

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1.Latar Belakang

Cahaya biru telah menjadi objek berbagai penelitian baik untuk komunitas ilmiah maupun masyarakat umum. Sebagai salah satu spektrum cahaya yang dihasilkan oleh matahari, cahaya biru dapat menyebabkan kerusakan fotokimia irreversibel pada mata. Perkembangan zaman telah membuat manusia menciptakan banyak perangkat yang menggunakan sumber cahaya yang memancarkan cahaya biru.<sup>1</sup> Perkembangan teknologi ini telah menyebabkan peningkatan secara dramatis insiden kerusakan mata yang disebabkan oleh cahaya dan telah menjadi penyebab utama masalah kesehatan penglihatan di masyarakat modern. Sebagai tempat pencitraan visual dan pemfokusan cahaya tampak, jaringan retina merupakan target yang rentan terhadap kerusakan fotokimia yang diakibatkan cahaya biru.<sup>2</sup> Kerusakan retina yang diakibatkan oleh cahaya biru dalam waktu lama menjadi salah satu mekanisme penyebab perkembangan penyakit *age-related macular degeneration* (AMD).<sup>3</sup>

Degenerasi makula terkait usia atau AMD adalah degenerasi makula kronis dan progresif. Penyakit ini mempengaruhi individu seiring bertambah usia. Gejala yang ditimbulkan adalah hilangnya penglihatan sentral akibat kelainan pada fotoreseptor, *retinal pigment epithelium* (RPE) dan membran Bruch-kompleks koroid yang selanjutnya mengakibatkan atrofi RPE atau

neovaskularisasi koroid.<sup>4,5</sup>

Degenerasi makula terkait usia terbagi menjadi dua tipe: (i) AMD tipe kering, ditandai dengan perkembangan deposit kekuningan (drusen) dan disfungsi retina, (ii) AMD tipe basah, ditandai dengan pertumbuhan pembuluh darah koroid baru yang menginvasi retina, menyebabkan kebocoran cairan, dan mengakibatkan kerusakan makula. Pencegahan terbentuknya AMD kering dan progresifitasnya menjadi AMD basah diperlukan untuk mengurangi risiko kehilangan penglihatan. Intervensi pencegahan terbentuknya AMD kering masih perlu dikembangkan meskipun sudah ada beberapa penelitian dasar dan klinis.<sup>6</sup>

Degenerasi makula akibat usia adalah penyebab kebutaan paling umum pada populasi dengan usia di atas 50 tahun di negara maju dan menyumbang 8,7% dari semua kebutaan di seluruh dunia. Pada tahun 2015, AMD menjadi penyebab terbesar ketiga penurunan visus sedang dan berat (3,9%). Prevalensi global AMD diperkirakan mencapai 196 juta individu dan beban penyakit ini diproyeksikan meningkat sebesar 40%, menjadi 288 juta pada tahun 2040 sehingga AMD disebut sebagai epidemi.<sup>7-9</sup> Di Asia angkanya mencapai 133 juta pada tahun 2040.<sup>10</sup> Mengingat biaya global AMD adalah 343 miliar dolar pada tahun 2010, biaya perawatan kesehatan akan meningkat kecuali jika strategi skrining, pencegahan dan pengobatan yang efektif diterapkan.<sup>11</sup> Prevalensi AMD di Indonesia belum diketahui dengan jelas, namun berdasarkan survei *Rapid Assessment of Avoidable Blindness* (RAAB) tahun 2013-2017 kelainan segmen posterior termasuk retina selain glaukoma

merupakan penyebab kebutaan terbanyak kedua (6,1%).<sup>12</sup>

Beberapa faktor risiko berkembangnya AMD telah diketahui yaitu usia, merokok, faktor genetik, dan paparan sinar matahari. Peran paparan sinar matahari ditunjukkan dalam berbagai studi epidemiologi. Cahaya biru merupakan salah satu dari spektrum cahaya yang dihasilkan matahari dan lebih terlibat dalam induksi penyakit ini.<sup>13,14</sup> Paparan cahaya biru adalah salah satu faktor risiko dalam patogenesis degenerasi AMD.<sup>3</sup>

Cahaya biru yang berpotensi beracun (415-455 nm) seperti dari lampu LED (*Light Emitting Diode*) banyak digunakan untuk penerangan interior hingga layar televisi, komputer, tablet digital, dan smartphone yang menggunakan OLED (*Organic Light Emitting Diode*) atau AMOLED (*Active-Matrix Organic Light Emitting Diode*).<sup>1</sup> Perkembangan teknologi ini telah menyebabkan peningkatan secara dramatis insiden kerusakan mata yang disebabkan oleh cahaya dan telah menjadi penyebab utama masalah kesehatan penglihatan di masyarakat modern. Sebagai tempat pencitraan visual dan pemfokusan cahaya tampak, jaringan retina merupakan target yang rentan terhadap kerusakan fotokimia yang diakibatkan cahaya biru.<sup>2</sup>

*Light Emitting Diodes* telah muncul sebagai sumber cahaya penting menggantikan lampu konvensional (lampu neon, lampu pijar, soket Edison, dll.). Lampu LED dianggap sebagai sumber pencahayaan generasi terbaru karena keunggulan dan potensinya dibandingkan teknologi lain seperti konsumsi energi yang rendah dan masa pakai yang lama. Khusus untuk LED putih pada dasarnya merupakan sumber bikromatik yang menggabungkan emisi

dari lampu LED biru dengan fosfor kuning, dan telah diketahui bahwa cahaya biru berpotensi menghasilkan toksisitas retina yang mengarah pada perkembangan penyakit mata degeneratif seperti AMD. Cahaya dengan panjang gelombang 295 nm akan diserap oleh kornea dan lensa menyerap cahaya dengan panjang gelombang kurang dari 400 nm. Panjang gelombang antara 400 sampai dengan 500 nm (cahaya biru) akan mencapai retina dan memberikan efek toksik ke jaringan retina.<sup>1,7,15</sup> Paparan sinar biru yang berlebihan akan mengakibatkan stres oksidatif, apoptosis mitokondria, dan kerusakan DNA.<sup>16</sup>

Data pada Maret 2023 menunjukkan bahwa rata-rata orang di seluruh dunia menghabiskan total 6 jam 37 menit melihat layar setiap hari (untuk aktivitas yang terhubung ke internet), termasuk 2 jam 31 menit untuk media sosial, 1 jam 38 menit untuk streaming musik, dan 1 jam 12 menit untuk mendengarkan podcast. Sebagian besar dari aktivitas ini (3 jam 46 menit) menggunakan *handphone* sebagai perangkat utama. Di Indonesia waktu yang digunakan rata-rata 7 jam 42 menit bahkan lebih tinggi daripada rata-rata dunia.<sup>17</sup> Sebuah studi menunjukkan bahwa waktu anak-anak untuk menatap layar semenjak pandemi mengalami peningkatan secara signifikan.<sup>18</sup>

Jaringan retina merupakan target yang rentan terhadap kerusakan fotokimia. Ketika mata terkena sumber cahaya alami atau buatan untuk jangka waktu yang lama, retina menjadi rentan terhadap stres oksidatif, sehingga meningkatkan terjadinya risiko retinopati. Paparan sinar yang berlebihan dapat menyebabkan apoptosis fotoreseptor, gangguan pada sawar darah-retina, dan

infiltrasi sel inflamasi pada retina. Cedera pada retina akibat cahaya dapat memulai terjadinya degenerasi makula terkait usia atau *age-related macular degeneration* (AMD). *Age-related macular degeneration* sendiri merupakan penyebab utama penurunan penglihatan dan kebutaan pada orang tua.<sup>2</sup>

Pada manusia, pigmen makula, yang terdiri dari lutein dan zeaxanthin, merupakan perlindungan alami dari cahaya biru, dan dapat ditingkatkan melalui peningkatan asupan dari makanan atau suplemen makanan. Nutrisi ini dikaitkan dengan risiko AMD dan katarak yang lebih rendah.<sup>19</sup> *Multi center randomized controlled AREDS trial* menunjukkan bahwa suplementasi antioksidan dosis tinggi dengan vitamin C, E, lutein, dan *zinc* mengurangi progresivitas *dry* AMD menjadi *wet* AMD atau *advanced* AMD. Namun, hasil *in vitro* mengungkapkan bahwa fukosantin menunjukkan bioaktivitas yang lebih baik daripada lutein, zeaxanthin, dan *blueberry anthocyanin* dalam menghambat ekspresi berlebihan faktor pertumbuhan vaskuler endotel, menghambat proses penuaan, meningkatkan fungsi fagositik, dan mengurangi ROS intraseluler dalam sel RPE.<sup>20,21</sup>

Paparan berlebihan cahaya biru akan menginduksi peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) secara signifikan. Hal ini akan berkontribusi pada hilangnya sel fotoreseptor, peroksidasi lipid, dan apoptosis sel yang diinduksi oleh protein caspase.<sup>16</sup> Produksi ROS yang berlebihan

akibat cahaya biru akan mengaktifkan *nuclear factor erythroid-2-related factor 2* (Nrf2). Protein ini merupakan faktor transkripsi dari respon stres yang berperan dalam perlindungan seluler dari tekanan endogen dan eksogen di

banyak jaringan. Nrf2 adalah pengatur penting dari respon antioksidan didalam banyak tipe sel dan berfungsi sebagai mekanisme perlindungan terhadap stres oksidatif. *Nuclear factor erythroid-2-related factor 2* ditemukan melindungi sel ganglion retina pada model hewan pengerat dari cedera saraf optik.<sup>22</sup> Protein ini dinonaktifkan di dalam sitoplasma oleh protein represornya, *Kelch-like ECH-associated protein 1* (Keap1). Ketika sel mengalami kondisi stress oksidatif, Keap1 akan mudah teroksidasi yang akan mengakibatkan penurunan afinitas terhadap Nrf2. *Nuclear factor erythroid-2-related factor 2* yang terlepas dari Keap1 ini akan bertranlokasi menuju nukleus untuk kemudian berikatan dengan *antioxidant response elements* (ARE) membentuk Nrf2/ARE pathway dan akan mengarah kepada peningkatan ekspresi enzim sitoprotektif seperti *heme oxygenase-1* (HO-1), NAD(P)H: *quinone oxidoreductase* (NQO1), dan *glutathione S-transferase* (GST).<sup>23</sup>

*Heme oxygenase-1* (HO) merupakan salah satu dari tiga isoform enzim *heme oxygenase* (HO). Enzim HO-1 memiliki berat molekul 32 kDa. Faktor eksternal yang berbeda mempengaruhi ekspresi HO-1, seperti logam berat, radiasi UV, hipoksia, *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS). ROS dapat dihilangkan dari tubuh dengan menginduksi enzim HO-1 oleh berbagai zat seperti: curcumin, asam kafeat fenetil ester, kobalt protoporfirin IX, dimetil fumarat dan lain-lain.<sup>24,25</sup>

Salah satu penanganan efek ROS akibat cahaya biru adalah dengan pemberian antioksidan. Selain lutein dan zeaxanthin, fukosantin saat ini sedang banyak diteliti manfaatnya sebagai antioksidan. Fukosantin secara signifikan

menghambat ROS, mengurangi konsentrasi malondialdehid (MDA), meningkatkan laju metabolisme mitokondria pada sel RPE dan menghambat atrofi mikrovili apikal yang diinduksi stres oksidatif.<sup>21,26</sup>

Fukosantin merupakan pigmen berwarna oranye yang terdapat pada rumput laut coklat, seperti *Hijikia fusiformis*, *Laminaria japonica* dan *Sargassum fulvellum*. Fukosantin telah dilaporkan memiliki efek antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan antimikroba pada berbagai jaringan dan sel, dan telah banyak diuji baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.<sup>20</sup> Hasil studi *in vitro* mengungkapkan bahwa fukosantin menunjukkan bioaktivitas yang lebih baik daripada lutein, zeaxanthin, dan antosianin *blueberry* dalam menghambat *over* ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), menahan penuaan, meningkatkan fungsi fagositik, dan membersihkan ROS intraseluler di dalam sel epitel pigmen retina. Eksperimen *in vivo* juga menegaskan keunggulan fukosantin daripada lutein dalam melindungi retina dari kerusakan akibat cahaya. Fukosantin diharapkan menjadi nutrisi mata yang penting di masa depan.<sup>21</sup> Pemberian fukosantin akan meningkatkan ekspresi HO-1 dan NQO1 dengan menginduksi protein sitoprotektif melalui *Nrf2/ARE pathway*. Aktivitas pro-oksidatif dari fukosantin akan mengaktifkan *Nrf2/ARE pathway* dengan cara memodifikasi residu Keap-1 yang akan mengakibatkan perubahan bentuk pada Keap1 sehingga *Nrf2* dapat translokasi ke dalam nukleus.<sup>23</sup>

Indonesia merupakan negara kepulauan dengan luas lautan 6,4 juta Km<sup>2</sup>, garis pantai lebih dari 61.000 Km dan memiliki lebih dari 17.000 pulau. Indonesia memiliki potensi lahan budidaya laut seluas 12,13 juta hektar, dimana

2,25% (272.336 hektar) diantaranya telah dimanfaatkan untuk budidaya rumput laut. Berdasarkan potensi tersebut, Indonesia menjadi penghasil rumput laut terbesar kedua setelah China. Data FAO tahun 2015 menyebutkan produksi rumput laut Indonesia sebesar 11,3 juta ton atau 38% dari produksi dunia dimana pada tahun 2016 Indonesia mengeskpor 182,37 ribu ton rumput laut ke pasar dunia. Sebagian besar produksi rumput laut Indonesia dihasilkan dari kegiatan budidaya, yaitu sekitar 98%, dan sebesar 2% merupakan pengambilan dari alam seperti *Sargassum sp.*, *Gelidium sp.*, dan *Caulerpa sp.*<sup>27,28</sup>

*Sargassum sp.* merupakan salah satu dari kelompok rumput laut yang tumbuh alami di laut Indonesia. Bersama dengan *Eucheuma sp.*, *Sargassum sp.* saat ini dikenal sebagai bahan baku produksi pupuk. Estimasi total produksi *Sargassum sp.* sebesar 242.200 ton/tahun. *Sargassum sp.* mengandung  $\beta$  - karoten (1,49%), fukosantiin (20,95 %), klorofil a (52,82%), klorofil c (1,05 %), turunan klorofil (15,23%) serta xantofil (8,46%). *Sargassum sp.* saat ini masih diperdagangkan dalam jumlah terbatas dan masih memungkinkan untuk dikembangkan sesuai dengan daya dukung sumberdaya perairan laut yang masih sangat luas, dan berpeluang untuk pengembangan budidaya untuk menyuplai pasar domestik maupun global.<sup>28</sup>

Penelitian *in vivo* terkait pemberian fukosantin yang diekstraksi dari *Sargassum sp.* pada hewan coba yang diberikan paparan cahaya biru belum pernah dilakukan sebelumnya. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk menilai pengaruh pemberian fukosantin yang diekstraks dari *Sargassum sp.* sebagai tanaman yang banyak tumbuh di perairan Indonesia.



## **1.2. Rumusan Masalah**

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

Apakah pemberian fukosantin berpengaruh terhadap aktivitas oksidatif retina mencit BALB/C yang diberikan paparan cahaya biru?

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

1. Apakah ekspresi HO-1 pada kelompok yang diberikan fukosantin per oral lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol pada retina mencit BALB/C yang diberikan paparan cahaya biru?
2. Apakah ketebalan retina pada kelompok yang diberikan fukosantin per oral lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol pada retina mencit BALB/C yang diberikan paparan cahaya biru?
3. Apakah terdapat korelasi antara ekspresi HO-1 dengan ketebalan retina mencit BALB/C yang diberikan fukosantin per oral dan paparan cahaya biru?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Penelitian Umum**

Membuktikan adanya pengaruh pemberian fukosantin per oral terhadap aktivitas oksidatif retina mencit model BALB/C yang diberikan paparan cahaya biru.

### **1.3.2. Tujuan Penelitian Khusus**

1. Membuktikan ekspresi HO-1 pada retina mencit BALB/C yang diberikan paparan cahaya biru lebih tinggi pada kelompok yang diberikan fukosantin per oral dibandingkan kelompok kontrol.

2. Membuktikan ketebalan retina pada retina mencit BALB/C yang diberikan paparan cahaya biru lebih tinggi pada kelompok yang diberikan fukosantin per oral dibandingkan kelompok kontrol.
3. Membuktikan korelasi antara ekspresi HO-1 dan ketebalan retina mencit BALB/C yang diberikan paparan cahaya biru dan diberikan fukosantin.

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

##### **1.4.1. Manfaat untuk Ilmu pengetahuan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai manfaat pemberian fukosantin peroral terhadap ekspresi HO-1 dan ketebalan retina mencit BALB/C yang diberikan paparan cahaya biru.

##### **1.4.2. Manfaat bagi penelitian selanjutnya**

Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah dan menjadi dasar pengembangan penelitian selanjutnya tentang pengaruh pemberian fukosantin oral dalam melindungi ketebalan retina mencit BALB/C yang diberikan paparan cahaya biru.

##### **1.4.3. Manfaat bagi pelayanan kesehatan**

Hasil penelitian ini diharapkan digunakan sebagai landasan awal walaupun masih diperlukan penelitian pada manusia dalam pertimbangan pemberian fukosantin oral untuk mencegah terjadinya degenerasi makula yang disebabkan karena paparan cahaya biru.

### 1.5. Orisinalitas Penelitian

Berdasarkan penelusuran pustaka, belum ada penelitian tentang pengaruh pemberian fukosantin terhadap ekspresi HO-1 dan ketebalan retina pada mencit BALB-C yang diberikan paparan cahaya biru. Beberapa penelitian yang menyerupai penelitian ini yang menghubungkan antara pemberian pemberian fukosantin terhadap ekspresi HO-1 dan ketebalan retina ditampilkan pada tabel 1.

**Tabel 1. Orisinalitas Penelitian**

No.	Peneliti / Judul / Publikasi / Tahun	Tujuan	Desain & Subjek	Hasil
1	Kim, Jun et al <i>Quercetin-3-O-a-L-arabinopyranoside protects against retinal cell death via blue light-induced damage in human RPE cells and Balb-c mice</i> Royal Society of Chemistry 2018	Menilai efek proteksi quercetin-3-O-a-L-arabinopyranoside (QA) pada sel RPE manusia dan ganglion sel retina mencit model BALB/C yang diberi paparan cahaya biru.	<i>Experimental study</i> Dengan subjek sel RPE manusia (ARPE-19) dan model BALB/C.	Pada <i>studi</i> ini QA dapat menghambat akumulasi A2E dan berkontribusi terhadap menghilangkan A2e intraseluler. Pada mencit model degenerasi retina yang diberikan paparan cahaya biru, QA secara signifikan melindungi lapisan retina terhadap degenerasi.
2	Liu yixiang, et al. <i>Protective Effect of Fucoxanthin Isolated from Laminaria japonica against Visible</i>	Menilai efek protektif fukosantin pada sel RPE secara invitro dan pada sel retina kelinci secara in vivo	<i>Experimental study</i> Parameter ERG pada kelinci dan pembuluh darah retina kelinci.	Sinyal ERG yang diperiksa pada hewan coba dengan pemberian fukosantin lebih baik dibandingkan

	<i>Light-Induced Retinal Damage Both in vitro and in vivo.</i>			dengan lutein. efek proteksi dari cahaya biru pada fukosantin lebih baik daripada lutein.
	Journal of Agricultural and Food Chemistry.			
	2016			
3	Mei Feng, et al. <i>Protective effect of saturated hydrogen saline against blue light-induced retinal damage in rats.</i>	Untuk melihat efek dari salin hydrogen tersaturasi pada kerusakan retina tikus yang diinduksi oleh paparan cahaya biru	Experimental study Pada retina tikus <i>Sprague-Dawley</i> .	Salin hydrogen tersaturasi yang diinjeksikan secara intraperitoneal dapat menghambat kerusakan retina yang diinduksi oleh cahaya biru.
	<i>Int J Ophthalmology</i>			
	2012			
4	<i>Satoko, Naomichi et al Heme Oxygenase-1 Induced in Muller Cells Plays a Protective Role in Retinal Ischemia Reperfusion Injury in Rats</i>	Untuk menyelidiki peran protektif yang dimainkan oleh heme oksigenase (HO-1) di retina tikus setelah cedera reperfusi iskemia	<i>Experimental study</i> Pada retina tikus <i>Sprague-Dawley</i> .	HO-1 yang diinduksi dalam sel Muller memainkan peran protektif dalam reperfusi iskemia retina.
	<i>Investigative Ophthalmology &amp; Visual Science, 2004</i>			

Penelitian ini baru karena belum ada penelitian yang menilai pengaruh pemberian fukosantin terhadap ekspresi HO-1 dan ketebalan retina mencit model BALB/C yang diberi paparan cahaya biru.

Perbedaan dengan penelitian sebelumnya adalah :

1. Penelitian sebelumnya menilai peran protektif HO-1 di retina tikus setelah cedera reperfusi iskemia, sedangkan pada penelitian ini menilai efek pemberian fukosantin terhadap ekspresi HO-1 dan ketebalan retina mencit model BALB/C.
2. Penelitian sebelumnya menilai efek proteksi *quercetin-3-O-a-L-arabinopyranoside* (QA) pada sel ganglion retina mencit model BALB/C yang diberi paparan cahaya biru, sedangkan penelitian ini menilai pengaruh fukosantin oral terhadap ekspresi HO-1 dan ketebalan retina mencit model BALB/C.
3. Penelitian sebelumnya menilai efek proteksi salin hydrogen tersaturasi pada retina tikus *Sprague Dawley* yang diberi paparan cahaya biru, sedangkan penelitian ini menilai pengaruh fukosantin oral terhadap ekspresi HO-1 dan ketebalan retina mencit model BALB/C.
4. Penelitian sebelumnya menilai efek proteksi fukosantin pada kelinci yang diberi paparan cahaya biru yang dilihat dari hasil ERG, sedangkan penelitian ini menilai pengaruh fukosantin oral terhadap ekspresi HO-1 dan ketebalan retina mencit model BALB/C.