

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Glaukoma merupakan neuropati optik progresif yang dikarakteristikan dengan kematian progresif dari *retinal ganglion cell* (RGC) dan degenerasi aksonal, serta kehilangan lapangan penglihatan yang *irreversible*. Neuropati optik yang terjadi ditandai dengan *excavatio optic disc* yang digambarkan sebagai *cupping*.¹ Hilangnya RGC akan menyebabkan kehilangan lapangan penglihatan. RGC akan mengirimkan sinyal optik ke korteks visual di otak. Kerusakan saraf optik akan menginduksi apoptosis yang progresif, sehingga menyebabkan kebutaan.²

World Health Association (WHO) memperkirakan angka kejadian glaukoma pada kelompok umur 40-80 tahun akan meningkat menjadi 76 juta jiwa pada tahun 2020 dan 111.8 juta jiwa pada tahun 2040. Insiden glaukoma sekitar 2.4 juta jiwa pertahun yang secara signifikan terjadi di Asia dan Afrika. Persentase kebutaan akibat glaukoma mencapai 12,3 % di seluruh dunia dan menjadikan glaukoma sebagai penyebab kebutaan kedua setelah katarak.³

Rapid Assessment of Avoidable Blindness (RAAB) tahun 2016, sekitar 2,7% penduduk Indonesia mengalami kebutaan dan angka kebutaan yang disebabkan oleh glaukoma mencapai 2,9 juta kasus. Pada tahun 2017, jumlah kasus baru glaukoma pada pasien rawat jalan RS di Indonesia adalah 80.548 kasus dengan sebagian besar kelompok usia 44-64 tahun dan penderita glaukoma wanita lebih banyak daripada laki-laki.⁴

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi glaukoma di Indonesia sekitar 0,46%. Kasus glaukoma tertinggi terdapat di Provinsi DKI Jakarta (1,85%), Provinsi Aceh (1,28%), Kepulauan Riau (1,26%), Sulawesi Tengah (1,21%), Sumatra Barat (1,14%) dan terendah di Provinsi Riau (0,04%).⁵ Dinas Kesehatan Kota Padang pada tahun 2014 melaporkan kasus glaukoma menduduki peringkat ke-3 terbanyak pada kelompok penyakit mata setelah kelainan refraksi dan katarak di tahun 2013. Penelitian yang dilakukan oleh Ariesti A (2018), jumlah pasien glaukoma di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 2011 – 2012 berjumlah 203 orang dengan kasus terbanyak merupakan *primary open angle glaucoma* (POAG) sebanyak 50,25%, glaukoma sekunder sebanyak 19,70%, *primary closed angle glaucoma* (PCAG) sebanyak 11,50%, glaukoma juvenile sebanyak 10,84%, glaukoma kongenital sebanyak 4,4%, dan glaukoma normotensi sebanyak 3,31%.⁶

Glaukoma menginduksi perubahan struktural permanen pada saraf optik yang mengakibatkan perubahan fungsional secara permanen, penurunan ketajaman visual, dan kehilangan penglihatan. Tekanan Intraokular (TIO) dianggap sebagai faktor resiko utama dalam menyebabkan glaukoma, tetapi mekanisme lain juga memiliki peranan dalam menyebabkan glaukoma, seperti proses inflamasi, stres oksidatif, metabolisme yang abnormal, serta gangguan perfusi okuler. Perubahan struktur anatomi berupa kerusakan *trabecular meshwork* dapat menyebabkan penurunan aliran akuous humor dan peningkatan TIO, akhirnya memicu terjadinya kerusakan *optic nerve head* (ONH) dengan kerusakan akson nervus optikus, serta kematian RGC secara progresif, namun mekanismenya belum sepenuhnya diketahui. Proses neurodegenerasi yang

diakibatkan glaukoma, dimulai dari retina dan nervus optikus hingga ke jalur visual di korteks serebri. Hal ini menyebabkan terjadinya kelainan pada matriks ekstraseluler retina dan lamina kribrosa yang mengakibatkan penurunan fungsi saraf optik.^{7,8}

Faktor yang penting lainnya dalam menyebabkan terjadinya glaukoma adalah stres oksidatif. Stres oksidatif adalah suatu kondisi ketidakseimbangan produksi radikal bebas dengan sistem pertahanan antioksidan. *Reactive oxygen species* (ROS) yang menyebabkan produksi radikal bebas berlebihan dapat merusak DNA, protein, membran sel dan memicu inflamasi, sehingga terjadi disfungsi mitokondria dan mengganggu fungsi sel, kemudian terjadi proses kematian sel atau apoptosis. Hal ini dapat menyebabkan kematian sel RGC.^{9,10}

Penurunan penglihatan pada glaukoma dipengaruhi oleh *ganglion cell complex* (GCC) di semua komponennya yaitu badan sel, dendrit, dan akson. GCC didefinisikan sebagai 3 lapisan retina terdalam yaitu *retinal nerve fiber layer* (RNFL) yang terdiri dari akson sel ganglion, *ganglion cell layer* (GCL) yang terdiri dari badan sel ganglion, dan *inner plexiform layer* (IPL) yang terdiri dari dendrit sel ganglion. Penipisan lapisan GCC pada glaukoma dapat terjadi secara bertahap akibat pengaruh beberapa faktor, seperti peningkatan TIO, stres oksidatif, inflamasi dan gangguan sirkulasi darah di retina. Kondisi ini dapat menyebabkan terganggunya fungsi penglihatan hingga kebutaan.^{11,12}

Lapisan GCL dan IPL (GC-IPL) berfungsi sebagai tempat bagi RGC untuk menerima dan memproses sinyal visual dari sel-sel retina. Penipisan lapisan GCC akan diikuti dengan kerusakan RGC. Jadi, ketika terjadi penipisan pada lapisan GC-IPL dapat menyebabkan kerusakan RGC. Hal ini terjadi karena RGC adalah

sel terakhir dalam jalur penglihatan sebelum informasi dikirim ke otak, sehingga RGC sangat rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk stres oksidatif dan proses inflamasi. Inilah alasan mengapa ketebalan GC-IPL dapat diperhitungkan sebagai prediktor awal perubahan glaukoma. Hilangnya GC-IPL sangat berkorelasi dengan hilangnya lapang pandang secara keseluruhan, sehingga dapat menjadi biomarker potensial dan prediktor awal terhadap kerusakan RGC dan dapat mengevaluasi perkembangan glaukoma pada pasien.^{11,12}

Terapi pendamping glaukoma yang semakin berkembang, terutama neuroprotektif dapat dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan. Pemberian terapi adjuvan ini dapat menunda atau menghentikan perkembangan kehilangan RGC yang diperlukan untuk mencegah kehilangan penglihatan. Belum ada terapi yang secara utuh dapat mengobati glaukoma. Tujuan pengobatan glaukoma adalah mengurangi kerusakan dan memperlambat efek glaukoma dengan target berupa penurunan TIO. Tatalaksana glaukoma saat ini adalah fokus pada penurunan TIO yang menjadi faktor resiko penting dan dapat dimodifikasi. Namun, pada beberapa pasien tetap terjadi progresifitas penyakit, meskipun TIO normal. Oleh karena itu, pengembangan strategi terapi baru diperlukan, terutama yang berfokus pada neuroproteksi RGC, seperti kafein.^{8,13}

Studi epidemiologi dalam beberapa tahun terakhir mempelajari hubungan konsumsi kafein dengan penurunan resiko relatif terhadap perkembangan penyakit degeneratif. Kafein merupakan antagonis adenosin reseptor yang berperan dalam neuroinflamasi. Adenosin adalah zat yang dihasilkan secara alami dalam tubuh dan bertindak sebagai neuromodulator yang berperan dalam berbagai fungsi

biologis. Adenosin reseptor merupakan target obat penting dalam sistem saraf pusat karena telah terbukti dapat mengontrol proses inflamasi yang dimediasi mikroglia.¹⁴ Adenosin reseptor memiliki 4 sub tipe, yaitu A1, A2A, A2B dan A3. Ketika adenosin terikat pada reseptor adenosin, dapat mempengaruhi berbagai proses biologis, seperti pelepasan neurotransmitter, regenerasi sel, dan proses inflamasi.^{13,15}

Kafein dapat melindungi RGC dengan memblokir reseptor adenosin A2A, yang menyebabkan penurunan aktivasi jalur *nuclear factor-kappa beta* (NF-kB). Blokade reseptor adenosin A2A dalam beberapa tahun terakhir, diketahui akan memberikan efek neuroprotektif untuk memberikan perlindungan pada RGC dengan cara mencegah reaktivasi mikroglia dan menghambat respon inflamasi yang dapat disebabkan karena peningkatan TIO. Pada kondisi terjadinya peningkatan TIO, reseptor adenosin A2A dapat mengaktifasi jalur NF-kB, yang dapat menyebabkan inflamasi dan merusak sel-sel RGC. Kafein bekerja sebagai antagonis reseptor adenosin A2A yang menghambat aktivasi jalur NF-kB, dan dengan demikian melindungi sel-sel RGC dari kerusakan.^{13,16}

Penelitian yang dilakukan oleh Madeira (2015) menunjukkan bahwa pemberian kafein secara oral dapat mencegah terjadinya neuroinflamasi pada retina tikus model glaukoma. Penelitian ini menunjukkan bahwa kafein juga dapat menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) di retina yang menyebabkan penurunan jumlah sel glia yang teraktivasi dan menyebabkan kerusakan RGC.¹⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Adekeye (2021) menunjukkan bahwa pemberian kafein dapat menurunkan TIO dengan memodulasi respon oksido-inflamasi pada tikus model glaukoma yang diinduksi dengan melakukan injeksi cairan hipertonik ke vena episklera. Penelitian ini menunjukkan bahwa kafein dapat mengurangi kadar oksidatif dan inflamasi di jaringan mata tikus, sehingga meningkatkan fungsi sel RGC dan menurunkan resiko kerusakan pada sel tersebut.¹⁷

Hal inilah yang membuat peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai pengaruh kafein oral terhadap ketebalan lapisan GC-IPL pada tikus model glaukoma. Hasil penelitian ini dapat menjadi pengembangan strategi terapi baru untuk kafein sebagai neuroprotektor yang diperlukan sebagai adjuvan terapi pada penyakit glaukoma.^{14,17}

1.2 Rumusan Masalah

Glaukoma adalah penyakit neurodegeneratif progresif multifaktorial yang merupakan penyebab kebutaan *irreversible* setelah katarak. Glaukoma ditandai dengan hilangnya sel RGC, penipisan *retinal nerve fiber layer* (RNFL), *cupping glaucomatous*, dan kehilangan lapangan pandang. Hal ini dikaitkan dengan mekanisme patologis glaukoma, diantaranya peningkatan TIO, proses inflamasi, stres oksidatif, metabolisme yang abnormal, serta gangguan perfusi okuler. Perubahan yang terjadi secara struktur dan fungsional diakibatkan oleh glaukoma dapat menurunkan penglihatan.^{12,13}

Penurunan penglihatan pada glaukoma dipengaruhi oleh penipisan lapisan retina terdalam yaitu GCC. Penipisan lapisan GCC pada glaukoma dapat terjadi secara bertahap, kemudian akan diikuti dengan kerusakan RGC. Hal ini terjadi

karena RGC adalah sel terakhir dalam jalur penglihatan sebelum informasi dikirim ke otak. RGC sangat rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk stres oksidatif dan peradangan. Hilangnya lapisan GC- IPL yang merupakan lapisan GCC sangat berkorelasi dengan hilangnya lapang pandang secara keseluruhan dan dapat menjadi prediktor awal terhadap kerusakan RGC, sehingga dapat mengevaluasi perkembangan glaukoma pada pasien.^{11,12}

Peningkatan TIO dapat mengaktifasi reseptor adenosin A2A dan menyebabkan gangguan keseimbangan akuous humor. Kafein berperan sebagai antagonis reseptor adenosin A2A. Blokade adenosin reseptor A2A akan menghambat aktivasi jalur NF-kB untuk menghambat respon inflamasi yang dapat disebabkan karena peningkatan TIO, sehingga memberikan efek neuroprotektif untuk memberikan perlindungan terhadap RGC.¹¹⁻¹³

Beberapa penelitian dengan menggunakan hewan model glaukoma menunjukkan kafein dapat mengurangi neuroinflamasi di jaringan mata tikus, sehingga meningkatkan fungsi sel RGC dan mencegahnya dari kerusakan.^{14,17} Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dipaparkan, maka peneliti ingin mengetahui apakah pemberian kafein oral dapat mempengaruhi ketebalan lapisan GC-IPL pada tikus model glaukoma.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menilai pengaruh pemberian kafein oral terhadap ketebalan lapisan *Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer* (GC-IPL) pada tikus model glaukoma.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai dan membandingkan TIO pada mata tikus model glaukoma dengan dan tanpa pemberian kafein oral.
2. Menilai dan membandingkan ketebalan lapisan GC-IPL pada tikus model glaukoma dengan dan tanpa pemberian kafein oral.
3. Menilai hubungan antara TIO dengan ketebalan GC-IPL pada tikus model glaukoma.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Pendidikan

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap ilmu pengetahuan mengenai hubungan glaukoma terhadap lapisan GC-IPL sebagai prediktor awal dan biomarker potensial untuk menilai kerusakan RGC dan pengaruh pemberian kafein oral sebagai neuroprotektor untuk terapi adjuvan pada pasien glaukoma melalui hewan coba (tikus putih).

1.4.2 Bidang Klinik

Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk penelitian lebih lanjut mengenai prediktor awal gangguan penglihatan dan progresifitas glaukoma melalui lapisan GC-IPL, serta pengaruh kafein oral sebagai neuroprotektor untuk alternatif terapi adjuvan pada pasien glaukoma untuk memperlambat progresifitasnya, sehingga dapat dipertimbangkan pemberian terapi yang tepat, efektif, dan rasional.

1.4.3 Bidang Masyarakat

Diharapkan penelitian ini dapat memberi edukasi kepada masyarakat mengenai komplikasi glaukoma, serta alternatif pemberian kafein oral sebagai terapi adjuvan dalam manajemen pasien glaukoma.



