

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Glaukoma merupakan penyakit dengan karakteristik neuropati optik yang ditandai dengan remodeling jaringan ikat pada *optic disc* dan hilangnya jaringan saraf yang menyebabkan kehilangan lapangan pandang. Perubahan progresif visual dan saraf optik pada glaukoma sering dikaitkan dengan peningkatan tekanan intra okuler (TIO). *Optic disc* merupakan bagian distal dari nervus optikus yang peka terhadap peningkatan TIO. Walaupun peningkatan TIO merupakan faktor resiko utama terjadinya glaukoma, akan tetapi pada beberapa kasus glaukoma terdapat TIO yang normal. <sup>1,2</sup>

Glaukoma merupakan penyebab utama kebutaan ireversibel di dunia. *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. Pasien glaukoma memerlukan pengobatan dan tindak lanjut seumur hidup, dan penyakit ini memiliki dampak negatif yang signifikan terhadap kualitas hidup pasien dalam hal kecemasan, kesejahteraan psikologis, kehidupan sehari-hari, mengemudi dan kepercayaan diri terhadap layanan kesehatan. <sup>3,4</sup>

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. <sup>5</sup>

Patogenesis glaukoma melibatkan kerusakan pada trabecular meshwork yang mengakibatkan penurunan aliran cairan mata dan peningkatan TIO, kerusakan pada *optic nerve head* (ONH) yang merusak akson yang tidak bermyelin, kematian progresif *retinal ganglion cells* (RGC), dan hilangnya neuron di pusat penglihatan di otak. Tekanan intraokular (TIO) dianggap sebagai faktor risiko utama dalam menyebabkan glaukoma, namun mekanisme lain juga berperan penting, seperti proses inflamasi, stres oksidatif, metabolisme yang tidak normal, dan gangguan perfusi okuler. Kerusakan pada trabecular meshwork, yang mengurangi aliran akueus humor dan meningkatkan TIO, serta kerusakan pada ONH dengan akibat kerusakan akson nervus optikus dan kematian progresif RGC, merupakan bagian dari proses ini, meskipun mekanisme lengkapnya belum sepenuhnya dipahami. Proses neurodegeneratif yang terjadi karena glaukoma dimulai dari retina dan nervus optikus hingga mencapai jalur visual di korteks serebri, yang menghasilkan kelainan pada matriks ekstraseluler retina dan lamina kribrosa, sehingga menyebabkan penurunan fungsi saraf optik. <sup>6,7</sup>

Stres oksidatif adalah faktor penting lainnya dalam patogenesis glaukoma. Ini terjadi ketika produksi radikal bebas tidak seimbang dengan sistem antioksidan tubuh. *Reactive oxygen species* (ROS) yang dihasilkan secara berlebihan dapat

menyebabkan kerusakan pada DNA, protein, dan membran sel, serta memicu reaksi inflamasi. Akibatnya, terjadi gangguan pada mitokondria dan fungsi sel, yang kemudian dapat menyebabkan kematian sel atau apoptosis, termasuk RGC.<sup>2,3</sup>

Penurunan penglihatan pada glaukoma disebabkan oleh penipisan *ganglion cell complex* (GCC), yang terdiri dari *retinal nerve fiber layer* (RNFL), *ganglion cell layer* (GCL), dan *inner plexiform layer* (IPL). Penipisan GCC disebabkan oleh faktor-faktor seperti peningkatan tekanan intraokuler, stres oksidatif, inflamasi, dan gangguan sirkulasi darah di retina, yang dapat menyebabkan gangguan fungsi penglihatan hingga kebutaan. Lapisan GCL dan IPL, dikenal sebagai GC-IPL, berperan dalam menerima dan memproses sinyal visual dari retina. Penipisan GCC akan diikuti oleh kerusakan RGC, yang rentan terhadap kerusakan akibat stres oksidatif dan inflamasi. Ketebalan GC-IPL dapat digunakan sebagai prediktor awal perubahan glaukoma karena berkorelasi dengan hilangnya lapang pandang secara keseluruhan, menjadikannya biomarker potensial dalam mengevaluasi perkembangan glaukoma.<sup>8,9</sup>

Saat ini, pengobatan glaukoma andalan adalah dengan penurunan tekanan intraokular, dengan menggunakan obat tetes mata penurun TIO. Terdapat 5 kelas obat hipotensi okular yang digunakan dalam pengobatan glaukoma, yaitu analog prostaglandin, obat adrenergik, *carbonic anhydrase inhibitors*, agen parasimpatomimetik (miotik), Rho kinase inhibitors, dan agen hiperosmotik. Timolol adalah antagonis reseptor beta adrenergik non-selektif pada reseptor adrenergik beta-1 dan beta-2. Timolol digunakan untuk mengobati penyakit-penyakit kardiovaskular tertentu dan glaukoma. Timolol telah digantikan oleh analog prostaglandin sebagai agen pilihan untuk terapi obat tunggal glaukoma.

Namun, banyak pasien masih memerlukan terapi kombinasi untuk penurunan tekanan intraokular yang optimal, dan timolol sering digunakan dalam kombinasi dosis tetap dengan analog prostaglandin. Produksi humor akuosus yang berkurang adalah mekanisme yang menyebabkan penurunan tekanan intraokular oleh penggunaan timolol.<sup>10, 11</sup>

Perawatan glaukoma lainnya yaitu laser trabeculoplasty dan *cyclodestruction*, atau bedah trabekulektomi, trabekulotomi, *deep sclerectomy* dan *viscocanalostomy*, berdasarkan pedoman European Glaucoma Society yang dimana semuanya bertujuan untuk menurunkan tekanan intraokular. Namun, bahkan ketika TIO kembali normal, penyakit glaukoma ini masih berkembang dan mempengaruhi fungsi penglihatan pada beberapa pasien. Oleh karena hal tersebut, pengembangan strategi pengobatan dimana nervus optik dapat terlindungi dari degenerasi dengan membantu sel ganglion retina untuk bertahan hidup dalam kondisi sulit masih terus dikembangkan.<sup>3, 12</sup>

Patogenesis glaukoma melibatkan interaksi kompleks dari *cupping lamina cribrosa*, suplai darah mata yang tidak mencukupi, stres oksidatif, dan peradangan saraf. Penggunaan produk alami dengan sifat antioksidan, anti-inflamasi dan anti-apoptosis terbukti bermanfaat dapat mewakili pendekatan alternatif untuk pengobatan glaukoma. Selain itu, produk alami mudah didapat dan lebih hemat biaya. Produk alami telah terbukti melindungi terhadap hilangnya RGC dalam studi praklinis *in vitro* dan *in vivo*, serta dalam uji klinis. Terdapat minat penelitian yang signifikan terhadap *complementary and alternative medicine* (CAM), dan telah banyak digunakan dalam pengobatan glaukoma, salah satunya yaitu penggunaan ekstrak ginkgo biloba.<sup>3</sup>

Ginkgo Biloba termasuk dalam famili Ginkgoaceae, dan daun serta bijinya telah digunakan untuk tujuan pengobatan selama berabad-abad. Ginkgo Biloba ekstrak (GBE) terdiri dari flavonoid glycosides, terpene lakton (ginkgolides), dan asam organik lainnya. GBE telah digunakan secara luas dalam pencegahan dan pengobatan demensia, penyakit Alzheimer, gangguan neurosensori, dan penyakit pembuluh darah perifer, dimana diketahui memiliki efek yang menguntungkan pada sirkulasi darah. Dimana mekanisme kerja GBE diketahui memiliki efek pada (1) sirkulasi darah, seperti aktivitas vasoregulasi dan efek reologi (menurunkan viskositas dan antagonisme platelet-activating factor receptors); (2) perubahan metabolik, misalnya efek pada metabolisme neuron seperti peningkatan toleransi terhadap anoksia; (3) efek menguntungkan terhadap gangguan neurotransmitter; dan (4) pencegahan kerusakan membran sel akibat radikal bebas.<sup>13, 14</sup>

Souza GA, dkk (2020) melakukan *Systematic Reviews* dan *Meta-Analyses* dimana menyelidiki tentang efek ginkgo biloba terhadap penyakit terkait stres oksidatif. Dari review tersebut didapatkan tanaman ginkgo biloba memiliki sifat antioksidan karena mengatur ekspresi enzim antioksidan secara positif dan mengurangi spesies oksigen reaktif dan nitrogen, sehingga berkontribusi terhadap pengurangan lipid peroksidasi. Ginkgo biloba juga menunjukkan sifat antiinflamasi, menghambat ekspresi sitokin pro-inflamasi, seperti IL-1, IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Pada model hewan, penggunaan ginkgo biloba dapat menunjukkan efek positif pada kerusakan otak, penyakit neurodegeneratif, cedera miokard, serta kerusakan ginjal dan hati. Pada manusia, efek positif ditunjukkan pada diabetes, sindrom metabolik, dan kolitis iskemik.<sup>15</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Shim SH, dkk (2012) menunjukkan bahwa GBE efektif dalam meningkatkan fungsi penglihatan pada pasien dengan *Normal Tension Glaucoma* (NTG). Sebanyak 103 mata pasien diteliti dan diberi pemberian ginkgo biloba kapsul 80 mg dua kali sehari selama 6 bulan berturut-turut, dimana rerata *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA) awal dari semua mata sebelum perlakuan adalah 0,06 ( $\pm$  0,13) logMAR. Unit. Setelah pemberian GBE, rerata BCVA untuk semua mata adalah 0,07 ( $\pm$  0,15) logMAR unit (uji t sampel berpasangan,  $P = 0,22$ ). Deviasi rerata *Humphrey visual field* (HVF) meningkat dari -5,25 ( $\pm$  6,13) menjadi -4,31 ( $\pm$  5,60) setelah pemberian GBE selama 6 bulan. Mereka berasumsi GBE dapat meningkatkan BCVA dan deviasi rata-rata indeks *visual field* melalui peran GBE dalam meningkatkan aliran darah otak, sehingga meningkatkan aliran darah mata, yang mengakibatkan meningkatnya sensitivitas, konsentrasi, dan kewaspadaan retina.<sup>14</sup>

Cho HK, dkk (2019) melakukan penelitian menilai efek neuroprotektif ginkgo biloba ekstrak Terhadap *Hypoxic Retinal Ganglion Cell Degeneration* secara *in vitro* dan *in vivo*, dimana disimpulkan bahwa ginkgo biloba ekstrak memiliki efek neuroprotektif terhadap stres oksidatif pada RGC. Pada penelitian ini, *in vitro* dilakukan dengan menilai lapisan RGC tikus yang diinduksi stres oksidatif dengan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ). Kelangsungan hidup RGC secara signifikan ( $P < .001$ ) lebih tinggi setelah perlakuan dengan 1 atau 5  $\mu\text{g/mL}$  ginkgo biloba dibandingkan dengan kontrol setelah stres oksidatif *in vitro*. Secara *in vivo*, Cedera saraf optik hipoksik *in vivo* diinduksi dengan menjepit saraf optik tikus dengan 'klip mikroserefin' dengan aplikator. Metode ini tidak melibatkan peningkatan tekanan intraokular, dan dapat berfungsi sebagai model hewan *normal*

*tension glaucoma*. Kepadatan RGC setelah pemberian ginkgo biloba sebesar 100 mg/kg (1465.6 - 175 sel/mm<sup>2</sup>) atau 250 mg/kg (1307.6 - 213 sel/mm<sup>2</sup>) secara signifikan lebih tinggi ( $P < .01$ ,  $P < .05$ , secara berturut-turut) dibandingkan yang diperoleh dengan kontrol (876.3 - 136 sel/mm<sup>2</sup>). Karena alasan ini, GBE dapat menjadi alternatif berbiaya rendah untuk pendekatan terapi beberapa patologi karena ia bekerja dalam pengobatan penyakit. pencegahan, pengobatan, dan penghambatan beberapa komplikasi penyakit penyerta yang umum. <sup>16</sup>

Hal inilah yang membuat peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai pengaruh Ginkgo Biloba oral terhadap ketebalan lapisan GC-IPL pada tikus model glaukoma. Hasil penelitian ini dapat menjadi pengembangan strategi terapi baru untuk Ginkgo Biloba sebagai adjuvan terapi pada penyakit glaukoma.

## 1.2. Rumusan Masalah

Glaukoma merupakan penyebab utama kebutaan permanen di dunia dengan prevalensi yang semakin meningkat setiap tahunnya. Penurunan kualitas hidup dan efek sosial ekonomi dari glaukoma sangat besar diantaranya kesulitan untuk melamar pekerjaan, aktivitas sehari-hari, isolasi sosial dan depresi. Glaukoma ditandai dengan hilangnya sel *retinal ganglion cells* (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. <sup>2,17</sup>

Penurunan penglihatan pada glaukoma dipengaruhi oleh penipisan lapisan retina terdalam yaitu *ganglion cell complex* (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.<sup>2,17,18</sup>

Saat ini, pengobatan glaukoma andalan adalah dengan penurunan tekanan intraokular, dimana penurunan TIO ini hanya dapat menunda perkembangan penyakit, namun tidak dapat mencegah kematian RGC dan kebutaan. Selain itu, pada beberapa pasien, meskipun penurun tekanan intraokular telah mencapai target TIO, glaukoma masih terus berkembang dan mempengaruhi fungsi penglihatan pasien.<sup>3,19</sup>

Beberapa studi yang menggunakan hewan model glaukoma telah menunjukkan bahwa ginkgo biloba memiliki potensi untuk mengurangi neuroinflamasi, apoptosis serta radikal bebas dalam jaringan mata tikus, dimana hal ini dapat meningkatkan fungsi sel RGC dan secara efektif mencegah kerusakannya. Berdasarkan latar belakang ini, peneliti ingin menyelidiki apakah pemberian ginkgo biloba secara oral dapat mempengaruhi ketebalan lapisan GC-IPL pada tikus model glaukoma.

Berdasarkan uraian di atas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut:



1. Bagaimana nilai ketebalan lapisan *Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer* (GC-IPL) pada tikus model glaukoma dengan pemberian ginkgo biloba oral ?
2. Bagaimana pengaruh antara pemberian ginkgo biloba oral terhadap ketebalan GC-IPL pada tikus model glaukoma ?
3. Bagaimana nilai TIO pada mata tikus model glaukoma dengan pemberian ginkgo biloba oral ?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan umum**

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

#### **1.3.2. Tujuan khusus**

1. Menilai perbandingan ketebalan lapisan GC-IPL pada tikus model glaukoma dengan dan tanpa pemberian ginkgo biloba oral.
2. Menilai perbandingan ketebalan lapisan GC-IPL pada tikus model glaukoma yang diterapi dengan ginkgo biloba oral dengan dan tanpa pemberian timolol eye drop.
3. Menilai perbandingan TIO pada mata tikus model glaukoma dengan dan tanpa pemberian ginkgo biloba oral.
4. Menilai perbandingan TIO pada mata tikus model glaukoma yang diterapi dengan ginkgo biloba dengan dan tanpa pemberian timolol eye drop.
5. Menilai hubungan antara TIO dengan ketebalan GC-IPL pada tikus model glaukoma dengan dan tanpa pemberian ginkgo biloba oral.

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Bidang Pendidikan**

Diharapkan penelitian ini dapat memberikan kontribusi terhadap ilmu pengetahuan mengenai hubungan peningkatan tekanan intraokular terhadap lapisan GC-IPL sebagai prediktor awal dan biomarker potensial untuk menilai kerusakan RGC dan pengaruh pemberian ginkgo biloba 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 ginkgo biloba 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 ginkgo biloba sebagai terapi adjuvan dalam manajemen pasien glaukoma.