

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Glaukoma adalah kelainan optik neuropati yang ditandai dengan meningkatnya tekanan bola mata, kerusakan saraf optik dan gangguan lapang pandang. Glaukoma merupakan masalah kesehatan global dan merupakan penyebab kebutaan yang ireversibel di dunia dan berhubungan dengan kerusakan saraf optik dengan defek lapang pandang yang sesuai dengan hilangnya *Retinal Ganglion Cell* (RGC). Peningkatan Tekanan Intra Okular (TIO) merupakan faktor resiko mayor penyebab kerusakan dari saraf optik. Diperkirakan lebih dari 60 juta penderita dengan *Glaucomatous Optic Neuropathy* (GON) dengan 8.4 juta terancam kebutaan. Insiden global diperkirakan akan mencapai 111,8 juta di tahun 2045.<sup>1,2</sup>

Glaukoma dapat dikelompokkan menjadi kelompok glaukoma primer, sekunder, dan kongenital. Selain itu glaukoma dapat diklasifikasikan menjadi glaukoma sudut terbuka (*open angle*), glaukoma sudut tertutup (*close angle*). Penyebab pasti terjadinya glaukoma belum sepenuhnya diketahui. Kasus glaukoma yang paling banyak adalah glaukoma primer sudut terbuka (*Primary Open Angle Glaucoma/ POAG*) dari seluruh kejadian glaukoma. Pada Glaukoma Primer Sudut Terbuka terjadi neuropati optik yang ditandai dengan kerusakan nervus optikus dan kehilangan lapang pandang yang bersifat kronis dan *slowly progressive*. Prevalensi glaukoma primer sudut terbuka pada populasi Asia sekitar

1,0%-3,9% . Thanm et al (2002) didapatkan 3,54% dari populasi antara usia 40-80 tahun. Pada penelitian ini didapatkan juga variasi ras dan etnik penderita glaukoma primer sudut terbuka 4,20% pada ras Afrika dan 2,31% pada ras Asia. Prevelansi glaukoma sudut terbuka di Amerika sekitar 1,86% dengan perkiraan sebanyak 2,22 juta penderita dari seluruh populasi. <sup>1,3,4</sup>

Data yang dikumpulkan World Health Organization (WHO) dari akhir tahun 1980-an sampai awal tahun 1990-an dari seluruh dunia, glaukoma bertanggungjawab atas 15% dari seluruh angka kebutaan yang ada dan glaukoma menempati urutan kedua penyebab kebutaan. Saat ini WHO memperkirakan insiden glaukoma sekitar 2.4 juta orang pertahun dan populasi penderita glaukoma di seluruh dunia tahun 2020 diperkirakan sekitar 80 juta orang dengan 11,2 juta kebutaan terjadi bilateral. Beberapa studi yang sudah dilakukan memperlihatkan bahwa kebutaan tetap terjadi akibat kurang efektifnya penatalaksanaan yang diberikan. Wilson et al melakukan penelitian penderita glaukoma di India barat periode 1986-1987 menemukan bahwa dari 205 pasien normotension glaukoma , lebih kurang 1/6 pasien tetap mengalami progresifitas hingga buta pada satu mata, sedangkan lebih kurang 10% mengalami kebutaan pada kedua mata setelah lebih dari 10 tahun penelitian. Studi retrospektif oleh Hatenhauer et al memperlihatkan hal yang sama. Penelitian terhadap 295 pasien yang baru didiagnosa sebagai glaukoma sudut terbuka setelah 20 tahun didapatkan kebutaan 27% pada satu mata, 9% pada kedua mata. Sedangkan 114 pasien yang pada awalnya diterapi karena hipertensi okuler didapatkan kebutaan 14% pada satu mata, 4% pada kedua mata.<sup>5</sup>

Prevalensi glaukoma di Indonesia berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 adalah sekitar 0,46%, artinya sebanyak 4 sampai 5 orang dari 1000 penduduk Indonesia menderita glaukoma. Pada tahun 2017, jumlah kasus baru glaukoma pada pasien rawat jalan RS di Indonesia adalah 80.548 kasus. Menurut hasil RISKESDAS, kasus glaukoma tertinggi terdapat di Provinsi DKI Jakarta (1,85%), diikuti Provinsi Aceh (1,28%), Kepulauan Riau (1,26%), Sulawesi Tengah (1,21%), Sumatra Barat (1,14%) dan terendah di Provinsi Riau (0,04%). Pada tahun 2014, Dinas Kesehatan kota Padang melaporkan glaukoma menduduki peringkat ke-3 terbanyak penyakit mata setelah kelainan refraksi dan katarak di tahun 2013.<sup>7</sup>

Glaukoma dapat menyebabkan kerusakan yang progresif pada RGC dan akson nervus optikus. Mekanisme kerusakan yang progresif ini belum sepenuhnya diketahui. Proses neurodegenerasi yang terjadi pada glaukoma, dimulai dari retina dan nervus optikus hingga ke jalur visual di korteks serebri diduga menjadi penyebab kerusakan yang progresif. Tekanan intraokuler (TIO) sebelumnya juga dianggap sebagai penyebab utama glaukoma. Selain itu terdapat mekanisme lain yang terjadi pada glaukoma, diantaranya proses inflamasi, stress oksidatif, abnormalitas metabolisme, dan gangguan aliran darah.<sup>6,8,9</sup>

Terdapat beberapa faktor resiko lain yang menyebabkan terjadinya glaukoma seperti usia, etnis, ketebalan kornea, dan riwayat genetik. Faktor resiko yang paling utama dan yang dapat dimodifikasi adalah tekanan intraokular (TIO), sehingga terapi glaukoma yang tersedia bertujuan untuk penurunan TIO sehingga akan mengurangi kerusakan nervus optik (RGC) dan hilangnya lapang pandang.

Perubahan saraf optik dan lapangan pandang pada glaukoma tidak hanya ditentukan oleh tingkat TIO, tapi juga resistensi akson-akson sel ganglion tersebut terhadap tekanan yang merusak. Selain itu mekanisme autoregulasi vaskular juga memiliki peranan penting terhadap glaukoma. <sup>10,11</sup>

Pada glaukoma disebutkan terdapat penipisan *Retinal Ganglion Cell* (RGC) pada stadium awal. Sehingga pemeriksaan dini untuk mendiagnosis glaukoma juga dapat dideteksi dengan pemeriksaan RGC retina. Apoptosis RGC dapat dideteksi lebih awal pada penderita glaukoma. Perubahan struktur *Retinal Nerve Fiber Layer* (RNFL) dan *Retinal Ganglion Cell* (RGC) dapat muncul sebelum terjadi kelainan fungsional seperti perubahan penglihatan dan defek lapangan pandang. Studi klinis membuktikan bahwa deteksi dini dan pengobatan dini glaukoma dapat memperlambat prognosis kerusakan diskus optik dan kebutaan yang permanen. Perkiraan kematian 40% RGC terjadi sebelum munculnya gangguan fungsional seperti defek lapang pandang pada penderita glaukoma pada pemeriksaan awal. Donal et al (2011) melaporkan keterkaitan antara kerusakan RGC dengan pemetaan kerusakan RNFL pada penderita glaukoma. Retina manusia terdiri dari 1,5 juta RGC dengan 50% nya berada di makula. Perkiraan kehilangan RGC 0,4% pertahun berhubungan dengan fisiologi umur, dan meningkat menjadi 4% per tahun pada penderita Glaukoma. Beberapa penelitian melaporkan terjadinya penipisan RGC pada penderita glaukoma dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian Meshi et al (2015) didapatkan penurunan ketebalan RGC di makula pada penderita hipertensi okular dan POAG *early stage* dibandingkan kelompok kontrol. Kaushik et al (2018) melakukan



penilaian *macular-GCA (Ganglion cell analysis)* dan kesesuaian dengan RNFL pada pasien hipertensi okuli dan POAG *early stage*. Pada penelitian ini terdapat penurunan ketebalan *Ganglion Cell Analyzes (GCA)* pada POAG *early stage* dan sebanding dengan area penipisan RNFL.<sup>12,13,14,15</sup>

Glaukoma berkaitan dengan penipisan hingga kehilangan *Retinal Ganglion Cell (RGC)* yang diidentifikasi sebagai kematian sel . Kematian sel atau apoptosis dikenal dengan proses kematian sel yang terprogram, umumnya ditandai dengan perubahan karakteristik morfologi sel dan perubahan mekanisme biokimia yang bergantung pada energi. Apoptosis yang berlebihan merupakan faktor dalam berbagai kondisi penyakit neurodegeneratif dan kerusakan iskemik. Pembahasan neuroproteksi sudah menjadi topik ilmiah yang menarik dalam beberapa dekade terakhir. Topik neuroproteksi ini awalnya mulai diteliti pada tahun 1970-an. Hal ini timbul berdasarkan konsep bahwa sel saraf normal yang mengelilingi daerah iskemik sangat rentan untuk terjadinya degenerasi neuron sekunder. Pada tahun 1990 neuroproteksi telah mulai diaplikasikan dalam intervensi farmakologi neuroprotektan uji klinis dan eksperimen untuk membuktikan kemungkinan melindungi saraf optik dari kerusakan dan memperbaiki kerusakan sel neuron.<sup>16,17,18</sup>

Dari penelitian Garcia (1995) di dapatkan kematian dari *Retinal Ganglion Cell* dengan adanya peningkatan tekanan intraokular dapat terjadi dengan interval 4-6 minggu. Penelitian lain oleh Navaro (1996) dengan adanya peningkatan tekanan intraokular kematian *Retinal Ganglion Cell* dapat ditemukan 5 hari setelah proses iskemik dan berlanjut hingga 30 hari.<sup>19,20</sup>

Citicolin adalah salah satu neuroprotektif yang memiliki efek yang baik pada penyakit neurodegenerasi. Dalam perkembangan penelitian eksperimental dan klinis, citicolin dianggap sebagai molekul yang menjanjikan untuk strategi neuroprotektif dan anti-apoptotik. Dalam beberapa penelitian uji klinis, citicolin telah diberikan baik secara oral maupun intravena. Penelitian pada manusia, citicolin adalah satu-satunya neuroprotektan yang menunjukkan hasil yang signifikan dalam berbagai jenis penelitian dan telah menunjukkan efikasi dalam meta-analisis dengan keamanan yang mirip dengan plasebo. Efek citicolin dalam memperbaiki membran sel mitokondria untuk memproduksi ATP sel dan stimulasi sintesis fosfolipid membran sel telah ditinjau secara menyeluruh. Adapun beberapa efek citicolin lain diantaranya stimulasi sintesis kardioprotein dari struktur membran fosfatidilkolin pada mitokondria, pemeliharaan peningkatan sintesis glutathione dan perbaikan (*restoration*) aktivitas  $Na^+/K^+ - ATPase$  serta efek anti-apoptotik (*antiapoptotic effects*) dengan menghambat pengeluaran efektor yang mengaktifkan *caspase apoptosis*. Penelitian citicolin pada hewan coba tikus telah banyak dipublikasikan dan citicolin telah terbukti menginduksi efek anti-apoptotik. Penelitian citicolin pada manusia dalam menilai patologi visual neurodegeneratif seperti pada penyakit glaukoma atau NAION menunjukkan penurunan cedera RGC yang signifikan setelah pemberian citicolin. Dengan berkurangnya RGC yang rusak (disfungsi RGC), konduksi saraf menjadi lebih baik di sepanjang jalur visual yang ditandai dengan perbaikan defek lapangan pandang. Citicolin merupakan obat neuroprotektan yang telah banyak diteliti dan telah menunjukkan harapan terbesar sebagai agen neuroprotektif dan anti-apoptotik.<sup>21,22,23</sup>

Konsep dari terapi neuroproteksi pada glaukoma adalah untuk mencegah akibat utama dari glaukoma yaitu kematian neuron. Neuroproteksi diberikan untuk terapi langsung dalam mencegah kematian neuron pada penderita glaukoma. Neuroproteksi ini bekerja pada RGC yang terpengaruh akibat meningkatnya TIO atau faktor lain yang menyebabkan kerusakan RGC. Studi yang dilakukan oleh Giraldi et al menemukan dengan pemberian citicolin 1000 mg selama 10 hari secara intramuskular didapatkan perbaikan lapangan pandang pada 75% pasien setelah pemeriksaan perimetri yang ditandai dengan berkurangnya daerah skotoma. Redjak et al mendapatkan bahwa citicolin 1000 mg oral mulai memperbaiki visus pada pasien glaukoma dengan setelah pemberian selama 28 hari. Parisi et al menyimpulkan tidak ada perbedaan efek citicolin yang signifikan antara pemberian oral dan intramuskular setelah terapi pada pasien glaukoma.<sup>24,25,26,27</sup>

Penelitian Oshitari et al (2002) menemukan adanya efek neuroproteksi yang diberikan pada pemberian citicolin untuk mencegah pada kerusakan RGC. Matteuci et al (2014) juga mengidentifikasi adanya efek mencegah apoptosis pada pemberian citicolin.<sup>28,29</sup>

Penelitian pertama yang menyelidiki manfaat klinis pengobatan dengan citicolin pada glaukoma sudut terbuka adalah studi yang dilakukan Pecori Giraldi et al (1989) ketika memperoleh bukti pertama bahwa citicolin dapat memperbaiki kelainan lapang pandang pada pasien glaukoma sudut terbuka dengan TIO yang terkontrol dengan baik. Dalam studi ini, 47 mata dari 30 pasien yang menderita glaukoma sudut terbuka dengan perubahan lapangan pandang dilakukan

pemberian citicolin intramuskular (1 g) selama 10 hari berturut-turut dan dilakukan pemeriksaan perimetri pada awal pemberian, setelah 15 hari dan tiga bulan dari awal pengobatan. Walau dari penelitian pertama ini banyak keterbatasan penelitian, tetapi didapatkan hasil sekitar 75% mata mengalami perbaikan di daerah skotoma pada perimetri. Penelitian berikutnya dilakukan oleh Virno M et al (2000) pada populasi glaukoma sudut terbuka yang diberikan citicolin 1000 mg per hari selama 15 hari juga mengalami perbaikan dari lapangan pandang. Ottobelli et al (2013) melakukan penelitian pada glaukoma sudut terbuka progresif dan diberikan citicolin oral 500 mg per hari selama 120 hari terdapat penurunan progresi dari kerusakan lapangan pandang. Lanza M et al (2019) populasi glaukoma sudut terbuka diberikan citicolin oral 500mg/ hari selama 120 hari didapatkan perbaikan lapangan pandang yang berhubungan dengan pengurangan penipisan RNFL dan RGC. Citicolin menunjukkan profil toksisitas yang sangat rendah. Dalam penelitian praklinis, dosis oral yang mematikan tidak dapat ditentukan karena tidak ada kematian yang terjadi pada dosis oral maksimum. Tidak ada efek toksik subakut citicolin oral yang diamati dalam 30 hari dan diberikan selama 6 bulan pada hewan coba tikus. Tidak ada perubahan yang terjadi dalam kimia darah, histologi organ atau parameter neurologis atau saluran kemih. Efek samping yang tidak biasa diantaranya gangguan pencernaan dan kegelisahan umumnya terjadi dalam beberapa hari pertama pengobatan (dikutip dari kepustakaan 30)

Penelitian yang dilakukan oleh Hondrizal (2011) dengan pemberian citicolin pada pasien POAG didapatkan ketebalan RNFL dengan pemeriksaan



OCT lebih banyak terjadi pada pemberian selama 10 hari ke-3 dan juga didapatkan perbaikan *mean sensitivity* lapangan pandang dengan pemeriksaan perimetri pada pemberian citicolin selama 10 hari ke-3.<sup>31</sup>

Berdasarkan latar belakang ini peneliti ingin mengetahui lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian antiglaukoma topikal tanpa dan dengan kombinasi citicolin terhadap *Retinal Ganglion Cell* pada pasien *Primary Open Angle Glaucoma early stage*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Glaukoma primer sudut terbuka atau *Primary Open Angle Glaucoma* (POAG) adalah suatu keadaan neuropati optik kronis yang *slowly* progresif dengan karakteristik adanya kerusakan saraf optik dan kehilangan lapangan pandang. Kehilangan *Retinal Ganglion Cell* (RGC) yang diidentifikasi sebagai kematian sel. Apoptosis yang berlebihan merupakan faktor dalam berbagai kondisi penyakit neurodegeneratif dan kerusakan iskemik seperti yang terjadi pada glaukoma. Apoptosis merupakan proses alami dimana terjadinya kematian sel yang terus menerus. Namun sejumlah sel dapat terus berlanjut untuk bertahan hidup selama beberapa hari, dimana hal ini menunjukkan potensi terapi untuk mencegah kerusakan yang lebih lanjut. Dalam hal ini, salah satu cara untuk mencegah terjadinya kematian sel saraf adalah dengan menghambat proses apoptosis dengan pemberian neuroproteksi. Citicolin adalah salah satu neuroprotektif yang memiliki efek yang baik pada penyakit neurodegenerasi. Obat ini berfungsi mencegah kerusakan sel saraf (neuroproteksi) dan membantu pembentukan membran sel (neurorepair).<sup>16,22</sup>

Berdasarkan mekanisme *glutamate excitotoxicity*, maka salah satu cara untuk dapat mencegah apoptosis adalah dengan menghilangkan efek toksik glutamat pada RGC. Dalam hal ini, mekanisme aksi dari obat citicolin dapat bekerja dalam beberapa cara, termasuk menghambat pelepasan glutamat dari sel ganglion retina yang cedera, menghambat penyerapan glutamat oleh RGC yang cedera dan RGC yang tidak cedera serta penyumbatan situs pengikatan glutamat (*glutamate binding sites*) pada sel yang cedera dan tidak cedera.<sup>5</sup>

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah dipaparkan dan dari beberapa penelitian yang telah lebih dahulu dilakukan bahwa dalam waktu lebih kurang 4 minggu sudah terdapat kematian dari *Retinal Ganglion Cell* pada tekanan intra okular yang tinggi dan terdapat efek perbaikan dari pemberian citicolin pada *Retinal Ganglion Cell* mulai dari waktu yang tercepat 28 hari maka dari dasar tersebut peneliti ingin melihat gambaran RGC pada pasien POAG *early stage* yang telah terkontrol dengan pemberian antiglaukoma topikal tanpa dan dengan kombinasi dengan citicolin selama 1 bulan.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbandingan ketebalan RGC pada pasien POAG *early stage* yang terkontrol yang diberikan citicolin dan tanpa citicolin.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui gambaran ketebalan RGC kelompok pasien POAG *early*

*stage* yang terkontrol tanpa pemberian citicolin

2. Mengetahui gambaran ketebalan RGC kelompok pasien POAG *early*

*stage* yang terkontrol sebelum dan sesudah pemberian citicolin

3. Mengetahui perbandingan ketebalan RGC pada pasien POAG *early*

*stage* yang terkontrol tanpa pemberian citicolin setelah 1 bulan

4. Mengetahui perbandingan ketebalan RGC pada pasien POAG *early*

*stage* yang terkontrol sebelum dan sesudah pemberian citicolin 1 bulan

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Bidang Pendidikan**

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk mengetahui perbandingan RGC pasien POAG *early stage* yang terkontrol tanpa dan dengan pemberian citicolin.

##### **1.4.2 Bidang Klinik**

Penelitian ini diharapkan dapat dikembangkan untuk penelitian lebih lanjut untuk memperlambat progresivitas kerusakan RGC pada glaukoma sudut terbuka primer *early stage* dengan pemberian neuroprotektor. Dengan demikian diharapkan angka kebutaan akibat glaukoma dapat diturunkan.

### 1.4.3 Bidang Masyarakat

Meningkatkan pengetahuan masyarakat tentang penggunaan terapi neuroproteksi untuk mencegah progresifitas glaukoma sehingga dapat mencegah kehilangan fungsi penglihatan.

