menyebabkan penurunan kecepatan sintesis enzim glutathion sehingga peningkatan mekanisme antioksidan dapat membantu menurunkan stress oksidatif yang diinduksi hiperglikemia tersebut. Dalam penelitiannya tentang efek sitoprotektif dari NAC menyimpulkan bahwa NAC mencegah penurunan insulin dan apoptosis sel. Penghambatan apoptosis ini disebabkan karena NAC

berperan menurunkan gangguan pada MMP (*mitochondrial membrane potential*) sehingga menurunkan pelepasan sitokrom C ke sitosol dan menghentikan jalur apoptosis.<sup>(24)</sup>

Studi lain yang dilakukan oleh Maddirala *et al* (2017) menyatakan bahwa NAC dapat menurunkan level kalsium dalam nukleus lensa sehingga menghambat aktivasi Ca-ATPase dan enzim m-calpain sehingga akan mencegah proses proteolisis dan agregasi kristalin lensa.<sup>(60)</sup> Sehingga meskipun selama ini sistein telah sering digunakan dalam oftalmologi sebagai lubrikasi topikal, namun sifat dasarnya sebagai antioksidan mendorong munculnya penelitian untuk melihat signifikansi sistein dalam pencegahan penyakit degeneratif termasuk katarak. Sehingga dengan makin banyaknya penelitian tentang fungsi dasar sistein sebagai antioksidan dan menghasilkan signifikansi yang tinggi, maka sistein akan dapat semakin dikenal dan dapat digunakan secara luas pada pasien dengan penyakit degeneratif, terutama dalam bidang oftalmologi. Sistein yang merupakan prekursor glutathione ini, dapat membantu meningkatkan pembentukan sintesis glutathione yang mengalami deplesi saat terjadinya stress oksidatif akibat kondisi hiperglikemi.

Oleh karena masih sedikitnya terapi alternatif pencegahan pada katarak, ditambah lagi dengan sulitnya mengatur kontrol metabolik untuk mengendalikan kadar glukosa dan sekaligus mengendalikan progresivitas terbentuknya katarak diabetik, maka penelitian untuk mencari terapi pencegahan ini bisa dilakukan sebagai salah satu upaya menurunkan jumlah kasus katarak diabetik yang harus ditangani dengan manajemen bedah terutama pada usia yang belum lanjut. Berdasarkan pada latar belakang masalah yang telah dipaparkan, maka peneliti ingin mengevaluasi efektivitas pemberian NAC topikal pada lensa tikus percobaan yang diinduksi katarak diabetik, dengan membandingkan kadar MDA pada lensa tikus tersebut, dalam hal ini MDA adalah hasil dari produk stress oksidatif yang terjadi pada kondisi katarak diabetes.

### **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui perbandingan kadar MDA lensa tikus katarak diabetik dengan dan tanpa pemberian N-asetilsistein topikal.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar MDA lensa tikus percobaan yang diinduksi katarak diabetik tanpa pemberian antioksidan NAC topikal , dan kadar MDA lensa tikus yang diinduksi katarak diabetik dengan pemberian antioksidan NAC topikal.
2. Mengetahui perbedaan rata-rata kadar MDA lensa tikus yang diinduksi katarak diabetik dengan dan tanpa pemberian antioksidan NAC topikal.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

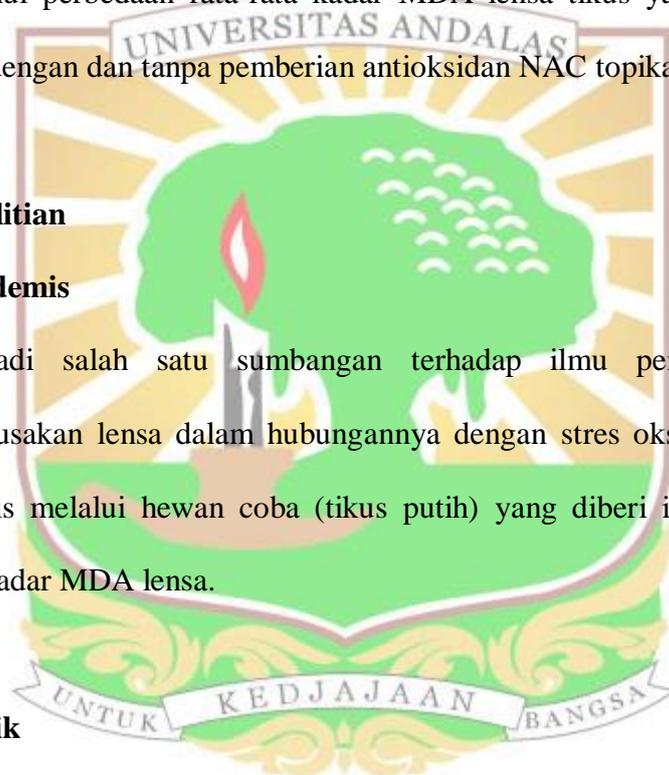
### **1.4.1. Bidang Akademis**

Dapat menjadi salah satu sumbangan terhadap ilmu pengetahuan mengenai etiopatogenesis kerusakan lensa dalam hubungannya dengan stres oksidatif karena kondisi hiperglikemia kronis melalui hewan coba (tikus putih) yang diberi injeksi streptozotocin, dengan parameter kadar MDA lensa.

### **1.4.2. Bidang Klinik**

Secara klinis hasil penelitian diharapkan dapat dikembangkan untuk penelitian lebih lanjut untuk memperlambat progresivitas katarak yang dipicu stres oksidatif karena diabetes mellitus, khususnya pada mata, dan alternatif pemberian terapi antioksidan yang tepat, efektif dan rasional. Dengan demikian diharapkan angka kebutaan akibat katarak dapat diturunkan.

### **1.4.3. Bidang Masyarakat**



Memberi edukasi kepada masyarakat mengenai komplikasi diabetes mellitus yaitu pembentukan katarak serta pentingnya kontrol metabolik pada penderita diabetes dan alternatif penggunaan antioksidan dalam kehidupan sehari-hari.

