

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Retina dapat berkembang dengan baik saat lahir pada bayi yang cukup bulan, akan tetapi hal ini tidak terjadi pada bayi prematur. Bayi prematur memiliki sistem kardiovaskular yang belum matang sehingga perlu diberikan oksigen tambahan yang tinggi. Hal ini dapat mengganggu perkembangan retina sehingga menyebabkan *Retinopathy of prematurity* (ROP).¹

ROP telah diteliti secara ekstensif di seluruh dunia karena peningkatan tingkat kelangsungan hidup di antara bayi baru lahir prematur dengan berat badan lahir sangat rendah, yaitu dengan berat lahir ≤ 1500 -gram, yang memiliki resiko paling tinggi untuk terjadinya ROP. Diketahui bahwa sekitar 10% dari semua kelahiran di dunia adalah kelahiran prematur (sebelum usia kehamilan 37 minggu). Blencowe dkk (2013) memperkirakan bahwa setiap tahun sekitar 32.000 neonatus menjadi buta atau mengalami gangguan penglihatan parah akibat ROP di seluruh dunia.^(dikutip dari kepustakaan 2) Data yang diperoleh oleh *Canadian Neonatal Network* tahun 2015, menyebutkan bahwa neonatus yang lahir sebelum usia gestasi 31 minggu, sebanyak 40-50% berkembang menjadi ROP dalam berbagai stadium dan sebanyak 7-8% menjadi *severe* ROP. Insiden ROP di India juga didapatkan meningkat karena peningkatan *survival rate* bayi baru lahir prematur. Terdapat 26 juta kelahiran per tahun, sebanyak 2 juta merupakan bayi dengan berat lahir <

2000 gr yang beresiko untuk berkembangnya ROP sekitar 38-51,9 %. Data dari Indonesia melaporkan insiden ROP di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) RS Harapan Kita Jakarta dari tahun 2005-2015, dalam rentang waktu 11 tahun didapatkan 311 bayi prematur < 32 minggu dengan berat badan <1500 gram yang dilakukan skrining ROP, terdapat 30% dari bayi prematur ini mengalami ROP stadium 1-2 dan sebanyak 6,1% mengalami ROP stadium 3-5.^{2,3,4}

ROP merupakan retinopati proliferasif pada bayi prematur dengan fase 1 penghentian pertumbuhan pembuluh darah retina (vasoobliteratif) dan selanjutnya fase 2 proliferasi patologis dari pembuluh darah yang disebabkan oleh hipoksia (vasoproliferasif). ROP adalah kondisi kompleks dimana berbagai faktor berpartisipasi pada berbagai tahap penyakit yang menyebabkan degenerasi mikrovaskular diikuti oleh neovaskularisasi yang akan menjadi predisposisi ablasi retina.^{4,5,6}

Pada bayi prematur yang diberikan oksigen tambahan terdapat keseimbangan antara oksigen terapeutik yang dibutuhkan dan potensi kerusakan retina yang disebabkan oleh peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen oxide species* (RNOS). Retina sangat sensitif terhadap stres oksidatif karena memiliki kandungan asam lemak tak jenuh ganda yang sangat tinggi yang sangat rentan terhadap peroksidasi lipid, tingkat konsumsi oksigen yang sangat tinggi, dan adanya retina yang merupakan agen fotosensitisasi yang mampu menghasilkan radikal bebas. Pada ROP, kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif utamanya terjadi pada fase 1, oleh karena itu, perlu untuk mengatasi radikal bebas dengan pemberian antioksidan.⁸

Hipotesis Patogenesis ROP secara umum disebutkan bahwa kelainan neovaskularisasi tersebut terjadi dalam 2 fase. Pada fase 1 terjadi penghentian pertumbuhan dan kehilangan pembuluh darah. Onset fase 1 terjadi saat bayi prematur lahir dimana berkaitan dengan kehilangan *maternal derived factors*, terjadi penurunan *Vascular Endothelial Growth Factors* (VEGF) dan *Insulin-like Growth Factors-1* (IGF-1). Kondisi ini menyebabkan terhentinya pertumbuhan normal pembuluh darah retina dan terjadi vasoobliteratif sehingga menimbulkan avaskular retina perifer. Fase 1 juga dicetuskan oleh faktor tambahan dari lingkungan ekstrauterin terutama oksigen dengan level yang lebih tinggi dari pada intrauterin. Keadaan ini disebut dengan hiperoksia relatif yang dalam mekanismenya akan semakin meningkatkan produksi ROS dan penurunan VEGF. Sebagaimana pertumbuhan normal setelah kelahiran, retina menjadi semakin aktif secara metabolik. Pada kondisi ini, retina avaskular menjadi hipoksia dan memicu fase 2 ROP. Hipoksia pada fase ini menginduksi peningkatan yang cepat dari *Hypoxia-Inducible Factor-1 α* (*HIF-1 α*) yang ditekan selama fase 1.^{5,6}

Untuk dapat meneliti lebih lanjut mekanisme terjadinya ROP dan menentukan penatalaksanaan yang tepat, maka dibuatlah model hewan coba menyerupai ROP yang disebut *oxygen induced retinopathy* (OIR). Model tikus OIR banyak digunakan untuk mempelajari penyakit neovaskularisasi retina, karena model ini memiliki banyak kesamaan dengan retinopati iskemik pada manusia. Kemudahan model tikus OIR telah dibuktikan karena digunakan secara luas untuk menguji faktor anti angiogenik potensial baru untuk penyakit manusia dan terbukti memberikan hasil pengobatan yang serupa seperti yang kemudian diperoleh pada manusia.⁷

Beberapa dekade sebelum dimulainya eksperimen OIR tahun 1950-an, para peneliti telah mengetahui bahwa retina memiliki level metabolisme dan glikolisis anaerob yang lebih tinggi dari jaringan tubuh lainnya, dan retina yang masih berkembang menunjukkan konsumsi oksigen yang lebih tinggi dari pada retina matur. Michaelson (1940) mempelajari perkembangan vaskular retina normal pada manusia, tikus dan kucing, dan ditemukan bahwa pola pertumbuhan vaskular hampir sama pada hewan yang berbeda (dikutip kepustakaan 8). Ashton dkk (1950) kemudian meneliti pengaruh perubahan konsentrasi oksigen terhadap perkembangan vaskular retina pada binatang, dengan menggunakan anak kucing yang memiliki kemiripan perkembangan vaskular dengan bayi (dikutip kepustakaan 8). Smith dkk (1994) melakukan penelitian pada tikus yang mengalami OIR dengan menilai secara kualitatif dan kuantitatif neovaskularisasi retina (dikutip kepustakaan 1). Penilaian neovaskularisasi berupa gambaran *neovascular tuft* yaitu jumlah *vascular endothelial nuclei* yang melewati *Internal Limiting Membrane* (ILM). Dengan variasi onset, durasi dan konsentrasi paparan oksigen yang diberikan pada tikus baru lahir, didapatkan karakteristik 2 fase OIR, yaitu vasoobliteratif dan vasoproliferatif, yang menyerupai tahap perkembangan ROP.^{1,7,8}

Retina merupakan jaringan yang sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif oleh ROS. Disamping karena memerlukan konsumsi oksigen terbesar di dalam tubuh, di dalam retina juga mudah terjadi foto-oksidasi karena paparan konstan terhadap cahaya yang masuk. pemberian oksigen dengan konsentrasi tinggi dan selalu terpapar cahaya memungkinkan retina menghasilkan ROS. Pada kondisi patologis seperti iskemik retina, terjadi ketidakseimbangan antara

produksi ROS dan kemampuan membuang ROS oleh sistem antioksidan endogen. ROS memicu berbagai jalur signal tubuh yang selanjutnya menyebabkan apoptosis, pada daerah retina tikus model OIR yang iskemik memicu proses pembentukan neovaskularisasi pada retina dan membentuk proliferasi *vascular endothelial nuclei* yang melewati ILM yang disebut *neovascular tuft*.^{7,13}

Omega 3 merupakan salah satu bentuk asam lemak yang tidak dapat disintesis oleh tubuh (asam lemak esensial) sehingga harus didapatkan dari asupan diet omega 3, terutama asam eikosapentanoat (EPA) dan asam dokosaheksanoat (DHA), memiliki efek positif dalam fungsi mitokondria. Penyakit-penyakit yang berhubungan dengan disfungsi mitokondria seperti Parkinson, Alzheimer, penyakit kardiovaskular, diabetes, dan kerusakan akibat ROS sering dikaitkan dengan defisiensi EPA dan DHA.^{10,13}

Beberapa studi telah dilakukan untuk meneliti efek omega 3 dalam oftalmologi. DHA merupakan asam lemak omega 3 yang merupakan komponen utama dari fotoreseptor retina dan selubung myelin yang mengelilingi serabut saraf retina. DHA terbukti mampu melindungi serabut saraf retina dalam suatu uji laboratorium. Vayaltrikkovil dkk (2017) menunjukkan bahwa asam lemak tak jenuh omega 3 memiliki efek protektif terhadap patologi retina yang terjadi akibat inflamasi, iskemik, dan proses degenerasi.⁹ Liu dkk (2014) melakukan suatu studi yang menyatakan bahwa DHA, baik eksogen maupun endogen, memiliki efek proteksi pada *neural progenitor cells* (NPC) terhadap stres oksidatif sehingga suplementasi DHA mungkin dapat efektif untuk mencegah penyakit neurodegeneratif yang berhubungan stres oksidatif.¹⁰

Omega 3 sangat penting untuk pematangan otak dan retina. Pada trimester ketiga, janin akan mendapat omega 3 melalui plasenta. Bayi yang lahir sangat prematur akan kehilangan DHA dan asam arakidonat (AA) dan pada trimester ketiga. Nobre dkk (2016) menunjukkan bahwa asam lemak tak jenuh omega 3 memiliki efek protektif terhadap patologi retina yang terjadi akibat inflamasi dan iskemik. Pemberian omega 3 terbukti melindungi terhadap cedera hipoksik dan iskemik.^{12,13}

Connor dkk (2007) melakukan penelitian dengan pengaruh omega 3 pada kehilangan pertumbuhan vaskular retina dan neovaskularisasi patologis yang disebabkan oleh hipoksia dalam model tikus OIR, menunjukkan bahwa pemberian omega 3 dapat menurunkan area avaskular retina dengan meningkatkan pertumbuhan kembali setelah cedera, sehingga mengurangi stimulus hipoksia untuk neovaskularisasi.^{27,79}

Berdasarkan uraian di atas maka disusunlah tema utama pada penelitian ini sebagai berikut tikus model OIR memiliki kesamaan patofisiologi ROP dengan adanya fase 1 yang merupakan fase vasoobliteratif dan fase 2 yang merupakan fase vasoproliferatif. Pada fase 1 ini sama halnya proses hiperoksia relatif mengakibatkan kehilangan *maternal derived factors*, terjadi penurunan komponen VEGF, IGF-1 dan dapat memicu peningkatan ROS di mitokondria, sehingga terjadi avaskular pada retina tikus. Kemudian dilanjutkan pada fase 2 yang mengalami hipoksia relatif yang memicu terbentuknya neovaskularisasi berupa *neovascular tuft* pada retina tikus. penelitian Smith dkk (1940) didapatkan bahwa *neovascular tuft* pada retina tikus OIR ditemukan secara signifikan lebih banyak

dibandingkan pada retina tikus normal. Hal ini perlu dicegah dengan pemberian antioksidan salah satunya omega 3, merupakan asam lemak penting untuk menghambat peningkatan ROS pada mitokondria. Diharapkan dengan pemberian omega 3 dapat menghentikan pembentukan *neovascular tuft* pada tikus model OIR.

Oleh karena itu peneliti bermaksud untuk meneliti efek pemberian omega 3 terhadap *neovascular tuft* retina tikus yang mengalami OIR pada gambaran histopatologi.

1.2 Rumusan Masalah

OIR merupakan metode yang digunakan dalam mempelajari proses dan abnormalitas angiogenesis yang dilakukan pada hewan coba, yang paling sering digunakan adalah tikus, dimana pemeriksaan terhadap retina tikus, selain dapat mengetahui perkembangan vaskular normal juga dapat mempelajari kondisi patologis retina. Prosedur yang dilakukan dalam langkah-langkah OIR dilakukan menyerupai dengan kondisi ROP pada manusia, dimana terdapat fase Vasoobliteratif dan vasoproliferatif. ROP merupakan kelainan okuler dengan karakteristik abnormalitas vaskular yang terjadi dalam 2 fase perubahan patologis. Fase 1 dimulai dengan berhentinya pertumbuhan pembuluh darah retina setelah lahir prematur. Bayi prematur seringkali terpapar dengan oksigen tinggi didalam inkubator setelah lahir, suatu kondisi hiperoksia relatif, yang kemudian menimbulkan penurunan VEGF yang dilanjutkan dengan regresi pembuluh darah retina. Setelah penghentian terapi oksigen, bayi kemudian dipindahkan ke ruangan dengan tekanan oksigen normal, terjadi kondisi hipoksia relatif. Selama

perkembangan, terjadi peningkatan kebutuhan metabolik untuk pertumbuhan pembuluh darah retina. Oleh sebab itu, peningkatan kebutuhan terhadap oksigen menimbulkan trauma hipoksia pada retina. Kondisi hipoksia relatif pada retina memicu proliferasi pembuluh darah dan menimbulkan neovaskularisasi, ini merupakan fase ke-2 ROP.^{5,6}

Pertumbuhan pembuluh darah abnormal berkaitan dengan disfungsi dan degenerasi lokal neuronal. Penelitian pada tikus percobaan dengan kelainan retina yang menyerupai penyakit pada manusia, didapatkan bahwa neovaskularisasi intra dan sub retina berhubungan dengan kematian sel fotoreseptor. Kematian sel tersebut diakibatkan oleh meningkatnya proses stres oksidatif. Dalam patofisiologi ROP, kondisi hipoksia retina yang terjadi memicu terjadinya stres oksidatif didalam sel. Pemberian antioksidan dapat melindungi retina terhadap degenerasi fotoreseptor dan mencegah terbentuknya neovaskularisasi akibat kerusakan neuronal. Dari beberapa penelitian, diketahui bahwa omega 3 berperan dalam mekanisme melawan stres oksidatif dengan mencegah terbentuknya ROS. Banyak studi yang menunjukkan bahwa asam lemak tak jenuh omega 3 memiliki efek protektif terhadap patologi retina yang terjadi akibat inflamasi, iskemia, dan proses inflamasi. Pemberian omega 3 terbukti melindungi terhadap cedera hipoksik-iskemik. Pada bayi prematur, terdapat kekurangan omega 3 yang biasanya ditransfer dari ibu ke janin dalam kandungan selama trimester ketiga. Beberapa penelitian menyatakan bahwa pemberian asam lemak omega 3 pada ibu hamil dalam bentuk emulsi lipid minyak ikan kemungkinan dapat mencegah ROP pada bayi prematur.^{1,6,2,13}

Berdasarkan rumusan masalah diatas peneliti ingin mengetahui apakah terdapat perbedaan jumlah *neovascular tuft* pada retina tikus yang mengalami OIR dengan pemberian omega 3 dibandingkan tanpa omega 3.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efek pemberian omega 3 pada retina tikus model OIR dengan melihat gambaran histopatologi jumlah *neovascular tuft*.

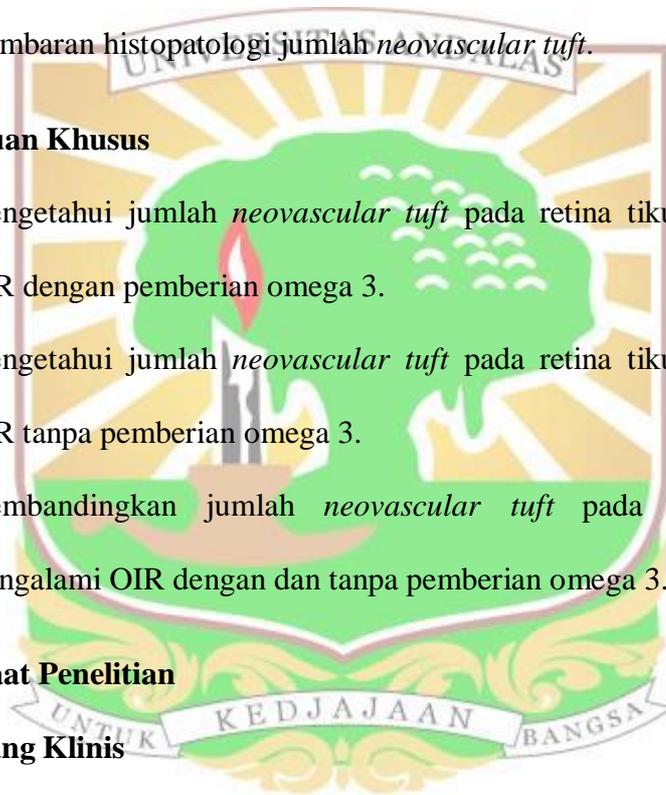
1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui jumlah *neovascular tuft* pada retina tikus yang mengalami OIR dengan pemberian omega 3.
2. Mengetahui jumlah *neovascular tuft* pada retina tikus yang mengalami OIR tanpa pemberian omega 3.
3. Membandingkan jumlah *neovascular tuft* pada retina tikus yang mengalami OIR dengan dan tanpa pemberian omega 3.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Klinis

Hasil penelitian ini dapat dipakai sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut sebagai preventif untuk terjadi ROP pada bayi prematur.



1.4.2 Bidang Penelitian

Memberikan kontribusi terhadap ilmu pengetahuan mengenai manfaat pemberian omega 3 terhadap gambaran histopatologi *neovascular tuft* pada tikus yang mengalami OIR.

1.4.3 Bidang Masyarakat

Sebagai terapi tambahan untuk mencegah ROP pada bayi-bayi prematur yang memiliki faktor resiko ROP.

