

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Glaukoma merupakan suatu penyakit kompleks neuropati optik progresif yang ditandai oleh degenerasi sel ganglion retina dan mengakibatkan perubahan pada nervus optikus serta kelainan lapang pandang yang khas.<sup>1</sup> Glaukoma diperkirakan mempengaruhi 3.5% populasi dunia. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 3.2 juta jiwa mengalami kebutaan akibat glaukoma Pada tahun 2020 diperkirakan sebesar 76 juta orang menderita glaukoma dan jumlah tersebut diperkirakan mencapai 111,8 juta pada tahun 2040.<sup>2</sup> Glaukoma merupakan salah satu penyebab utama kebutaan permanen, dan menjadi penyebab kebutaan kelima terbanyak di Indonesia sebesar 2.5% pada survey *Rapid Assesment of Avodable Blindness* (RAAB) di tahun 2016. Di Indonesia, menurut Riskesdas tahun 2007 prevalensi glaukoma sebesar 0,46%, yang berarti sebanyak 4 sampai 5 orang dari 1.000 penduduk Indonesia menderita glaukoma. Berdasarkan data aplikasi rumah sakit online (SIRS online), jumlah kunjungan glaukoma pada pasien rawat jalan di RS selama tahun 2015-2017 mengalami peningkatan yakni dari 65.774 pada tahun 2015 menjadi 427.091 pada tahun 2017.<sup>3</sup> Glaukoma terjadi akibat kematian *retinal ganglion cell* (RGC), jaringan dendrit lapisan plexiform, dan akson pada serabut saraf. Tekanan intraokuler (TIO) dan faktor seluler yang berhubungan dengan stress oksidatif dan iskemik diduga berperan pada terjadinya kerusakan RGC.<sup>4</sup>

Glaukoma mempengaruhi semua komponen kompleks sel ganglion yaitu badan sel, dendrit, dan akson. Dendrit menjadi komponen pertama yang rusak akibat glaukoma yang secara umum berada pada lapisan *Ganglion Cell Complex* (GCC). *Ganglion Cell Complex* merupakan tiga lapisan dalam retina yaitu : *nerve fiber layer*, *ganglion cell layer*, dan *inner plexiform layer*. Ketika terjadi degenerasi RGC dan kerusakan axonal dapat mempengaruhi lapisan GCC. Hal ini dapat menjadi alasan bahwa ketebalan *ganglion cell layer* dan *inner plexiform layer* (GC-IPL) dapat menjadi prediktor awal perubahan yang terjadi pada glaukoma. Defek lapang pandang pada kasus glaukoma berkorelasi dengan hilangnya retinal *ganglion cell* dan *inner plexiform layer* (IPL).<sup>5</sup>

Mekanisme yang berkontribusi pada proses kematian sel ganglion retina meliputi defisit neurotropin, disfungsi mitokondria, stress oksidatif, stress reticulum endoplasma, respon unfolded protein, eksitotoksisitas, iskemia, inflamasi, dan aktivasi glial. Setiap jalur ini merupakan target terapi yang potensial.<sup>5-8</sup> Faktor neurotropin sangat penting untuk mengatur dan mempertahankan metabolisme sel. Skema neuroprotektif yang menggunakan neurotropin dapat mempertahankan integritas sel ganglion retina, baik neurotropin eksogen maupun neurotropin endogen. Neurotropin menekan proses apoptosis dan memicu sinyal untuk mempertahankan fisiologis sel.<sup>9,10</sup> Penurunan faktor neurotropin menyebabkan penyumbatan transport peptida dan berdampak pada apoptosis. Neurotropin merupakan suatu peptida yang disekresikan yang mengatur perkembangan, fungsi dan kelangsungan hidup neuron. Empat

neurotrophin yang telah diidentifikasi yaitu *Neurotrophin Growth Factor* (NGF), Neurotrophin 3 (NT-3), dan Neurotrophin 4/5 (NT-4/5). Reseptor badan sel untuk neurotrophin adalah keluarga reseptor *Tropomyosin-related kinase* (Trk) dimana setelah berikatan dengan neurotrophin akan mengaktifkan jalur survival sel neuron. Neurotrophin utama untuk retina di suplai oleh otak melalui transportasi retrograde yang dilakukan dengan memberi sinyal pada endosome. Ketika berikatan dengan neurotrophin, reseptor Trk di akson terminal diaktifkan dan secara transport retrograde mencapai badan sel. Dalam kondisi tekanan intraokuler yang meningkat, transport retrograde neurotrophin dan reseptor TrkB terganggu, sehingga mengakibatkan hilangnya suplai neurotrophin pada soma sel ganglion retina. Hilangnya suplai neurotrophin diyakini mengaktifkan jalur apoptosis intrinsik. Berdasarkan hal ini suplai neurotrophin secara eksogen dapat menjadi strategi untuk melindungi sel ganglion retina.<sup>11-13</sup>

*Brain-derived Neurotrophic Factor* (BDNF) merupakan salah satu faktor pertumbuhan neurotrophin yang dikenal sebagai komponen penting untuk neuron karena memiliki fungsi dalam mempertahankan usia sel ganglion retina. Suatu penelitian mengungkapkan bahwa menurunnya mekanisme pertahanan RGC berasal dari transportasi neurotrophin ke badan sel yang terganggu.<sup>14,15</sup> Neurotrophin, khususnya BDNF, diangkut ke retina secara retrograde. Hambatan transport axonal dapat mengakibatkan menurunnya BDNF yang disintesis secara lokal di soma dan dendrit neuron, untuk berikatan dengan reseptor Trk di terminal akson. Berkurangnya dukungan trofik untuk RGC dapat memicu pensinyalan apoptosis dan mengakibatkan

hilangnya RGC. Secara teori, kekurangan BDNF dalam RGC menimbulkan stress oksidatif, yang memicu jalur apoptosis dan menyebabkan disfungsi mitokondria.<sup>16</sup> Pada penelitian di Iran dilaporkan bahwa konsentrasi serum BDNF mengalami penurunan pada pasien glaukoma sudut terbuka dan normotension glaucoma dibandingkan pasien normal. *Brain-derived Neurotrophic Factor* di transpor secara retrograde dari coliculus superior menuju ganglion sel retina, dan transpor ini secara substansial dihambat oleh peningkatan TIO.<sup>11,17</sup> Blokade terhadap transport axon dapat menyebabkan defisit BDNF dan kematian sel ganglion retina pada glaukoma. Penelitian lain menunjukkan bahwa pemberian BDNF melindungi sel ganglion retina pada penelitian eksperimental dengan 64 tikus model glaukoma. Berdasarkan fakta tersebut, BDNF dapat menjadi target baru untuk pengobatan glaukoma.<sup>18-20</sup>

Pada saat ini penanganan kasus glaukoma terbatas pada terapi medikamentosa, laser, dan pembedahan yang bertujuan untuk mempertahankan fungsi penglihatan dengan cara menurunkan tekanan intraokuler. Akan tetapi, penurunan tekanan intraokuler tidak selalu diikuti dengan berhentinya progresivitas penyakit glaukoma.<sup>5,6</sup> Terapi tambahan untuk glaukoma, terutama terapi neuroprotektif, berkembang dan menjanjikan sebagai terapi suportif di masa depan. Terapi ini juga memiliki keuntungan karena efek samping yang relatif kecil, terutama dalam hal toksisitas dan komplikasi sistemik. Oleh karena itu, sangat penting untuk mengembangkan terapi untuk mencegah dan melindungi dari penyakit neurodegeneratif. Terapi neuroprotektif glaukoma dibutuhkan sebagai salah satu intervensi untuk mencegah kematian sel

ganglion retina lebih lanjut dan dapat digunakan sebagai terapi pelengkap pengobatan glaukoma. Beberapa senyawa alami dan sintesis telah dilaporkan sebagai agen neuroprotektif dimana mempunyai fungsi memberi perlindungan pada sel ganglion retina. Beberapa agen terapi neuroprotektif seperti memantine, alpha 2 adrenergic agonists seperti brimonidine, calcium channel blocking agents, nitric oxide synthase inhibitor, sitikolin, ginkgo biloba extract, vitamin D, dan *N-acetylcysteine* (NAC).<sup>12,21</sup>

*N-acetylcysteine* (NAC) merupakan turunan dari asam amino endogen L-sistein. *N-acetylcysteine* seringkali digunakan sebagai agen mukolitik pada penyakit saluran pernafasan, antioksidan pada kasus infeksi HIV, kanker, dan penyakit jantung. *N-acetylcysteine* juga dapat dipecah menjadi sistein yang merupakan sumber sulfhydryl dan prekursor dalam sintesis *glutathione*.<sup>22,23</sup> *Glutathione* merupakan antioksidan yang berperan penting mencegah kerusakan komponen seluler yang disebabkan *Reactive Oxidative Stress* (ROS) yang juga berperan dalam patogenesis glaukoma. *N-acetylcysteine* sebagai agen neuroprotektif dapat meningkatkan ekspresi BDNF didalam nucleus Accumbens, meningkatkan proses sinaptik plastisiti neurotransmitter dan meningkatkan axonal transport BDNF. Selain itu, *N-acetylcysteine* membantu proses ikatan ekspresif BDNF terhadap reseptor TrkB. Dalam penelitian sebelumnya disebutkan bahwa bioavailabilitas NAC tergolong rendah. Bentuk lain dari NAC berupa N-asetil-L-sistein etil ester (NACET) dimana obat ini memiliki sifat farmakokinetik yang lebih menguntungkan daripada NAC. *N-acetylcysteine ethyl ester* memiliki kelebihan dalam permeabilitas dalam sel dan

mitokondria dimana NACET menghasilkan NAC dan sistein. *N-acetylcysteine ethyl ester* mampu mempengaruhi kadar GSH intraseluler pada konsentrasi farmakologis dan bereaksi terhadap ROS.<sup>23,24</sup> Peningkatan GSH dapat menjadi faktor penting dalam melawan stress oksidatif. Pada penelitian sebelumnya disebutkan bahwa NACET memiliki bioavailabilitas yang lebih baik dalam mencegah kerusakan sel *retinal pigment epithelium* (RPE) yang mengalami degenerasi pada *age-related macular degeneration* (AMD) dibandingkan dengan pemberian NAC.<sup>23,24</sup>

*N-acetylcysteine ethyl ester* telah terbukti di beberapa penelitian mempunyai efek antioksidan dan anti inflamasi namun belum ada penelitian yang meneliti efek NACET terhadap ketebalan GC-IPL retina, serta belum ada penelitian yang spesifik menggambarkan kadar BDNF pada lapisan sel ganglion retina tikus model glaukoma. Penelitian ini diharapkan dapat mengkaji pengaruh pemberian *N-acetylcysteine ethyl ester* pada ekspresi BDNF terhadap ketebalan GC-IPL retina pada tikus model glaukoma.

## **1.2. Rumusan Masalah**

### **1.2.1. Rumusan Masalah Umum**

Apakah terdapat pengaruh pemberian NACET oral terhadap ekspresi BDNF dan ketebalan GC-IPL pada tikus Wistar model glaukoma?

### **1.2.2. Rumusan Masalah Khusus**

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi BDNF pada kelompok tikus Wistar model glaukoma yang diberikan NACET oral dibandingkan dengan kelompok kontrol?
2. Apakah terdapat perbedaan ketebalan GC-IPL pada kelompok tikus Wistar model glaukoma yang diberikan NACET oral dibandingkan dengan kelompok kontrol?
3. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi BDNF dengan ketebalan GC-IPL pada tikus Wistar model glaukoma yang diberikan NACET oral ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian adalah membuktikan pengaruh pemberian NACET oral terhadap ekspresi BDNF dan ketebalan GC-IPL pada tikus Wistar model glaukoma.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Membuktikan adanya perbedaan ekspresi BDNF pada kelompok tikus Wistar model glaukoma yang diberikan NACET oral dibandingkan dengan kelompok kontrol.

2. Membuktikan adanya perbedaan ketebalan GC-IPL pada kelompok tikus Wistar model glaukoma yang diberikan NACET oral dibandingkan dengan kelompok kontrol.
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi BDNF dengan ketebalan GC-IPL pada tikus Wistar model glaukoma yang diberi NACET.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat untuk Ilmu Pengetahuan**

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai manfaat pemberian NACET oral terhadap ekspresi BDNF dan ketebalan GC-IPL pada tikus Wistar model glaukoma.

##### **1.4.2. Manfaat bagi Pelayanan Kesehatan**

Hasil penelitian ilmiah ini diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian NACET oral sebagai terapi adjuvant kondisi glaukoma.

##### **1.4.3. Manfaat bagi Masyarakat**

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi NACET oral terhadap kesehatan saraf mata.

##### **1.4.4. Manfaat bagi Penelitian Selanjutnya**

Sebagai dasar pengembangan untuk penelitian selanjutnya tentang pengaruh NACET terhadap ketebalan GC-IPL retina tikus Wistar model glaukoma.

### 1.5. Orisinalitas Penelitian

Upaya penelusuran pustaka telah dilakukan penulis dan tidak dijumpai adanya penelitian atau publikasi sebelumnya yang dapat menjawab permasalahan penelitian.

Tabel 1. Penelitian sebelumnya yang berhubungan dengan penelitian ini

No.	Peneliti, Judul, Nama Jurnal, Tahun	Tujuan Penelitian	Desain dan Subjek Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Domenici, Origlia, Falsini et al. Rescue of Retinal Function by BDNF in a Mouse Model of Glaukoma. (2014)	Menyelidiki efektivitas dari pengobatan BDNF dalam mempertahankan penglihatan	Penelitian eksperimental 1 Tikus model glaukoma	Pengobatan dengan neuroprotektor meningkatkan kadar BDNF retina yang mengarah pada penyelamatan fungsi visual retina.
2.	Giustarini, Galvagni, Donne et al. N-Acetylcysteine Ethyl Ester as GSH enhancer in human primary endothelial cells: a comparative study with other drugs. (2018)	Membandingkan kemampuan N-Asetylcysteine,, Oxothiazolidin, N-Acetylcysteine ethyl ester dalam meningkatkan konsentrasi GSH	Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) model in vitro	NACET menjadi molekul yang paling efisien dalam meningkatkan intraseluler GSH, dan Cystein, dan Glutamylcysteine.

3.	Hiroki, Kazuhiko, Atsuko et al Differential effects of N-acetylcysteine on retinal degeneration in two mouse models of normal tension glaukoma (2019)	Menyelidiki efek dari pemberian NAC terhadap degenerasi retina	Penelitian eksperimental tikus model normotension glaukoma	Pemberian NAC dapat mencegah degenerasi retina dan gangguan visual pada EAAC1 deficient. Pada tikus defisien EAAC1 stres oksidatif dan autophagy ditekan dengan peningkatan kadar glutathione dengan pemberian NAC. NAC sistemik memungkinkan diberikan pada pasien glaukoma.
4.	Tosi et al. Superior Properties of N-Acetylcysteine Ethyl Ester over N-Acetyl Cysteine to Prevent Retinal Pigment Epithelial Cells Oxidative Damage.	Membandingkan efek NACET oral dan NAC oral pada RPE yang mengalami stress oksidatif	Penelitian eksperimental tikus model diabetes	NACET menjadi obat alternatif yang valid dan lebih efisien dibandingkan NAC dalam protokol terapeutik gangguan stress oksidatif pada RPE.

---

	International Journal of Molecular Sciences. (2021)			
--	--	--	--	--

---

5.	Igarashi T, Nakamoto K, Kobayashi M, et al Brain-Derived Neurotrophic Factor in Glaucoma Patients in Japan: An Observational Study. J Nippon Med Sch. 2021	Mengukur kadar serum Brain- Derived Neurotrophic Factor (BDNF) pada pasien Jepang dengan glaukoma sudut terbuka primer (POAG) dan normotension glaukoma	Penelitian prospektif observational pasien yang menjalani operasi katarak dan trabekulekto mi dan	Serum BDNF secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan POAG dan NTG.
----	---	--	--	--

---

Perbedaan penelitian yang akan dilakukan dengan penelitian sebelumnya adalah penelitian ini secara spesifik akan menilai secara langsung peran suplementasi *N-Acetylcysteine ethyl ester* pada ekspresi BDNF terhadap ketebalan GC-IPL retina tikus model glaukoma.

Perbedaan dengan penelitian sebelumnya adalah:

1. Penelitian sebelumnya menyelidiki efektivitas dari pengobatan BDNF dalam mempertahankan penglihatan . Fungsi visual di evaluasi dari *Pattern Electroretinogram* (P-ERG) dan VEP sedangkan pada penelitian

ini menilai pengaruh NACET pada ekspresi BDNF terhadap sel ganglion retina tikus model glaukoma.

2. Penelitian sebelumnya membandingkan kemampuan *N-Acetylcysteine*, *Oxothiazolidin*, *N-Acetylcysteine ethyl ester* dalam meningkatkan konsentrasi GSH pada HUVEC secara in vitro sedangkan pada penelitian ini menilai BDNF pada sel ganglion retina sedangkan dalam penelitian ini meneliti pengaruh pemberian NACET oral pada terhadap sel ganglion retina tikus model glaukoma.
3. Penelitian sebelumnya menilai pemberian NAC terhadap degenerasi sel ganglion retina pada tikus defisiensi EAAC1 model tikus normotension glaukoma, sedangkan penelitian ini menilai pengaruh NACET terhadap ekspresi BDNF terhadap sel ganglion retina tikus model glukoma.
4. Penelitian sebelumnya menilai pengaruh NACET oral pada lapisan RPE dengan sampel tikus yang di induksi stres oksidatif dengan *tertButyl Hydroperoxide* (t-BOOH) dan *Hydrogen peroxide* (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), sedangkan penelitian ini menilai pengaruh NACET oral terhadap sel ganglion retina tikus model glukoma.