

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Glaukoma merupakan kelompok neuropati optik progresif yang ditandai oleh perubahan khas pada diskus optikus dan defek lapang pandang, yang sering kali berkaitan dengan peningkatan tekanan intraokular (TIO). Kondisi ini dapat menyebabkan kehilangan penglihatan permanen bila tidak ditangani secara tepat.¹ Glaukoma merupakan penyebab utama kebutaan *irreversible* di dunia yang sebenarnya dapat dicegah melalui deteksi dini dan tata laksana yang adekuat.²

Secara global, jumlah penyandang glaukoma diperkirakan mencapai 80 juta orang pada 2020 dan akan meningkat menjadi 111,8 juta pada 2040, dengan sekitar 8 juta di antaranya berisiko mengalami kebutaan permanen.³ Sekitar 60 % kasus glaukoma global terjadi di Asia, dan Indonesia diperkirakan berkontribusi substansial terhadap beban tersebut sejalan dengan karakteristik demografi dan peningkatan usia harapan hidup penduduknya.⁴ Survei *Rapid Assessment of Avoidable Blindness* (RAAB 2016–2020) melaporkan prevalensi glaukoma sebesar 0,46 % (\approx 4–5 kasus per 1 000 penduduk) dan menempatkannya sebagai penyebab kebutaan kedua setelah katarak.⁴ Data rumah sakit tersier di Jakarta dan Yogyakarta menunjukkan lebih dari 70 % pasien pertama kali datang dalam stadium lanjut, ketika cadangan serabut saraf optik yang tersisa sudah sangat minimal untuk dapat dipertahankan.⁵

Peningkatan TIO merupakan faktor risiko utama sekaligus satu-satunya elemen patofisiologis glaukoma yang dapat dimodifikasi.⁶ *Aqueous humor* diproduksi oleh badan siliaris melalui proses ultrafiltrasi plasma dan sekresi aktif ionik, mengalir dari bilik posterior ke bilik anterior, lalu keluar terutama melalui jalur trabekular menuju kanal Schlemm (sekitar 85%) dan sebagian kecil melalui jalur uveoskleral (sekitar 15%).⁷ Ketidakseimbangan antara produksi dan pengeluaran *aqueous humor*, akibat obstruksi atau peningkatan resistensi pada jala trabekular, menyebabkan peningkatan TIO. Tekanan yang meningkat menimbulkan stres mekanik kronis pada lamina kribrosa di kepala saraf optik, mengganggu aliran aksoplasmik serta perfusi mikrovaskular retina.⁸

Stres biomekanik ini menginisiasi aktivasi mikroglia dan sel Müller di retina, yang kemudian melepaskan mediator proinflamasi seperti interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Salah satu mediator proinflamasi sentral adalah *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), sitokin trimerik yang berikatan dengan reseptor TNFR1/2 pada membran sel ganglion retina (*retinal ganglion cells*, RGC).⁹ Aktivasi reseptor ini memicu jalur NF- κ B, MAPK, dan *caspase-8*, yang mempercepat apoptosis RGC, disintegrasi akson, serta peningkatan permeabilitas sawar darah-retina.¹⁰ TNF- α juga berperan dalam meningkatkan stres oksidatif dan menurunkan ambang eksitotoksitas glutamat, yang menyebabkan proses neurodegeneratif berlanjut meskipun tekanan intraokular telah dikendalikan.¹¹

Pada kondisi fisiologis, TNF- α hadir dalam kadar basal rendah (sekitar 1–5 pg/mL pada *aqueous humor* individu sehat) dan berperan menjaga homeostasis imun retina.¹² Pada kondisi patologis, kadarnya meningkat signifikan. Koh et al. (2020) melaporkan kadar TNF- α pada pasien *primary open-angle glaucoma* (POAG) mencapai median 14,2 pg/mL dibanding 5,1 pg/mL pada kontrol katarak ($p < 0,01$), sedangkan penelitian lain pada *chronic angle-closure glaucoma* (CACG) menunjukkan kadar dapat melebihi 20 pg/mL pada fase akut.^{13,14} Variasi kadar ini menunjukkan adanya perbedaan respon inflamasi yang dipengaruhi oleh sub tipe glaukoma, stadium penyakit, serta penggunaan obat antiinflamasi pra-operatif.¹⁴

Secara patofisiologis, terdapat hubungan dua arah antara peningkatan TIO dan TNF- α . Tekanan intraokular yang tinggi menstimulasi aktivasi mikroglia dan pelepasan TNF- α , sedangkan TNF- α memperburuk disfungsi trabekular melalui peningkatan stres oksidatif dan respon inflamasi lokal yang kembali meningkatkan TIO.¹⁵ Pola timbal balik ini membentuk mekanisme umpan balik proinflamasi antara tekanan intraokular dan respon neuroinflamasi, yang mempercepat kerusakan saraf optik meskipun tekanan telah dikendalikan secara medikamentosa.¹⁶

Derajat peningkatan TIO bervariasi antar-sub tipe glaukoma. Pada POAG, tekanan meningkat secara moderat (22–30 mmHg) dengan progresi kronis, sedangkan pada glaukoma sudut tertutup akut, tekanan dapat melonjak hingga > 40

mmHg dan memicu respon inflamasi akut dengan peningkatan tajam kadar TNF- α .¹⁷ Variasi ini memperkuat dugaan bahwa intensitas respon inflamasi retina berkorelasi dengan derajat peningkatan tekanan intraokular.

Sebagian besar penelitian klinis menilai kadar TNF- α pada *aqueous humor* karena prosedur pengambilannya relatif mudah dan minimal invasif, sedangkan *vitreous humor* yang secara anatomi berdekatan dengan retina, lokasi utama degenerasi neuron, dianggap lebih representatif dalam merefleksikan kondisi neuroinflamasi lokal.¹⁸ Pada manusia, pemeriksaan kadar TNF- α *vitreous* umumnya dilakukan pada sampel pasca-vitrektomi diagnostik atau terapeutik, sehingga penerapannya terbatas pada kasus dengan indikasi bedah tertentu dan kurang sesuai untuk studi eksperimental yang memerlukan kondisi terkontrol. Keterbatasan tersebut menjadikan model hewan sebagai pendekatan penting untuk menilai hubungan kausal antara peningkatan TIO dan kadar TNF- α *vitreous*. Tinjauan literatur oleh Nakazawa (2020) merangkum berbagai temuan *in vivo* yang menunjukkan bahwa ekspresi TNF- α pada retina dan *vitreous* meningkat seiring dengan peningkatan tekanan intraokular pada beberapa model tikus glaukoma, termasuk strain DBA/2J dan *microbead-induced ocular hypertension*.¹⁹

Walaupun penelitian global telah banyak mengeksplorasi peran TNF- α dalam glaukoma, data kuantitatif di Indonesia masih terbatas, khususnya yang menilai hubungan langsung antara tekanan intraokular dan kadar TNF- α pada *vitreous humor*. Penelitian eksperimental diperlukan untuk memperkuat bukti tersebut serta menjelaskan dinamika interaksi mekanik-inflamasi dalam proses neurodegeneratif glaukoma.

Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dirancang untuk menganalisis hubungan antara tekanan intraokular dan kadar TNF- α *vitreous humor* pada tikus model glaukoma. Hasil penelitian diharapkan memperdalam pemahaman mengenai mekanisme neuroinflamasi yang mendasari glaukoma, memperkuat posisi TNF- α sebagai biomarker inflamasi potensial, serta menjadi dasar bagi pengembangan penelitian molekuler lanjutan yang berfokus pada jalur inflamasi dalam patogenesis glaukoma.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan pada latar belakang yang peneliti susun, maka dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Bagaimana nilai tekanan intraokular tikus model glaukoma?
2. Bagaimana kadar TNF-alpha *vitreous humor* pada tikus model glaukoma?
3. Bagaimana hubungan antara peningkatan tekanan intraokular dengan kadar *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dalam *vitreous humor* pada tikus model glaukoma?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara peningkatan tekanan intraokular dengan kadar *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dalam *vitreous humor* pada model tikus glaukoma.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai tekanan intraokular tikus model glaukoma.
2. Mengetahui kadar TNF- α *vitreous humor* pada tikus model glaukoma.
3. Menganalisis hubungan tekanan intraokular dengan kadar TNF- α *vitreous humor* pada tikus model glaukoma.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Memberikan pemahaman mendalam tentang hubungan tekanan intraokular dengan TNF- α dalam patogenesis glaukoma, serta meningkatkan keterampilan penelitian eksperimental dengan model hewan.

1.4.2 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Menambah literatur ilmiah terkait peran TNF- α dalam glaukoma, membuka peluang pengembangan penelitian molekuler lanjutan yang berfokus pada jalur inflamasi dalam patogenesis glaukoma.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Meningkatkan reputasi institusi dalam penelitian oftalmologi dan membuka peluang kolaborasi ilmiah, serta memperkuat kualitas penelitian akademik.

1.4.4 Manfaat Bagi Masyarakat

Memberikan edukasi kepada masyarakat mengenai penyebab peningkatan tekanan intraokular (TIO) pada pasien glaukoma serta membuka peluang pengembangan terapi inhibitor TNF- α berdasarkan penelitian ini yang menelaah peran TNF- α pada tingkat molekuler pada glaukoma.

