

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Retinopati diabetikum (RD) adalah salah satu komplikasi mikrovaskular dari Diabetes Melitus (DM) yang merupakan penyebab utama gangguan penglihatan pada usia produktif. RD adalah komplikasi yang paling banyak dijumpai selain nefropati dan neurologi.¹

Berdasarkan data dari *International Diabetes Federation (IDF)*, jumlah penderita DM di dunia mencapai 463 juta pada tahun 2019 dan diperkirakan akan meningkat hingga 700 juta pada tahun 2045. Sekitar sepertiga dari populasi penderita DM juga mengalami RD, dengan sepertiga dari mereka menderita jenis RD yang berisiko mengancam penglihatan. Di Indonesia, hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 dari Kementerian Kesehatan menunjukkan peningkatan prevalensi DM pada penduduk usia 15 tahun ke atas dari 6,9% pada tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018.²⁻⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Sasongko *et al* pada tahun 2017, didapatkan prevalensi RD di daerah Jogjakarta adalah 43,1% dengan prevalensi *nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR)* serta *proliferative diabetic retinopathy (PDR)* masing-masing sebesar 9,41%, 7,46%, 11,1%, dan 12,1%. Dari penelitian yang dilakukan di Bandung oleh Halim *et al* pada tahun 2022, prevalensi RD yang mengancam penglihatan adalah sebesar 7,6%.^{5,6}

Retinopati diabetikum diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan dan luasnya lesi diabetikum yang ditemukan dalam mata. Pada *NPDR*, terdapat perubahan vaskular intraretinal, tetapi jaringan fibrovaskular ekstraretinal tidak terlibat. *NPDR* dibagi menjadi beberapa tingkat keparahan, yaitu *mild*, *moderate* dan *severe*. *PDR* didefinisikan sebagai adanya neovaskularisasi retina akibat iskemia yang disebabkan oleh diabetes. *PDR* merupakan tingkat paling lanjut dari RD dan dapat berkembang setelah mata mengalami *NPDR*. Secara klinis, *PDR* dibagi menjadi dua kategori yaitu *non high risk* dan *high risk PDR*.⁷

Neurovaskular di retina terdiri dari sel vaskular yaitu sel endotel dan perisit, dan sel glial yaitu sel Müller, astrosit, dan mikroglia, serta sel neuronal yaitu sel ganglion, sel amakrin, sel bipolar, dan sel horizontal. Sel-sel ini mengalami kerusakan karena hiperglikemia kronis menyebabkan peningkatan beberapa *stress factor*, termasuk *advanced glycation end-products (AGEs)*, inflamasi, stres oksidatif, aktivasi jalur polyol, dan protein kinase C (PKC). Peningkatan *stress factor* ini menyebabkan gangguan mikrovaskular dan disfungsi glial, yang kemudian meningkatkan ekspresi *vascular endothelial growth factor (VEGF)* dan sitokin inflamasi di mata. Hal ini diikuti oleh kerusakan *blood retinal barrier*. Selama proses perubahan ini, terjadi eksitotoksisitas dan penurunan faktor neurotropik, yang menyebabkan kematian sel saraf dan degenerasi akson, yang secara langsung berdampak pada penurunan penglihatan.⁸⁻¹¹

Retinal ganglion cell (RGC) adalah neuron yang mengumpulkan informasi visual dari retina dan mengirimkannya ke otak. *RGC* paling banyak ditemukan di makula, tetapi tidak ada di fovea, dengan jumlah sekitar 0,7 hingga 1,5 juta pada manusia dewasa.^{12,13}

Degenerasi saraf pada RD merupakan kejadian utama yang dapat mendahului munculnya komplikasi mikrovaskular. *RGC* mengalami kerusakan sehingga mengakibatkan gangguan fungsi dan kehilangan sel-sel tersebut. Kerusakan yang terjadi pada sel-sel ini terjadi pada tahap awal RD, sebelum munculnya kerusakan vaskular yang jelas. Penurunan dan kehilangan faktor neuroprotektif, peningkatan stres oksidatif dan peroksidasi lipid, eksitotoksisitas yang dipicu oleh glutamat, dan disregulasi faktor pro-inflamasi adalah mekanisme patogenetik utama yang terlibat dalam proses ini.¹⁴⁻¹⁷

RGC menggunakan glutamat sebagai neurotransmitter dan terlibat dalam transmisi sinyal visual melalui reseptor *N-Methyl-D-Aspartate (NMDA)* dan *Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isioxazole Propionic Acid (AMPA)*, yang juga memainkan peran dalam mekanisme neurodegenerasi. Penyebab potensial dari kehilangan *RGC* adalah eksitotoksisitas akibat aktivitas sinaptik glutamat yang berlebihan. Penelitian yang dilakukan oleh Kolwuru *et al* pada tahun 2001 menyatakan bahwa DM meningkatkan jumlah total glutamat pada manusia dan

tikus.¹⁸ Pada kondisi DM, terjadi penurunan kepadatan *RGC* yang terkait dengan RD, dimana faktor-faktor seperti hiperglikemia, stres oksidatif, *AGEs*, dan gangguan sinyal insulin berkontribusi pada kerusakan neuron retina.^{12,19}

Berkurangnya densitas *RGC* ditemukan pada pasien DM yang berhubungan dengan neuropati perifer. Kerusakan *RGC* ini berkaitan dengan peningkatan aktivitas transporter glutamate, peningkatan aktivasi *NF- κ B* dan aktivasi jalur PKC. Stres oksidatif dan peningkatan *VEGF* juga berperan dalam memperberat kerusakan. Hal ini memperlihatkan hubungan erat antara kerusakan vaskular dan neuronal pada retina dalam RD.¹⁹⁻²¹

Citicoline adalah molekul endogen yang berperan dalam biosintesis fosfolipid pada membran sel dan meningkatkan kadar neurotransmitter dalam Sistem Saraf Pusat (SSP). Penggunaan *citicoline* pada penyakit neurodegeneratif oftalmologi seperti retinopati diabetikum, didasari oleh mekanisme kerjanya yang multifaktorial serta keterlibatannya dalam beberapa jalur metabolik, termasuk homeostasis fosfolipid, dinamika mitokondria, serta transmisi kolinergik dan dopaminergik yang berperan dalam kompleksitas transmisi visual. Beberapa studi *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa *citicoline* memiliki sifat neuromodulator dan neuroprotektif pada *RGC* yang mampu mengurangi gangguan morfo-fungsionalnya. Oleh karena itu, *citicoline* diteliti untuk potensinya dalam meningkatkan fungsi *RGC* yang terganggu pada beberapa penyakit, salah satunya pada RD.^{16,22}

Citicoline memberikan perlindungan multifase pada RD. Terdapat beberapa mekanisme kerja *citicoline* ini yang paling berperan untuk perlindungan terhadap kerusakan *RGC* pada pasien RD. *Citicoline* melibatkan modulasi reseptor *N-methyl-daspartate (NMDA)* dan regulasi neurotransmisi glutamat. *Citicoline* dapat melindungi neuron dari eksitotoksisitas dengan mengurangi masuknya kalsium melalui reseptor *NMDA*, meningkatkan aktivitas transporter glutamat, dan meningkatkan sintesis *glutathione (GSH)*, suatu molekul antioksidan. *Citicoline* telah terbukti menekan aktivasi *NF- κ B* dan mengurangi apoptosis neuronal. Selain itu, *citicoline* telah diketahui meningkatkan aktivasi *NF- κ B*, sehingga meningkatkan kelangsungan hidup neuronal akibat eksitotoksisitas glutamate dan

stres oksidatif. Mekanisme lain dari *citicoline* ini juga mempengaruhi jalur PKC, *citicoline* mencegah akumulasi *DAG* dan mengurangi aktivasi PKC, molekul pemberi sinyal yang dapat memicu inflamasi dan kematian sel.²³

Penelitian yang dilakukan oleh Parisi V et al pada tahun 2019 didapatkan dengan pemberian *citicoline* menginduksi *neuroenhancement* (perbaikan fungsi *RGC* dan konduksi saraf sepanjang jalur visual yang berkaitan dengan perbaikan defek lapang visual) dan *neuroprotection* (kondisi morfologis *RNFL* yang tidak berubah atau membaik) dalam kasus yang melibatkan degenerasi cepat *RGC*.²⁴

Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh *citicoline* terhadap densitas *RGC* pada tikus model diabetikum.

1.2 Rumusan Masalah

Diabetes Melitus merupakan penyakit kronis yang dapat menyebabkan komplikasi berupa kerusakan *RGC*. Berkurangnya densitas *RGC* pada penderita DM dapat berkontribusi pada gangguan penglihatan yang progresif. *Citicoline* sebagai senyawa neuroprotektif, diduga memiliki potensi untuk melindungi sel-sel saraf termasuk *RGC* dari kerusakan akibat DM. Namun, hingga saat ini, belum banyak penelitian yang secara khusus mengeksplorasi efek *citicoline* terhadap densitas *RGC* pada tikus model DM.

Berdasarkan hal tersebut, maka didapatkan rumusan masalah yaitu:

1. Bagaimana densitas *RGC* pada tikus model DM?
2. Bagaimana perubahan densitas *RGC* pada tikus model DM setelah pemberian *citicoline*?
3. Bagaimana perbandingan densitas *RGC* antara kelompok tikus model DM yang diberikan *citicoline* dengan kelompok yang tidak diberikan *citicoline*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian *citicoline* terhadap densitas *RGC* pada tikus model DM

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui densitas *RGC* pada tikus model DM
2. Mengetahui perubahan densitas *RGC* pada tikus model DM setelah pemberian *citicoline*.
3. Mengetahui perbedaan densitas *RGC* antara kelompok tikus model DM yang diberikan *citicoline* dengan yang tidak diberikan *citicoline*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademis

- Menambah pengetahuan ilmiah mengenai efek *citicoline* dalam mempertahankan densitas *RGC* pada kondisi DM, yang dapat memperkaya literatur dibidang neuroproteksi dan oftalmologi eksperimental.
- Mendorong penelitian lanjutan terkait penggunaan *citicoline* dan potensinya dalam terapi penyakit neurodegeneratif lain, khususnya yang melibatkan *RGC* dan sistem saraf pusat.

1.4.2 Bidang Klinis

- Memberikan dasar ilmiah untuk pengembangan terapi adjuvan bagi pasien dengan DM yang berisiko mengalami RD atau degenerasi *RGC*, yang merupakan salah satu komplikasi DM yang serius.

- Membantu dalam penentuan strategi pengobatan yang lebih efektif dan preventif untuk mempertahankan fungsi visual pada pasien DM, sehingga dapat memperlambat progresivitas kerusakan retina.

1.4.3 Bidang Masyarakat

- Memberikan informasi bagi masyarakat tentang pentingnya menjaga kesehatan retina pada penderita DM dan potensi manfaat *citicoline* sebagai terapi adjuvan yang aman untuk mencegah kerusakan retina.

