

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Kortikosteroid merupakan obat yang secara struktural dan farmakologis mirip dengan hormon kortisol endogen dengan berbagai fungsi seperti anti-inflamasi, immunosupresif, anti-proliferatif dan efek vasokonstriksi. Kortikosteroid banyak digunakan secara luas dalam pengobatan di bidang oftalmologi sebagai agen anti-inflamasi dan anti-alergi. Peningkatan tekanan intraokular (TIO) dapat terjadi sebagai efek samping dari terapi kortikosteroid. Peningkatan TIO karena penggunaan kortikosteroid pada mata disebut *steroid-induced ocular hypertension* (SIOH). Neuropati optik glaukoma dapat terjadi jika peningkatan TIO cukup besar dan tidak diobati, hal ini dikenal sebagai *steroid-induced glaucoma* (SIG).¹

Prevalensi SIG tidak diketahui sepenuhnya, mereka yang memiliki kecenderungan untuk mengalami peningkatan TIO ketika diobati dengan kortikosteroid secara sistemik atau lokal pada mata dikenal sebagai *steroid responders*. Populasi normal diperkirakan sekitar 61-63% merupakan *non responder* terhadap kortikosteroid, dengan peningkatan TIO < 5 mmHg, sementara 33% dari populasi normal menunjukkan respon sedang terhadap peningkatan TIO (peningkatan 6-15 mmHg) dan 4-6% dari populasi normal sangat responsif terhadap kortikosteroid (peningkatan TIO > 15 mmHg).² Pemberian steroid dapat menyebabkan peningkatan TIO dipengaruhi oleh potensi steroid, farmakokinetik, durasi pengobatan, rute pemberian, serta perbedaan respon individu.³

Studi retrospektif yang dilakukan oleh Vajaranant *et al*, dari 400 mata pada 400 pasien *descemet's stripping endothelial keratoplasty* (DSEK), ditemukan sekitar 30% mata tanpa riwayat glaukoma mengalami hipertensi okular (didefinisikan dalam penelitian ini sebagai TIO 24 mmHg atau peningkatan relatif 10 mmHg di atas TIO *baseline* sebelum operasi) dalam waktu 1 tahun setelah diberikan pengobatan prednisolon asetat 1% dengan pemakaian 4 kali sehari selama 4 bulan, kemudian diturunkan selama 2 hingga 3 bulan menjadi sekali atau dua kali sehari.⁴ Kortikosteroid intravitreal juga dikaitkan dengan risiko peningkatan TIO yang lebih berat dibandingkan dengan kortikosteroid topikal. Dalam Studi *Standard of Care versus Corticosteroid for Retinal Vein Occlusion* (SCORE), dari hasil uji klinis prospektif acak *Intravitreal triamcinolone acetonide* (IVTA) didapatkan tingkat kumulatif peningkatan TIO lebih besar dari 10 mmHg di atas *baseline* dalam waktu 36 bulan, dimana sekitar 9% untuk pasien yang diobati dengan IVTA 1 mg dan 45% untuk pasien yang diobati dengan IVTA 4 mg.⁵ Senthil *et al* melaporkan hasil penelitian retrospektif yang mengevaluasi prevalensi kebutaan yang terkait dengan SIG pada pasien muda dengan keratokonjungtivitis vernal, dari 4062 subjek yang termasuk dalam penelitian ini, 91 subjek (157 mata) memiliki SIG, dari 157 mata dengan SIG, 123 mata (78,3%) mengalami kerusakan papil glaukomatosa dan 34 mata lainnya (21,6%) memiliki hipertensi okular.⁶

Patofisiologi peningkatan TIO setelah pemberian steroid secara pasti belum diketahui, diduga kortikosteroid memiliki peran langsung dalam meningkatkan resistensi aliran keluar humor aquos dengan cara yang mirip dengan patofisiologi pada *primary open-angle glaucoma* (POAG). Penelitian yang telah dilakukan untuk

mengetahui efek kortikosteroid pada sel dan jaringan *trabecular meshwork* (TM) didapatkan bahwa kortikosteroid memiliki beragam efek pada TM dengan cara mengubah fungsi sel TM, ekspresi gen, metabolisme matriks ekstraseluler (ECM) dan struktur sitoskeletal. Kortikosteroid mengubah beberapa fungsi seluler *trabecular meshwork* termasuk hambatan proliferasi seluler, migrasi, fagositosis, dan peningkatan ukuran sel dan nukleus. Kortikosteroid juga meningkatkan sintesis dan menurunkan *turnover* matriks ekstraseluler.^{3,7}

Matriks ekstraseluler merupakan komponen non selular yang berperan sebagai pendukung mekanik dan struktural, serta berperan dalam fungsi selular, seperti adhesi, migrasi, diferensiasi, proliferasi dan pertahanan. Komponen matriks ekstraseluler di *trabecular meshwork* meliputi: *Glycosaminoglycans* (GAGs), *proteoglycan*, kolagen, *fibronectin*, *elastic fiber* serta *matricellular proteins*. **Peningkatan ECM yang diinduksi kortikosteroid termasuk elastin, glikoprotein, kolagen dan protein *myocilin* (MYOC) juga telah dilaporkan. Penelitian *in vitro* melaporkan bahwa pemberian kortikosteroid menurunkan aktivitas protease dan stromelysin yang dapat menurunkan aktivitas ECM. Matriks metalloproteinase merupakan enzim yang mengatur proteolisis matriks ekstraseluler. Hipertensi okular yang diinduksi steroid berhubungan dengan remodeling matriks ekstraseluler pada *trabecular meshwork* karena berkurangnya sekresi matriks metalloproteinase.^{8,9}**

Teori lain menjelaskan bahwa steroid menyebabkan stabilisasi membran lisosom dan menghambat pelepasan hidrolase yang bertanggung jawab atas depolimerisasi dari glikosaminoglikan sehingga terjadi akumulasi

glycosaminoglycans pada *trabecular meshwork*. *Glycosaminoglycans* yang terakumulasi menjadi terhidrasi menghasilkan “*biologic edema*” dan mempersempit ruang trabekula serta meningkatkan resistensi aliran keluar. Kortikosteroid juga meningkatkan ekspresi protein matriks ekstraseluler fibronektin, GAGs, elastin dan laminin di dalam sel *trabecular meshwork* yang menyebabkan peningkatan resistensi *trabecular meshwork*. Pada glaukoma yang diinduksi steroid ditemukan adanya akumulasi pewarnaan material seperti membran basal untuk kolagen tipe IV. Akumulasi ini ditemukan di seluruh lapisan *trabecular meshwork*.^{7,8}

Penelitian yang dilakukan secara *independent* oleh Porter *et al* mendapatkan bahwa regulasi jalur proteolitik intraseluler, yaitu autofagi pada *trabecular meshwork* terlibat dalam onset dan perkembangan glaukoma.¹⁰ Autofagi memiliki peran yang penting dalam homeostasis protein intraseluler. Autofagi merupakan mekanisme katabolik intraseluler utama yang bergantung pada lisosom dan bertanggung jawab atas degradasi makromolekul sitoplasma. Autofagi mendaur ulang substrat metabolik dari hasil degradasi protein tidak spesifik dan organel yang mengalami kerusakan.¹¹ Perubahan fungsi normal proses autofagi dapat mengganggu pergantian organel yang menyebabkan penumpukan debris seluler.^{12,13}

Penelitian yang dilakukan oleh Sbardella *et al* menunjukkan bahwa pemberian *dexamethasone* pada sel *trabecular meshwork*, menunjukkan adanya penghambatan dari jalur biogenesis *autophagosome* melalui peningkatan *turnover* kompleks *Unc-51-like Autophagy Activating Kinase 1* (ULK-1). *Unc-51-like*

Autophagy Activating Kinase 1 adalah kompleks makromolekul protein kinase yang merupakan *platform* utama untuk induksi autofagi. Kompleks *Mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) merupakan regulator yang penting dalam mencegah inisiasi jalur autofagi dengan menghambat ULK-1. Penurunan aktivitas autofagi dapat menyebabkan disfungsi sel *trabecular meshwork*.¹¹ Penelitian yang dilakukan oleh Zeng *et al* dengan memberikan *dexamethasone acetate* (Dex-Ace) menunjukkan adanya disfungsi autofagi. Penurunan aktivitas autofagi dapat menyebabkan akumulasi organel yang rusak dan menghasilkan kerusakan oksidatif.¹⁴

Resveratrol (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene) merupakan *stilbenoid*, sejenis fenol alami, dan *phytoalexin* yang diproduksi secara alami oleh beberapa tumbuhan, seperti pada kacang-kacangan dan ditemukan juga pada tanaman anggur. Fenol dan *phytoalexin* diproduksi secara alami oleh beberapa tanaman sebagai respons terhadap cedera atau ketika tanaman diserang oleh patogen, seperti bakteri atau jamur. Sumber makanan yang mengandung resveratrol yaitu: kulit anggur, *blueberry*, *raspberry*, dan *mulberry*. Resveratrol memiliki efek antioksidan serta anti inflamasi. Resveratrol terdiri dari dua isomer yaitu *cis* dan *trans*, dan diantara keduanya, *trans-resveratrol* secara biologis lebih aktif.^{15,16}

Penelitian resveratrol terhadap induksi autofagi yang dilakukan oleh Park *et al* menunjukkan bahwa resveratrol menginduksi autofagi melalui jalur mTOR-ULK1 dengan cara menghambat mTOR. Resveratrol memiliki struktur yang serupa dengan *Adenosine triphosphate* (ATP), sehingga mekanisme penghambatan mTOR oleh resveratrol melalui kompetisi ATP. *Mammalian Target of Rapamycin* yang dihambat akan menurunkan tingkat hambatan fosforilasi ULK1 dan meningkatkan

autofagi.^{17,18} Penelitian yang dilakukan oleh Towers dan Thorburn menunjukkan pemberian resveratrol dapat menginduksi autofagi dengan cara menurunkan aktifitas mTOR. Sehingga gangguan pergantian organel dan penumpukan debris seluler dapat dicegah dengan pemberian resveratrol. Hal ini sejalan dengan fungsi Autofagi yang merupakan proses katabolik dan berperan dalam proses homeostasis dalam sel-sel organisme.¹⁹

Penelitian yang dilakukan oleh Nasir *et al* menunjukkan efek resveratrol pada berbagai aspek remodeling matriks ekstraseluler. Hipotensi okular yang diinduksi *trans-resveratrol* dikaitkan dengan peningkatan kadar *Matrix metalloproteinase* (MMP) -2 dan -9 dalam humor akuos. *Matrix metalloproteinase* merupakan enzim degradasi matriks ekstraseluler dan penurunan sekresi MMP-2 dan -9 secara jelas terkait dengan deposit matriks ekstraseluler pada *trabecular meshwork*. Penurunan sekresi MMP pada *trabecular meshwork* telah dikaitkan dengan penggunaan steroid seperti *dexamethasone*.²⁰

Hipertensi okular yang diinduksi steroid berhubungan dengan remodeling matriks ekstraseluler pada *trabecular meshwork*. Pendekatan terapeutik baru yang menargetkan remodeling matriks ekstraseluler diteliti secara luas.¹⁶ Penelitian menunjukkan efek resveratrol pada berbagai aspek remodeling matriks ekstraseluler. Penggunaan resveratrol menawarkan potensi pengobatan dengan paradigma baru dalam manajemen glaukoma. Resveratrol dapat digunakan sebagai terapi adjuvan dalam menurunkan TIO dengan cara meningkatkan autofagi dan meningkatkan kadar MMP-2 dan -9 .

Berdasarkan data penelitian yang telah dipaparkan diatas mengenai efek pemberian resveratrol pada *trabecular meshwork*, peneliti ingin menganalisis penambahan resveratrol oral terhadap ekspresi mTOR dan ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* pada tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1% topikal selama 4 minggu.

I.2. Rumusan Masalah

I.2.1 Rumusan Masalah Umum

Apakah terdapat pengaruh penambahan resveratrol oral terhadap ekspresi mTOR dan ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* pada tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1% topikal secara bersamaan selama 4 minggu?

I.2.2 Rumusan Masalah Khusus

1. Apakah ekspresi mTOR lebih rendah pada tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1% topikal bersamaan dengan penambahan resveratrol oral dibandingkan kelompok kontrol selama 4 minggu?
2. Apakah ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* lebih tipis pada tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1% topikal bersamaan dengan penambahan resveratrol oral dibandingkan kelompok kontrol selama 4 minggu?
3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi mTOR dengan ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* pada tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1% topikal bersamaan dengan penambahan resveratrol oral selama 4 minggu?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh penambahan resveratrol oral terhadap ekspresi mTOR dan ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* pada tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1% topikal selama 4 minggu.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisis ekspresi mTOR pada tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1% topikal bersamaan dengan penambahan resveratrol oral selama 4 minggu.
2. Menganalisis ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1% topikal bersamaan dengan penambahan resveratrol oral selama 4 minggu.
3. Menganalisis korelasi antara ekspresi mTOR dengan ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* tikus Wistar yang diberikan penambahan resveratrol oral secara bersamaan dengan *dexamethasone* 0,1% topikal selama 4 minggu.

I.4. Manfaat penelitian

I.4.1. Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan dan Penelitian

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai pengaruh penambahan resveratrol oral terhadap ekspresi mTOR dan

ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* pada tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1% topikal selama 4 minggu.

2. Memberikan landasan ilmiah untuk penelitian selanjutnya tentang pengembangan dan pemanfaatan resveratrol untuk manusia di bidang Ilmu Kesehatan Mata.

I.4.2. Manfaat bagi Pelayanan Kesehatan

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek pemberian *dexamethasone* 0,1% topikal terhadap ekspresi mTOR dan ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork*.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efek penambahan resveratrol oral terhadap ekspresi mTOR dan ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* pada tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1% topikal.
3. Melengkapi data mengenai pengaruh obat-obatan yang mungkin memiliki fungsi dapat mencegah efek negatif *dexamethasone* 0,1% topikal pada *trabecular meshwork*.

I.4.3. Manfaat bagi Masyarakat

Memberikan informasi mengenai potensi pemberian resveratrol oral terhadap pencegahan terjadinya hipertensi okular atau glaukoma yang diinduksi oleh steroid

I.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 mengenai pemberian resveratrol.

No	Peneliti, Tahun	Judul Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Park <i>et al.</i> 2016	<i>Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition</i>	Penekanan sel kanker yang diinduksi resveratrol terjadi bergantung pada ULK1. Mekanisme aksi resveratrol pada penghambatan mTOR secara langsung melalui pengikatan ATP pada mTOR.
2.	Razali N <i>et al.</i> 2015	<i>Topical trans-resveratrol ameliorates steroid-induced anterior and posterior segment changes in rats</i>	Kelompok tikus hipertensi okular yang diinduksi steroid yang diberikan <i>Trans-Resveratrol</i> topikal, menunjukkan gambaran <i>trabecular meshwork</i> lebih tipis dibandingkan dengan

kelompok yang tidak diberikan resveratrol.

-
3. Avotri S, *Effects of Resveratrol on* Resveratrol meningkatkan
Eatman D and *Inflammatory Biomarkers* nitric oxide (NO) dalam sel
Randall K *in Glaucomatous Human* TM glaukoma, dengan
2019 *Trabecular Meshwork* meningkatkan ekspresi
Cells *endothelial nitric oxide*
synthase (eNOS)

 4. Razali N *et al. IOP Lowering Effect of* Efek penurunan TIO
2018 *Topical Trans-Resveratrol* setelah pemberian *trans-*
involves Adenosine resveratrol topikal
Receptors and TGF- β 2 menyebabkan peningkatan
Signaling Pathways sekresi MMP-2.
-

Penelitian ini berbeda dari penelitian-penelitian sebelumnya. Razali N *et al* meneliti pengaruh pemberian *trans-resveratrol* topikal dalam memperbaiki lesi anterior yang diinduksi steroid dan perubahan segmen posterior pada tikus serta meneliti tentang efek penurunan TIO dari *trans-resveratrol* topikal yang melibatkan reseptor adenosin dan jalur sinyal TGF- β 2, sedangkan pada penelitian ini akan

dinilai efek penambahan resveratrol oral terhadap ekspresi mTOR dan ketebalan deposit matriks ekstraseluler *trabecular meshwork* pada tikus Wistar yang diberikan *dexamethasone* 0,1% topikal selama 4 minggu.