

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### 1.1 Latar Belakang

Retinopati prematuritas atau *Retinopathy of Prematurity* (ROP) merupakan suatu kelainan vasoproliferatif retina yang terjadi pada bayi prematur. Insidensi bayi prematur di Indonesia akhir-akhir ini meningkat, salah satu penyebab yang ditemukan pada studi di Bali, Padang dan Manado menunjukkan bahwa usia ibu dengan rentang usia 20-35 tahun merupakan usia terbanyak, hal ini dikarenakan karena usia tersebut merupakan usia produktif, dimana ibu hamil pada usia tersebut melakukan pekerjaan sehari-hari yang dapat memicu kelelahan selama kehamilan, lalu faktor lainnya yaitu riwayat seperti stress, dan pre eklamsi.<sup>1-3</sup>

Bayi prematur akan terlahir dengan organ-organ yang belum terbentuk sempurna, sehingga insidensi retinopati prematuritas masih tinggi. Bayi prematur memiliki risiko lebih besar terhadap beberapa penyakit seperti bronkopulmonal dan asfiksia, dimana terapi oksigenasi perlu diberikan untuk mendukung stabilitas bayi. Perubahan kadar oksigen pada bayi baru lahir dapat menyebabkan retinopati prematuritas, dimana akan ditemukan perubahan patologis yang terjadi pada retinopati prematuritas ditandai dengan adanya pembuluh darah baru yang merupakan pembuluh darah abnormal sebagai hasil dari rangkaian proses iskemik lokal pada retina karena pertumbuhan pembuluh darah normal yang terhenti.<sup>1,2</sup>

Retinopati prematuritas merupakan penyebab kebutaan terbesar pada bayi baru lahir di dunia. Insidensi retinopati prematuritas 19.88 % pada bayi baru lahir di United States.

Insidensi retinopati prematuritas memiliki variasi yang beragam, hal ini disebabkan karena banyak faktor yang mempengaruhi, seperti usia kehamilan, berat badan lahir, riwayat penggunaan oksigen.<sup>3,4</sup>

Patogenesis dari retinopati prematuritas dihubungkan dengan adanya faktor pembentukan pembuluh darah pada pertumbuhan pembuluh darah retina. Faktor yang memiliki peranan utama dalam retinopati prematuritas adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Hal ini disebabkan karena tingginya kadar oksigen dan terdapat area iskemik sehingga kadar VEGF akan meningkat dan mengakibatkan terbentuknya pembuluh darah baru yang abnormal. Kadar VEGF yang meningkat maka proses retinopati prematuritas akan terus berjalan, namun jika kadar VEGF menurun maka retinopati prematuritas akan mengalami regresi.<sup>1,2</sup>

Peneliti lain mengemukakan bahwa selain VEGF, ada beberapa faktor lain dapat mempengaruhi proses dari retinopati prematuritas, seperti stres oksidatif, faktor nutrisi, faktor pertumbuhan, dan faktor inflamasi. Rivera dkk (2017) menyatakan bahwa penelitian mengenai proses inflamasi pada retinopati prematuritas masih kurang. Sitokin dan kemokin adalah protein yang dihasilkan oleh sel imun yang berperan dalam proses inflamasi yang terjadi pada retinopati prematuritas.<sup>5-7</sup>

Respon inflamasi ditandai dengan meningkatnya kadar dari sitokin, seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin 1* (IL-1), *interleukin 6* (IL-6) yang berperan sebagai pemicu proses inflamasi primer yang mengakibatkan meningkatnya kadar VEGF dan kerusakan jaringan. Produksi faktor inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6 akan meningkat pada retina yang mengalami hipoksia dan mengalami kematian sel ganglion retina. Holm dkk (2017) menyatakan bahwa TNF- $\alpha$  dan IL-6 merupakan sitokin yang berperan penting dalam proses terbentuknya angiogenesis dan apoptosis pada retinopati prematuritas.<sup>7-9</sup>

Terapi anti VEGF intravitreal sebagai anti angiogenik pada retinopati prematuritas terbukti mampu menurunkan kadar VEGF dan menghentikan proliferasi pembuluh darah baru. Namun VEGF pun masih tetap diperlukan untuk pertumbuhan pembuluh darah retina secara fisiologis karena pembuluh darah retina diharapkan dapat tumbuh hingga retina perifer, dengan demikian diharapkan akan mengurangi iskemik pada retina sehingga rekurensi dari retinopati prematuritas dapat berkurang. Terapi anti VEGF yang dapat diberikan adalah bevacizumab, ranibizumab, dan aflibercept.<sup>1,10</sup>

Bevacizumab (Avastin) adalah monoklonal antibodi IgG1 kappa dengan ukuran penuh, dengan ukuran 149 kDa. Bevacizumab mampu berikatan dengan VEGFR 1 dan VEGFR 2 yang menghambat efek angiogenik, mitogenik dan kerusakan permeabilitas sebagai efek dari VEGF. Bevacizumab terdaftar pada US Food and Drug Administration (FDA) sebagai terapi colorectal namun dapat pula digunakan sebagai terapi pada mata sebagai obat off label. Pada studi pemberian bevacizumab, *Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity* (BEAT-ROP) menunjukkan perubahan struktur retina yang signifikan. Walaupun masih ditemukan rekurensi dari retinopati prematuritas.<sup>1,11</sup>

Aflibercept (Eylea) merupakan kesatuan protein rekombinan dengan ukuran 115 kDa. Aflibercept mampu berikatan dengan VEGF A dengan afinitas lebih tinggi dari bevacizumab dan ranibizumab, dan dapat pula berikatan dengan VEGF B dan PlGF. Aflibercept memiliki bentuk yang lebih stabil, dan tidak masuk ke sirkulasi sistemik.<sup>11</sup>

Ranibizumab (Lucentis) merupakan potongan antibodi IgG kappa yang memiliki ukuran 48 kDa yang mampu mencegah terjadinya ikatan dengan VEGFR 1 dan VEGFR 2 lebih kuat dibandingkan dengan bevacizumab, dan ranibizumab memiliki waktu paruh lebih pendek dibandingkan bevacizumab sehingga dapat hilang dari peredaran sistemik lebih cepat. Pada penelitian Kang, dkk, dan Patel dkk, menjelaskan bahwa rekurensi pada pemberian ranibizumab lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian bevacizumab. Hal ini

disebabkan karena ranibizumab yang cepat dikeluarkan dari tubuh namun pembuluh darah retina normal belum sepenuhnya terbentuk.<sup>11-13</sup>

Penelitian mengenai terapi alternatif pada retinopati prematuritas sudah mulai diteliti, seperti pada pemberian steroid yang tidak memberikan hasil signifikan dan meningkatkan risiko *cerebral palsy*. Penggunaan vitamin E pada kasus retinopati prematuritas namun penggunaannya saat ini mulai ditinggalkan karena memiliki risiko morbiditas dan mortalitas. Lutein dan zeaxantin yang telah diteliti dan tidak menunjukkan perbedaan pada retinopati prematuritas. Omega 3 yang sudah terbukti dalam pencegahan retinopati prematuritas, dan merupakan asam lemak esensial yang dibutuhkan pada bayi bayi prematur untuk pertumbuhan otak, sistem saraf dan retina. Dimana omega 3 akan ditransfer ke bayi melalui plasenta ibu pada trimester ke 3, sehingga pada bayi prematur akan mengalami kekurangan omega 3.<sup>14</sup>

Omega 3 merupakan komponen penting dalam perkembangan bayi. Omega 3 sudah terbukti aman diberikan pada bayi. Omega 3 mengandung DHA, ALA dan EPA yang dapat menurunkan ekspresi VEGF, menghambat produksi dari sitokin pro inflamasi, meningkatkan ekspresi dari enzim antioksidan endogen, dan meningkatkan bioabilitas dari *nitric oxide*. Sehingga mampu menekan neovaskularisasi dan memberikan proteksi pada pembuluh darah normal.<sup>15</sup>

Penelitian retinopati prematuritas dengan menggunakan omega 3 masih dalam tahap perkembangan. Dimana pemberian omega 3 pada bayi baru lahir juga dinilai dapat membantu perkembangan otak dan retina bayi. Pada penelitian hewan coba menunjukkan bahwa omega 3 mampu meningkatkan pembuluh darah retina normal. Peneliti lain mengungkapkan pemberian omega 3 pada retinopati prematuritas menekan pembentukan neovaskularisasi dengan menekan TNF- $\alpha$ . Peran pemberian omega 3 pada kasus proliferasif

lain seperti retinopati diabetes, wet amd, terbukti mampu mengurangi proliferasi pembuluh darah baru yang abnormal.<sup>15-17</sup>

Penelitian ini akan meneliti mengenai efek pemberian omega 3 oral pada ekspresi VEGF pada histopatologi retina tikus wistar yang diberikan oksigenasi tinggi yaitu *oxygen induced retinopathy* (OIR) yang diterapi dengan ranibizumab intravitreal. Tikus wistar merupakan hewan model OIR yang memiliki karakteristik retina imatur yang sebanding dengan fetus manusia usia 4-5 bulan sehingga hewan model OIR ini merupakan hewan model retinopati prematuritas yang paling ideal.<sup>13</sup>

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekspresi VEGF retina lebih rendah dengan pemberian omega 3 pada tikus wistar model retinopati prematuritas yang diterapi dengan ranibizumab intravitreal lebih rendah daripada ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan ekspresi VEGF terhadap pemberian omega 3 pada retina tikus wistar model retinopati prematuritas yang diterapi dengan ranibizumab intravitreal.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui ekspresi VEGF retina tikus wistar model retinopati prematuritas dengan pemberian ranibizumab intravitreal.
2. Mengetahui ekspresi VEGF retina tikus wistar model retinopati prematuritas dengan pemberian ranibizumab intravitreal dan omega 3.
3. Menganalisis efek perbedaan ekspresi VEGF retina tikus wistar model retinopati prematuritas pada kelompok dengan pemberian ranibizumab dan kelompok dengan pemberian ranibizumab dan omega 3.

#### 1.4 Manfaat penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan data mengenai ekspresi VEGF retina tikus wistar model retinopati prematuritas dengan terapi ranibizumab.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan data mengenai perbandingan ekspresi VEGF pada retina tikus wistar model retinopati prematuritas dengan terapi ranibizumab dan omega 3.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai pertimbangan pemberian omega 3 sebagai terapi tambahan pada pasien retinopati prematuritas yang mendapatkan terapi ranibizumab.

#### 1.5 Orisinalitas Penelitian.

Penelitian mengenai pengaruh pemberian omega 3 terhadap ekspresi VEGF retina tikus wistar model ROP belum pernah dilakukan sebelumnya.

Tabel 1. Orisinalitas penelitian

No	Peneliti. tahun	Judul Penelitian, design penelitian	Hasil penelitian	Perbedaan
1.	Khalesi dkk. 2018. <sup>18</sup>	<i>The Efficacy of Omega-3 Supplement on Prevention of Retinopathy of Prematurity in Premature Infants. Studi Randomized Double-blinded</i>	Omega 3 dapat mencegah terjadinya ROP	Penelitian in menilai perbandingan ekspresi VEGF retina pada hewan model retinopati prematuritas yang diberi

		<i>Controlled Trial.</i>		perlakuan
		Menilai funduskopi		intravitreal
		dari efek		ranibizumab dan
		pemberian omega 3		omega 3
		pada bayi		
		prematuur.		
<b>2</b>	Connor, dkk. 2007. <sup>19</sup>	<i>Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis.</i>	Omega 3 yang diberikan sejak lahir dapat mensupresi ekspresi TNF $\alpha$ pada retina tikus model retinopathy.	Penelitian in menilai perbandingan ekspresi VEGF retina pada hewan model retinopati prematuuritas yang diberi perlakuan intravitreal ranibizumab dan omega 3
<b>3</b>	Rezende, dkk. 2014. <sup>20</sup>	<i>Omega-3 Supplementation Combined With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor</i>	Pasien yang mendapatkan tambahan suplemen omega 3 memiliki kadar VEGF yang	Penelitian in menilai perbandingan ekspresi VEGF retina pada hewan model

---

*Lowers Vitreal* lebih rendah dari retinopati  
*Levels of Vascular* kontrol prematuritas  
*Endothelial* yang  
*Growth Factor in* mendapatkan  
*Wet Age-Related* intravitreal  
*Macular* ranibizumab dan  
*Degeneration.* omega 3

Studi Prospective,  
randomized,  
clinical trial,  
pemberian  
suplemen omega 3  
pada pasien wet  
AMD

---

Penelitian ini akan menganalisa perbandingan ekspresi VEGF retina pada hewan model retinopati prematuritas yang mendapatkan terapi ranibizumab intravitreal dan omega 3 per oral. Dimana pemberian omega 3 ini akan menjadi terapi adjuvant pada retinopati prematuritas yang mendapatkan terapi injeksi ranibizumab intravitreal untuk mencegah rekurensinya.