

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Glaukoma merupakan kelompok neuropati optik progresif yang ditandai 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*.<sup>1,2,3</sup>

Glaukoma dapat diklasifikasikan menjadi 3 kelompok yaitu glaukoma sudut terbuka (*open angle*), glaukoma sudut tertutup (*close angle*), dan glaukoma kongenital. Kelompok ini akan dikelompokkan lagi menjadi sub tipe primer dan sekunder. Meskipun mekanisme molekular pasti penyebab glaukoma belum sepenuhnya diketahui, glaukoma memiliki 3 jaringan target, yaitu *trabecular meshwork*, diskus optikus (RGC dan akson), dan korteks visual.<sup>1,4</sup>

*World Health Association* (WHO) menyatakan angka kejadian glaukoma sekitar 2,4 juta pertahun. Populasi pada kelompok umur 40-80 tahun akan meningkat menjadi 76 juta jiwa pada tahun 2020 dan 111,8 juta jiwa pada tahun 2040, dengan peningkatan yang 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.<sup>1</sup>

Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi glaukoma di Indonesia sekitar 0,46%. *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. 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%). 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. Yang terbanyak merupakan glaukoma primer sudut terbuka (50,25%), diikuti oleh glaukoma sekunder (19,70%), glaukoma primer sudut tertutup (11,50%), glaukoma juvenile (10,84%), glaukoma kongenital (4,4%), dan glaukoma normotensi (3,31%). Pada penelitian ini inflamasi merupakan penyebab paling banyak untuk glaukoma sekunder (30%).<sup>5,6,7</sup>

Peningkatan Tekanan intra okuler (TIO) dianggap sebagai faktor resiko utama yang menyebabkan glaukoma, namun mekanisme lain memiliki peranan dalam menyebabkan glaukoma, seperti proses inflamasi, stress oksidatif, metabolisme yang abnormal, serta gangguan perfusi okuler. Peningkatan TIO merupakan salah satu faktor resiko yang paling signifikan pada progresivitas terjadinya glaukoma. Perubahan struktur anatomi berupa kerusakan *trabecular meshwork* dapat menyebabkan penurunan aliran akuos humor dan peningkatan TIO.<sup>8,9</sup>

*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. Stress oksidatif merupakan salah satu faktor yang menyebabkan terjadinya glaukoma. Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara radikal bebas (*prooksidan*) dan antioksidan yang dipicu oleh dua kondisi umum, yaitu kekurangan antioksidan dan kelebihan produksi radikal bebas.<sup>10,11</sup>

Beberapa penelitian melaporkan bahwa stress oksidatif merupakan faktor terjadinya glaukoma. Penelitian yang dilakukan oleh Seppet et al pada tahun 2009 menyebutkan bahwa stress oksidatif adalah faktor penting pada terjadinya kerusakan atau kelainan pada segmen anterior mata. Stress oksidatif dapat menginduksi perubahan degeneratif anyaman trabekular manusia yang juga berperan dalam peningkatan TIO. Oshida et al. (2010) juga melaporkan adanya peningkatan level peroksidase lipid pada jaringan trabekular penderita POAG, dan diduga bahwa peroksidase lipid bertanggung jawab terhadap terjadinya destruksi anyaman trabekular dan kanalis schlemm. Stress oksidatif baik pada awal perkembangan maupun selama perjalanan hidup penderita glaukoma kongenital primer akan memicu terjadinya kelainan metabolik dan anatomi yang menyebabkan disgenesis anyaman trabekular dan kerusakan nervus optikus penderita glaukoma kongenital primer.<sup>9,10</sup>

Beberapa penelitian pada model hewan telah dilakukan untuk memahami patologi glaukoma. Tikus laboratorium menjadi sistem model hewan yang mudah diinduksi untuk mempelajari glaukoma. Struktur anatomi tikus memiliki beberapa kesamaan dengan manusia terutama segmen anterior okuler, sirkulasi akuos humor, dan perubahan saraf optik yang disebabkan oleh peningkatan TIO. Beberapa cara telah dikembangkan untuk menginduksi peningkatan TIO pada

hewan model glaukoma diantaranya kauterisasi vena episklera, injeksi cairan hipertonic ke dalam vena episklera, pemberian viskoelastik atau *microbeads* kedalam *anterior chamber*, serta laser fotokoagulasi *trabecular meshwork* atau vena episklera.<sup>12,13,14</sup>

Pengukuran radikal bebas di dalam tubuh sulit dilakukan sehingga seringkali dilakukan pengukuran tidak langsung melalui produk turunannya seperti n- alkenals (propanal, butanal, pentanal, heksanal dll), 2-alkenal (acrolein, pentenal, heksenal dll), 2-4 alkadienals (heptadienal, oktadienal, dekadienal), 4-hidroksi- 2,5-undekadienal, 5-hidroksi oktanal, 4-hidroksi-2 alkenals, dan *malondialdehyde* (MDA). Kedua senyawa tersebut sering digunakan untuk pengukuran reaksi radikal bebas lipid.<sup>15,16</sup>

MDA merupakan metabolit hasil peroksidase lipid oleh radikal bebas. MDA dapat terbentuk apabila radikal bebas hidroksil seperti *Reactive Oxygen Species* (ROS) bereaksi dengan komponen asam lemak dari membran sel sehingga terjadi reaksi berantai yang dikenal dengan peroksidase lipid. Peroksidase lipid tersebut akan menyebabkan terputusnya rantai asam lemak menjadi berbagai senyawa toksik dan menyebabkan kerusakan pada membran sel. MDA merupakan senyawa yang dapat menggambarkan aktivitas radikal bebas di dalam sel sehingga dijadikan sebagai salah satu petunjuk terjadinya stress oksidatif akibat radikal bebas.<sup>15,16,17</sup>

Pada glaukoma, terjadinya peningkatan TIO dan kerusakan lapang pandangan dikatakan berhubungan dengan terjadinya kerusakan oksidatif DNA pada anyaman trabekular. Penemuan ini dapat dijadikan sebagai dasar bahwa stress oksidatif berhubungan dengan patogenesis terjadinya glaukoma. Pada

penelitian yang dilakukan Aslan et al. (2013) yang menilai hubungan stress oksidatif marker dengan severity dari glaukoma, ternyata pada humor akuos penderita glaukoma dijumpai nilai MDA yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol, dan terjadi korelasi positif antara nilai MDA yang tinggi dengan rusaknya lapang pandang.<sup>15,18</sup>

Pengobatan yang terbukti efektif dan secara umum diterima untuk pencegahan progresivitas glaukoma adalah dengan mengurangi TIO. Terapi untuk glaukoma terbatas pada penurunan TIO baik dengan menggunakan terapi medikamentosa, terapi laser, atau tindakan operasi. Beberapa pasien terus mengalami progresivitas dan kehilangan lapangan pandang yang lebih berat meskipun telah tercapai penurunan TIO sesuai dengan target terapi.<sup>18</sup>

Zat antioksidan merupakan substansi yang dapat menetralkan atau menghancurkan radikal bebas, sehingga diharapkan dapat memperlambat ataupun mencegahnya terjadinya kerusakan sel akibat proses stres oksidatif. Vitamin E atau *α-Tocopherol* ( $\alpha$ -TOC) merupakan antioksidan mayor yang berperan langsung melindungi peroksidasi lipid di membran sel. Keunggulan vitamin E dibandingkan antioksidan lain yaitu karena vitamin E merupakan antioksidan larut dalam lemak yang mampu melindungi PUFA (*polyunsaturated fatty acid*) terhadap radikal bebas dengan menyumbangkan elektronnya, selain itu vitamin E mempunyai banyak ikatan rangkap yang mudah dioksidasi sehingga dapat melindungi lipid dari peroksidasi dan menghentikan penyebaran radikal bebas pada membran sel.<sup>19,20,21</sup>

Penelitian untuk mempelajari efek terapi vitamin E yang telah banyak dilakukan menunjukkan bahwa terapi vitamin E oral bermanfaat mencegah atau menghambat kelainan patologi akibat stres oksidatif di okular. Penelitian Sim et al (2022) menunjukkan bahwa kekurangan vitamin E dalam makanan memperburuk apoptosis RGC setelah diinduksi peningkatan TIO, yang ditemukan berhubungan dengan peningkatan tingkat peroksidasi lipid. Vitamin E oral mampu meningkatkan kadar *glutathione* dalam akuos humor dan lensa manusia, kelinci dan tikus. Vitamin E merupakan salah satu antioksidan alami, sangat dapat ditoleransi dan murah harganya. Dosis vitamin E harian yang direkomendasikan merujuk pada *Food and Drug Administration* (FDA) adalah 15 mg (22,4 IU) untuk wanita dan laki-laki dewasa. Suplemen vitamin E 400 IU umumnya direkomendasikan untuk semua individu dengan beban oksidatif 'normal'. Penambahan 400 IU (total 800 IU) per hari disarankan untuk individu berisiko tinggi untuk serangan jantung, kanker, dan kelainan mata oksidatif. Packer merekomendasikan hingga 1.000–1.200 asupan IU vitamin E bila telah terdapat kelainan patologi.<sup>18,21,22</sup>

Studi penggunaan vitamin E dalam glaukoma perlu dipertimbangkan potensi sebagai terapi, namun studi yang membandingkan perbedaan efektifitas penerapan antioksidan secara topikal atau sistemik masih terbatas dan masih perlu dipelajari lebih lanjut. Berdasarkan latar belakang ini peneliti ingin mengetahui lebih lanjut pengaruh pemberian antioksidan vitamin E ( $\alpha$ -TOC) oral terhadap tikus model glaukoma dengan parameter *Malondialdehyde*.<sup>21,22</sup>

## 1.2 Rumusan Masalah

Glaukoma adalah penyakit neurodegeneratif progresif multifaktorial yang merupakan penyebab kebutaan *irreversible* setelah katarak. Perubahan struktur pada glaukoma dikaitkan dengan mekanisme patologis glaukoma, diantaranya peningkatan TIO, proses inflamasi, stres oksidatif, metabolisme yang abnormal, serta gangguan perfusi okuler. Proses inflamasi telah diidentifikasi pada pasien glaukoma atau pada beberapa penelitian dengan menggunakan hewan model glaukoma. Beberapa studi menjelaskan bahwa terdapat peningkatan kadar dan ekspresi beberapa sitokin proinflamasi pada akuos humor dan *trabecular meshwork* pasien glaukoma, yang terlibat dalam inisiasi dan progresivitas glaukoma. MDA merupakan salah satu indikator yang paling sering digunakan sebagai indikasi peroksidase lipid. MDA merupakan senyawa yang dapat menggambarkan aktivitas radikal bebas di dalam sel sehingga dijadikan sebagai salah satu petunjuk terjadinya stress oksidatif akibat radikal bebas.<sup>2,15</sup>

Terapi adjuvant pada pasien glaukoma perlu dipertimbangkan. Vitamin E merupakan antioksidan mayor yang berperan langsung melindungi peroksidasi lipid di membran sel. Penelitian untuk mempelajari efek terapi vitamin E yang telah banyak dilakukan menunjukkan bahwa terapi vitamin E oral bermanfaat mencegah atau menghambat kelainan patologi akibat stres oksidatif di mata.

19,20,21

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dipaparkan, maka peneliti ingin mengetahui apakah Vitamin E dapat mempengaruhi kadar MDA pada akuos humor tikus model glaukoma.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menilai pengaruh pemberian Vitamin E terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) akuos humor pada tikus model glaukoma.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Menilai kadar MDA akuos humor pada tikus tanpa pemberian vitamin E.
2. Menilai kadar MDA akuos humor pada tikus model glaukoma dengan pemberian vitamin E.
3. Membandingkan kadar MDA akuos humor pada tikus model glaukoma dengan pemberian vitamin E.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Bidang Pendidikan**

Dapat menjadi kontribusi terhadap ilmu pengetahuan mengenai etiopatogenesis glaukoma dalam hubungannya dengan stres oksidatif melalui hewan coba (tikus putih) yang mengalami peningkatan tekanan intraokuler melalui kauterisasi vena episklera, dengan parameter kadar MDA.

#### **1.4.2 Bidang Klinik**

Hasil penelitian diharapkan dapat dilanjutkan untuk penelitian lebih lanjut dalam memperlambat progresivitas glaukoma akibat peningkatan tekanan

intraokuler dan alternatif pemberian terapi adjuvan yang tepat, efektif dan rasional.

### 1.4.3 Bidang Masyarakat

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan edukasi kepada masyarakat mengenai penggunaan vitamin E sebagai pencegahan terjadinya progresifitas pada penyakit glaukoma yang diakibatkan peningkatan tekanan intra okuler dalam manajemen pasien glaukoma

