

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Penyebab katarak belum diketahui dengan pasti, kejadiannya dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti umur, jenis kelamin, pendidikan, sosial ekonomi, DM, obat-obat tertentu dan lain-lain. Prevalensi katarak pada umumnya meningkat sesuai dengan meningkatnya umur seseorang. Seiring dengan meningkatnya umur, maka semakin bertambah lamanya lensa mata terpapar oksidan seperti sinar UV dari matahari dan semakin menurunnya kapasitas antioksidan endogen. Kadar glutathion tereduksi (GSH) di dalam lensa semakin menurun dan glutathion teroksidasi (GSSG) semakin meningkat sejalan dengan bertambahnya usia. Dengan berkurangnya kapasitas antioksidan lensa seiring dengan bertambahnya usia maka kemungkinan terjadinya katarak semakin meningkat (Vinson, 2006; Cekić 2010).

Penelitian ini mendapatkan adanya peningkatan proporsi penderita katarak seiring peningkatan kelompok umur, semakin lanjut kelompok umur semakin banyak jumlah penderita katarak. Proporsi penderita katarak pada kelompok umur 40-44 tahun adalah 15,6%, kelompok umur 45-49 adalah 28,9% dan kelompok umur 50-54 adalah 55,6% dari semua penderita katarak. Ini memperlihatkan bahwa faktor umur berpengaruh terhadap kejadian katarak.

Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Garg (2014), yang meneliti kelainan mata di *Era's Lucknow Medical College and hospital* India. Penelitian

tersebut mendapatkan adanya peningkatan prevalensi penderita katarak, gangguan penglihatan dan kebutaan karena katarak seiring dengan meningkatnya usia.

Beberapa penelitian melaporkan adanya pengaruh jenis kelamin terhadap kejadian katarak dengan hasil yang bervariasi. Ada yang melaporkan prevalensi katarak lebih tinggi pada perempuan setelah menopause dibandingkan dengan laki-laki pada usia yang sama. Hal ini disebabkan oleh kadar hormon estrogen yang telah berkurang (Nazıroglu, 2012).

Pada penelitian ini didapatkan penderita katarak jenis kelamin laki-laki (51,1%) sedikit lebih tinggi dibandingkan perempuan (48,9%). Perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Škiljic (2014) pada populasi Estonian yang mendapatkan hasil tidak ada perbedaan prevalensi katarak yang bermakna antara laki-laki dengan perempuan.

Kejadian katarak diperkirakan juga dipengaruhi oleh pekerjaan. Pekerjaan di luar gedung mempunyai kemungkinan lebih besar untuk menderita katarak dibandingkan pekerjaan di dalam gedung. Pekerjaan di luar gedung umumnya dikaitkan dengan paparan sinar matahari. Pada penelitian ini ditemukan jenis pekerjaan di luar gedung seperti buruh, nelayan dan petani pada kelompok kasus katarak (33,3%) lebih banyak dibandingkan kelompok kontrol (17,8%). Sebaliknya, pekerjaan di dalam gedung seperti pegawai negeri dan swasta pada kelompok kasus katarak (66,7%) lebih sedikit dibandingkan kelompok kontrol (82,2%). Akan tetapi perbedaan ini tidak bermakna secara statistik.

Mata manusia selama bertahun-tahun mengalami paparan terhadap sinar matahari yang mengandung spektrum radiasi yang sangat luas termasuk di dalamnya adalah UV A (panjang gelombang 320–400 nm), UV B (panjang

gelombang 290–320) dan UV C (panjang gelombang 100–290 nm). Efek paparan UV matahari jangka panjang bersifat kumulatif. Paparan UV yang berasal dari matahari telah terbukti mengakibatkan pembentukan radikal bebas, oksidasi protein dan membran sel, serta menon-aktifkan enzim-enzim proteksi pada lensa. Perubahan-perubahan tersebut adalah kontributor penting dalam proses pembentukan beberapa kelainan di mata seperti katarak. Hasil penelitian epidemiologi telah membuktikan adanya hubungan langsung antara jumlah paparan UV sinar matahari dengan angka kejadian katarak (Roberts, 2011; Varma, 2011; Lucas, 2015). Dalam upaya pencegahan terjadinya dan memperlambat progresifitas katarak, perlu diusahakan perlindungan terhadap sinar matahari seperti pemakaian kacamata pelindung saat bekerja di luar gedung (*UV protection*) (Behar-Cohen, 2014; Majdi, 2014).

7.2 Analisis Perbedaan Genotipe MnSOD Ala-9Val antara Penderita Katarak Usia Produktif dan yang Tidak Menderita Katarak

Gen MnSOD terletak pada kromosom ke 6 (6q25), dimana variasi Ala-9Val telah banyak dilaporkan. Polimorfisme MnSOD Ala-9Val terjadi akibat substitusi basa *Tymin* menjadi *Cytocin* (*T to C change*) pada kodon 9 (*Ala-9Val*) sehingga menyebabkan perubahan asam amino Alanin (GTT) menjadi Valin (GCT). Perubahan ini akan mempengaruhi aktivitas enzim MnSOD. Hal ini menyebabkan perbedaan kerentanan seseorang terhadap dampak kelebihan oksidan sehingga menimbulkan berbagai penyakit seperti katarak (Dong, 2013).

Enzim MnSOD dengan asam amino Valin kurang aktif dibandingkan enzim MnSOD dengan asam amino Alanin, sehingga aktivitas enzim MnSOD paling tinggi didapatkan pada genotipe Ala/Ala, diikuti oleh genotipe Ala/Val dan terendah pada genotipe Val/Val. Dengan asumsi bahwa katarak pada usia muda

terjadi karena kurangnya aktivitas enzim antioksidan akibat adanya polimorfisme gen MnSOD ala-9Val, maka diperkirakan proporsi genotipe yang mengalami mutasi, yaitu genotipe Val/Val dan Ala/Val lebih banyak pada kelompok kasus katarak dibandingkan kelompok kontrol. Sebaliknya, proporsi genotipe yang tidak mengalami mutasi (*wild type*) yaitu genotipe Ala/Ala lebih banyak pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok kasus katarak. Genotipe yang mengalami mutasi merupakan faktor risiko terhadap kejadian katarak. Sebaliknya, genotipe yang tidak mengalami mutasi merupakan faktor protektif terhadap kejadian katarak.

Pada penelitian ini didapatkan frekuensi genotipe MnSOD yang mengalami mutasi (faktor risiko) lebih banyak pada kelompok kasus katarak dibandingkan kelompok kontrol. Frekuensi genotipe Ala/Val (heterozigot) pada kelompok kasus katarak (51,6%) dan kelompok kontrol (48,4%), frekuensi genotipe Val/Val (homozigot) pada kelompok kasus (72,7%) dan pada kelompok kontrol (27,3%). Sebaliknya, genotipe Ala/Ala (faktor protektif) pada kelompok katarak (43,7%) lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (56,3%).

Perbedaan distribusi frekuensi genotipe MnSOD ini antara kelompok katarak dan kelompok kontrol memperlihatkan adanya pengaruh polimorfisme MnSOD Ala-9Val terhadap kejadian katarak usia produktif. Akan tetapi perbedaan ini tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Ini dapat diartikan genotipe MnSOD Ala-9Val yang mengalami mutasi cenderung lebih banyak pada kelompok katarak usia produktif dibandingkan yang tidak menderita katarak.

Hasil Penelitian ini sama dengan hasil penelitian Celojovic (2013) pada populasi Estonia yang melihat hubungan polimorfisme gen SOD1, SOD2 dan SOD3 dengan kejadian katarak senilis. Penelitian tersebut mendapatkan hasil

tidak ada hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen SOD1, SOD2 dan SOD3 dengan kejadian katarak senilis.

Katarak dapat dibagi atas tipe nuklearis, kortikalis, subkapsularis posterior dan campuran. Mekanisme terjadinya berbagai tipe katarak tidak diketahui dengan pasti dan diperkirakan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti genetika, lingkungan, makanan dan lain-lain.

Pada penelitian ini tipe katarak yang paling banyak adalah katarak subkapsularis posterior (53,3%). Katarak tipe nuklearis ditemukan hanya sebesar 13,3%. Katarak subkapsularis posterior (*posterior subcapsular cataract*, PSC) adalah kekeruhan lensa yang terjadi pada lapisan kortek posterior yang terletak di anterior dari kapsul posterior lensa. Penyebab PSC tidak diketahui dengan pasti, diduga karena adanya serat lensa yang mengalami kegagalan berdiferensiasi dengan baik, yang berakumulasi pada polus posterior lensa (Kanski, 2007; Gupta, 2014).

Kejadian katarak subkapsularis posterior biasanya tidak dikaitkan dengan umur dan sering ditemukan pada penderita DM, pemakaian steroid jangka panjang, inflamasi intra okular, retinitis pigmentosa dan perokok. Berbeda halnya dengan katarak subkapsularis posterior, kejadian katarak tipe nuklearis biasanya dikaitkan dengan umur, artinya disebabkan oleh proses penuaan (Kanski, 2007; Gupta, 2014).

Pada penelitian ini ditemukan proporsi genotipe MnSOD Ala-9Val yang mengalami mutasi, yaitu genotipe Ala/Val dan Val/Val pada katarak subkapsularis posterior (50,0%) lebih banyak dibandingkan katarak nuklearis (8,3%) dan katarak tipe yang lain. Hal ini seolah-olah memperlihatkan adanya

pengaruh polimorfisme MnSOD Ala-9Val terhadap kejadian katarak subkapsularis posterior. Akan tetapi proporsi genotipe Ala/Ala (*wild type*) pada katarak subkapsularis posterior (57,2%) juga lebih banyak dibandingkan katarak nuklearis (19,0%) dan katarak tipe yang lain. Apabila polimorfisme MnSOD Ala-9Val berpengaruh terhadap kejadian katarak subkapsular posterior yang merupakan tipe katarak terbanyak pada penelitian ini, tentunya akan didapatkan proporsi genotipe Ala/Ala lebih rendah pada katarak subkapsularis posterior dibandingkan katarak nuklearis, karena katarak nuklearis pada umumnya disebabkan oleh faktor penuaan sedangkan katarak subkapsularis posterior pada umumnya tidak disebabkan oleh proses penuaan. Dengan demikian dapat disimpulkan tidak ada pengaruh polimorfisme gen MnSOD Ala-9Val terhadap kejadian katarak subkapsular posterior pada penelitian ini.

7.3 Analisis Perbedaan Genotipe GPx-1 Pro198Leu antara Penderita Katarak Usia Produktif dan yang Tidak Menderita Katarak

Gen GPx-1 terletak pada kromosom 3p21.3. Beberapa polimorfisme fungsional GPx-1 telah dilaporkan, diantaranya adalah perubahan basa C menjadi T pada kodon ke 198 (GPx-1 Pro198Leu) yang menyebabkan perubahan asam amino Prolin (GCC) menjadi Leusin (CTC). Perubahan asam amino Prolin menjadi Leusin menyebabkan enzim GPx-1 menjadi kurang aktif dibandingkan enzim GPx-1 dengan asam amino Prolin. Perbedaan asam amino tersebut mengakibatkan perbedaan aktivitas enzim, dimana aktivitas enzim GPx-1 paling tinggi didapatkan pada genotipe Pro/Pro, diikuti oleh genotipe Pro/Leu dan yang terendah adalah pada genotipe Leu/leu.

Jablonska (2009) meneliti hubungan polimorfisme GPx-1Pro198Leu

dengan aktivitas enzim GPx-1 dan efek suplementasi selenium di Polandia. Penelitian tersebut mendapatkan hasil aktivitas enzim GPx-1 dengan asam amino Prolin lebih tinggi dibandingkan dengan aktivitas GPx-1 dengan asam amino Leusin. Polimorfisme GPx-1Pro198Leu ini juga mempengaruhi efektifitas suplementasi selenium terhadap aktivitas enzim GPx-1 dimana efektifitas suplementasi selenium dalam meningkatkan aktivitas enzim GPx-1 ditemukan paling tinggi pada genotipe Pro/Pro, diikuti genotipe Pro/ Leu dan Leu/Leu.

Diperkirakan pada penderita katarak usia produktif frekuensi genotipe Leu/Leu dan Pro/Leu (yang mengalami mutasi) lebih banyak dari genotipe yang tidak mengalami mutasi (*wild type*) yaitu Pro/Pro. Sebaliknya, pada kontrol yang tidak menderita katarak frekuensi genotipe yang mengalami mutasi (Leu/Leu dan Pro/Leu) lebih sedikit dibandingkan genotipe *wild type*. Pada penelitian ini dilihat hubungan polimorfisme gen GPx-1 Pro198Leu dengan kejadian katarak pada usia produktif. Hasilnya mendapatkan tidak ada perbedaan distribusi frekuensi genotipe GPx-1 Pro198Leu yang bermakna antara kelompok kasus katarak usia produktif dengan kelompok kontrol ($p > 0,05$). Namun demikian ditemukan frekuensi genotipe GPx-1 yang mengalami mutasi (Pro/Leu + Leu/Leu) lebih banyak pada penderita katarak (53,1%) dibandingkan kelompok kontrol (46,9%) dan genotipe *wild type* pada penderita katarak (46,3%) lebih sedikit dibandingkan kontrol(53,7%). Hal ini menggambarkan bahwa polimorfisme GPx-1 Pro198Leu berhubungan dengan kejadian katarak pada usia produktif, akan tetapi perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Hal lain yang tidak mendukung adalah genotipe Lue/Leu (homozigot) yang lebih banyak pada kelompok kontrol (53,7%) dibandingkan kelompok katarak (45,5%). Dengan demikian dapat disimpulkan

tidak terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen GPx-1 Pro198Leu dengan kejadian katarak usia produktif.

Hasil penelitian ini sama dengan hasil beberapa penelitian lain. Yi (2011), meneliti hubungan polimorfisme gen SOD1-251 A/G, Cat-21A/T, dan GPx-1 198 C/T dengan katarak senilis di Cina, mendapatkan hasil tidak ada perbedaan frekuensi genotipe GPx-1 198C/T yang bermakna antara kelompok katarak dan kontrol.

Beberapa penelitian lainnya melaporkan adanya perbedaan prevalensi katarak antara laki-laki dan perempuan dengan hasil yang bervariasi. Pada penelitian ini ditemukan proporsi katarak pada laki-laki sedikit lebih tinggi (51,1%) dibandingkan perempuan (48,9%). Dilihat dari distribusi frekuensi genotipe GPx-1 Pro198Leu, didapatkan genotipe yang mengalami mutasi (mutan) pada penderita katarak laki-laki (65,2%) lebih banyak dibandingkan penderita katarak perempuan (50,0%) dan genotipe *wild tipe* lebih banyak pada penderita katarak perempuan (50,0%) dibandingkan penderita katarak laki-laki (34,8%). Ini memperlihatkan adanya pengaruh polimorfisme GPx-1 Pro198Leu terhadap kejadian katarak pada laki-laki dan perempuan, akan tetapi perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Dengan demikian dapat disimpulkan polimorfisme gen GPx-1 Pro198Leu tidak berperan dalam menentukan kerentanan jenis kelamin laki-laki atau perempuan terhadap kejadian katarak pada usia produktif.

Pada penelitian ini ditemukan tipe katarak yang paling banyak adalah katarak subkapsularis. Dilihat dari distribusi frekuensi genotipe GPx-1 Pro198Leu pada berbagai tipe katarak, didapatkan proporsi genotipe GPx-1 yang mengalami mutasi pada katarak subkapsularis posterior (42,3%) lebih banyak dibandingkan

katarak nuklearis (19,2%) dan katarak tipe yang lain. Hal ini memperlihatkan adanya pengaruh polimorfisme GPx-1 Pro198Leu terhadap kejadian katarak subkapsularis posterior. Akan tetapi genotipe Pro/Pro (*Wild type*) juga ditemukan lebih banyak pada katarak subkapsularis posterior (68,4%) dibandingkan katarak tipe nuklearis (5,3%). Apabila polimorfisme GPx-1 Pro198Leu berpengaruh terhadap kejadian katarak subkapsular posterior yang merupakan tipe katarak terbanyak pada penelitian ini, tentunya akan didapatkan frekuensi genotipe Pro/Pro lebih banyak pada katarak nuklearis dibandingkan katarak subkapsular posterior. Dengan demikian dapat disimpulkan tidak ada pengaruh polimorfisme GPx-1 Pro198Leu dengan kejadian katarak subkapsular posterior.

7.4 Analisis Perbedaan Aktivitas Enzim MnSOD dan GPx-1 antara Penderita Katarak Usia Produktif dan yang Tidak Menderita Katarak

Lensa mata terpapar oleh sinar matahari yang menghasilkan ROS secara terus menerus, yang dapat menyebabkan stres oksidatif (*oxidative damage*) pada lensa yang dapat mengakibatkan kerusakan membran dan protein serat lensa. Kerusakan membran sel mengakibatkan perubahan permeabilitas membran sel serta ketidak-seimbangan osmotik pada sel epitel lensa. Perubahan permeabilitas membran sel akan mengganggu sistem transpor air dan elektrolit ke dalam lensa. Stres oksidatif pada protein lensa menyebabkan *cross link* dan agregasi protein struktural lensa (pembentukan *high molecular weight (HMW) disulfide-linked*) serta inaktivasi enzim-enzim yang berperan dalam proteksi jaringan lensa terhadap stres oksidatif. Efek ini pada akhirnya menyebabkan kekeruhan lensa yang *irreversible* atau katarak (Luo, 2003; Oduntan, 2011; Nita, 2016).

Jaringan tubuh merespon stres oksidatif dengan cara meningkatkan sintesa enzim antioksidan. Bila terjadi kegagalan pembentukan antioksidan maka terbentuklah katarak. Beberapa penelitian mendapatkan aktivitas enzim antioksidan lebih rendah pada pasien katarak dibandingkan orang yang tidak menderita katarak (Goyal, 2010; Kaur, 2014; Dong, 2013).

Goyal (2010) meneliti hubungan antara stres oksidatif sistemik dengan kejadian katarak mendapatkan hasil aktivitas enzim Katalase lebih rendah pada penderita katarak dibandingkan kontrol dan aktivitas enzim Katalase pada sel epitel lensa berkorelasi positif dengan aktivitas enzim tersebut di dalam plasma. Penelitian tersebut menyimpulkan stres oksidatif sistemik dapat meningkatkan risiko terjadinya katarak dan progresifitas katarak.

Sel epitel lensa memiliki beberapa cara untuk mempertahankan ROS pada konsentrasi yang rendah dalam rangka mencegah kerusakan lipid, protein dan asam nukleat. Cara tersebut antara lain aktivasi enzim antioksidan (seperti SOD, CAT dan GPx) dan non enzimatik (seperti GSH, Askorbat, Sistein dan vitamin E). Seiring dengan meningkatnya usia, kemampuan sistim pertahanan ini berkurang sehingga risiko lensa mengalami kerusakan oksidatif jadi meningkat. Meningkatnya jumlah ROS di dalam sel akan menyebabkan hilangnya potensial membran mitokondria, kerusakan DNA dan pelepasan Sitokrom C, menyebabkan apoptosis dan kematian sel. Peningkatan kerusakan oksidatif, menurunnya kapasitas antioksidan dan apoptosis dan kematian sel epitel lensa akan menyebabkan terjadinya katarak (Mcneil, 2004; Yi Zhang. 2011).

Pada penelitian ini diperiksa aktivitas enzim MnSOD dan GPx-1 dalam serum subyek penelitian. Hasil penelitian ini mendapatkan perbedaan rerata

aktivitas enzim MnSOD dan GPx-1 yang bermakna antara kelompok katarak dan kelompok kontrol ($p = 0,00$). Aktivitas enzim MnSOD pada kelompok katarak ($516,57 \pm 177,91$ mU/ml) jauh lebih rendah dibandingkan aktivitas enzim MnSOD pada kelompok kontrol ($1102,09 \pm 293,24$ mU/ml). Aktivitas enzim GPx-1 pada kelompok kasus katarak ($64,04 \pm 36,24$ mU/ml) lebih rendah dibandingkan aktivitas enzim GPx-1 pada kelompok kontrol ($101,50 \pm 34,75$ mU/ml). Rendahnya aktivitas enzim MnSOD dan GPx-1 mempunyai hubungan yang bermakna dengan kejadian katarak usia produktif. Hasil penelitian ini mendukung hipotesa bahwa stres oksidatif berperan dalam proses pembentukan katarak, dimana aktivitas enzim anti oksidan yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya katarak pada usia produktif.

Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Kaur (2012) dan penelitian Dong (2013). Kaur (2012) melihat hubungan stres oksidatif sistemik dengan katarak, dengan meneliti 50 orang penderita katarak dan 50 kontrol di *Govt Medical College, Amritsar, India*. Penelitian tersebut melaporkan rendahnya aktivitas enzim SOD dan GPx di dalam darah pada penderita katarak dibandingkan kontrol. Penelitian tersebut juga mendapatkan adanya peningkatan biomarker stres oksidatif yaitu *Malondialdehyde (MDA)* dan *Thiobarbituric Acid Reactive Substances (TBARS)* di dalam darah penderita katarak.

Penelitian Dong (2013) di Propinsi Heilongjiang, Cina yang membandingkan aktivitas enzim antioksidan dan *biomarker* stres oksidatif antara penderita katarak senilis dengan orang yang tidak menderita katarak, mendapatkan hasil di dalam serum penderita katarak senilis aktivitas enzim Superoksida dismutase (SOD), Katalase (Cat) dan Glutation peroksidase (GPx)

lebih rendah dan produk stres oksidatif (*oxidation degradation products*) seperti *Malondialdehyde* (MDA), *4-hydroxynonenal* (4-HNE), *Conjugated diene* (CD) lebih tinggi dibandingkan orang yang tidak menderita katarak.

Cekić (2010) juga mendapatkan kadar Glutation (SH group) lebih rendah pada penderita katarak senilis dibandingkan yang tidak menderita katarak dan kadar MDA lebih tinggi pada penderita katarak dibandingkan yang tidak menderita katarak. Penelitian Uppu (2015) di NKP *Salve Institute of Medical Sciences and Research Centre*, Nagpur, India pada penderita katarak yang berusia 45-70 tahun mendapatkan aktivitas enzim SOD dan GPx pada penderita katarak lebih rendah dibandingkan kontrol.

Hal yang berbeda dilaporkan oleh Škiljic (2014) yang meneliti aktivitas SOD pada populasi Estonia. Penelitian tersebut mendapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara aktivitas enzim SOD di eritrosit dengan kejadian katarak, usia dan jenis kelamin.

MnSOD dibentuk di mitokondria, dikode oleh gen MnSOD yang berada di nukleus. mRNA MnSOD bermigrasi dari nukleus ke sitosol dan terus masuk ke ribosom. Setelah mengalami translasi di ribosom, prekursor protein MnSOD ditranspor ke dalam matrik mitokondria melalui membran bilayer, di sini terjadi pembentukan protein MnSOD matang (Halliwell, 2004).

Polimorfisme gen MnSOD Ala-9val menyebabkan substitusi asam amino Alanin (Ala) pada kodon ke 9 oleh asam amino Valin (Val). Konformasi enzim MnSOD pada bentuk Ala yang terbentuk dari struktur alfa-heliks, merupakan konformasi yang lazim untuk transduksi sinyal di mitokondria, sementara MnSOD bentuk Val merubah struktur alfa-heliks menjadi *beta-sheet*. Perubahan

ini menyebabkan proses pengenalan sekuen sinyal pada reseptor di membran mitokondria bagian dalam (*mitochondrial target sequence*, MTS) menjadi terganggu atau dapat terjadi salah target (*mistargetting*) sehingga transpor prekursor MnSOD melalui membran mitokondria tidak efisien.

Hal ini menyebabkan retensi varian Val di membran mitokondria, dimana lokasi varian Ala adalah di matriks mitokondria. Proses transduksi sinyal yang tidak efisien tersebut dapat mengurangi aktivitas enzimatik protein yang masuk ke kompartemen dalam mitokondria. Maka dengan demikian aktivitas enzim MnSOD dengan asam amino Val kurang efektif dibandingkan enzim MnSOD dengan asam amino Ala, sehingga aktivitas enzim MnSOD paling tinggi didapatkan pada genotipe Ala/Ala, diikuti oleh genotipe Ala/Val dan terendah pada genotipe Val/Val.

Suatu penelitian menemukan aktivitas enzim MnSOD varian Ala 30%-40% lebih tinggi dibandingkan varian Val. MnSOD yang tidak efisien menyebabkan mekanisme pertahanan antioksidan mitokondria terhadap radikal superoksida menjadi kurang efektif. Mengingat MnSOD ini merupakan enzim antioksidan utama, maka dengan adanya mutasi *Alanien* ke *Valine* ini akan menyebabkan akumulasi ROS di dalam sel. Akibatnya individu dengan genotipe Val/Val homozigot mempunyai resistensi lebih rendah terhadap stres oksidatif dibandingkan dengan individu dengan genotipe yang lain (Akyol, 2005; Glynn, 2009; Zhang, 2014).

Pada penelitian ini didapatkan aktivitas enzim MnSOD paling tinggi pada genotipe Ala/Ala ($829,96 \pm 366,28$ mU/ml), diikuti oleh genotipe Ala/Val (783,98

$\pm 423,72$ mU/ml) dan terendah pada genotipe Val/Val ($723,48 \pm 320,96$ mU/ml). Akan tetapi perbedaan ini tidak bermakna secara statistik.

Polimorfisme gen GPx-1 Pro198Leu menyebabkan perubahan asam amino Prolin menjadi Leusin. Prolin merupakan asam amino yang sering ditemukan pada bagian akhir struktur alfa heliks yang diperlukan untuk mempertahankan kelenturan rantai protein. Substitusi oleh asam amino dapat mengubah struktur konformasi pada bagian *active site* dan dapat menyebabkan perubahan aktivitas enzim GPx-1 (Najafi, 2014). Dengan demikian, pada polimorfisme gen GPx-1 Pro198Leu akan didapatkan aktivitas enzim GPx-1 pada genotipe yang mengalami mutasi, yaitu genotipe Pro/Leu dan Leu/Leu lebih rendah dibandingkan genotipe *wild type* (Pro/Pro).

Pada penelitian ini didapatkan aktivitas enzim GPx-1 pada genotipe yang mengalami mutasi (Pro/Leu + Leu/Leu) ($85,73 \pm 39,97$ mU/ml) lebih rendah dibandingkan genotipe yang tidak mengalami mutasi ($79,56 \pm 42,04$ mU/ml), tetapi perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Bila dilihat pada semua genotipe, didapatkan aktivitas enzim GPx-1 hampir sama pada semua genotipe. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa aktivitas enzim GPx-1 pada penelitian ini tidak dipengaruhi oleh polimorfisme gen GPx-1 Pro198Leu.

Aktivitas enzim MnSOD dan GPx-1 pada penelitian ini lebih rendah pada kelompok kasus katarak dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini memperlihatkan adanya hubungan kejadian katarak dengan rendahnya aktivitas enzim tersebut. Akan tetapi rendahnya aktivitas enzim MnSOD dan GPx-1 ini tidak berhubungan dengan polimorfisme gen MnSOD Ala-9Val dan GPx-1 Pro198Leu.

Tidak ditemukannya hubungan polimorfisme gen MnSOD Ala-9Val dan GPx-1 Pro198Leu yang bermakna dengan aktivitas enzim MnSOD dan GPx-1 dan dengan kejadian katarak pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh adanya polimorfisme MnSOD dan GPx-1 fungsional lain yang belum diketahui yang bersifat *linked disequilibrium* dengan polimorfisme MnSOD Ala-9Val dan GPx-1 Pro198Leu yang mempengaruhi aktivitas enzim MnSOD dan enzim GPx-1, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mencari polimorfisme MnSOD dan GPx-1 fungsional lainnya.

Polimorfisme MnSOD Ala-9Val dan GPx-1 Pro198Leu pada penelitian ini diperiksa dengan metode RFLP-PCR (*Restriction Fragment Length Polymorphism-PCR*). Hasil pemeriksaan dengan metode ini hanya mengetahui polimorfisme atau mutasi gen yang dicari saja, tidak dapat mendeteksi adanya mutasi lain yang mungkin ada. Untuk mengetahui adanya mutasi lain tersebut dapat dilakukan dengan metode sekuensing.

Sepengetahuan peneliti, ini merupakan penelitian pertama yang melaporkan hubungan polimorfisme gen MnSOD Ala-9Val dan GPx-1 Pro198Leu dengan kejadian katarak pada usia produktif terutama di Indonesia. Bagaimanapun juga, hasil penelitian ini mendukung hipotesa bahwa stres oksidatif berperan dalam proses pembentukan katarak, dimana aktivitas enzim anti oksidan yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya katarak pada usia produktif sehingga dapat dianjurkan pemberian antioksidan terutama pada individu yang mengalami mutasi gen yang mengkode enzim antioksidan sehingga dapat menunda kejadian katarak. Walaupun demikian, penelitian ini memiliki kekurangan yaitu :

1). Tidak melakukan analisis tingkat stres oksidatif pada subyek penelitian, baik sistemik maupun lokal di mata sehingga tidak diketahui dengan pasti apakah tingkat stres oksidatif pada kelompok kasus katarak ini memang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Stres oksidatif dapat dianalisis dengan memeriksa biomarker kerusakan oksidatif (*oxidation degradation products*) terhadap protein, lipid dan DNA.

2). Tidak menilai aktivitas enzim MnSOD dan GPx-1 pada lensa mata, dimana katarak terjadi akibat mekanisme pertahanan terhadap radikal bebas yang lebih rendah secara lokal dan sistemik. Hal ini tidak dilakukan karena tidak semua subyek kelompok kasus katarak menjalani operasi katarak dan tidak mungkin mengambil spesimen jaringan mata normal untuk meneliti aktivitas enzim MnSOD dan GPx-1 pada kelompok kontrol. Beberapa orang subyek kelompok kasus penelitian ini menjalani operasi katarak, dan diambil kapsul lensanya untuk menilai aktivitas enzim MnSOD dan GPx-1. Akan tetapi peneliti tidak berhasil menilai aktivitas enzim tersebut karena sampel kapsul lensa yang didapatkan terlalu sedikit, sehingga mengalami kesulitan saat melakukan pemeriksaan.

3). Tidak menilai pola makan dan status gizi subyek penelitian, terutama status vitamin antioksidan, dimana status gizi ikut menentukan kerentanan terhadap kerusakan oksidatif.