

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Glaukoma merupakan suatu kumpulan gejala neuropati optik yang ditandai dengan adanya cekungan (*cupping* atau *excavatio*), kerusakan neuron dan jaringan ikat dari diskus optikus, serta penyempitan atau defek lapang pandang yang khas, dimana peningkatan tekanan intraokular (TIO) merupakan salah satu faktor risiko utama pada glaukoma. Defek lapang pandang pada glaukoma bersifat progresif dan *irreversible* akibat adanya kematian sel ganglion retina.<sup>1,2</sup>

Glaukoma merupakan penyebab kebutaan nomor dua setelah katarak dimana kebutaan yang terjadi bersifat *irreversible*. Pada tahun 2002, dari 37 juta penduduk yang buta, 12,3% nya diakibatkan oleh glaukoma. Tahun 2010 8,4 juta penduduk di dunia mengalami kebutaan karena glaukoma dan diperkirakan pada tahun 2020 jumlah tersebut akan meningkat yaitu lebih dari 11 juta penduduk. Di Indonesia, menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2007 prevalensi glaukoma sebesar 0,46%, artinya sebanyak 4 sampai 5 orang dari 1.000 penduduk Indonesia menderita glaukoma.<sup>3-5</sup>

Pengendalian tekanan intraokular (TIO) saat ini merupakan satu-satunya terapi yang efektif untuk mencegah gangguan penglihatan pada pasien dengan glaukoma. Meskipun terapi medis untuk menurunkan TIO telah meningkat pesat selama 10 hingga 15 tahun terakhir dan telah menjadi pengobatan lini pertama untuk glaukoma, banyak pasien akhirnya membutuhkan pilihan terapi lain untuk

pengurangan TIO, seperti operasi filtrasi glaukoma. Di antara operasi filtrasi glaukoma, trabekulektomi adalah pilihan yang disarankan untuk pasien yang tidak merespon secara baik pengobatan topikal maupun oral.<sup>6</sup>

Trabekulektomi pertama kali diperkenalkan oleh Cairns pada tahun 1968 dengan tingkat keberhasilannya yang relatif tinggi, ditetapkan sebagai *gold standart* penanganan bedah untuk glaukoma sudut terbuka. Tingkat keberhasilan trabekulektomi dapat turun karena terjadi fibrosis yang mengakibatkan kegagalan bleb sekitar 24% kasus. Penyebab utama kegagalan trabekulektomi ini dikaitkan dengan jaringan parut konjungtiva pasca operasi yang berlebihan di lokasi *bleb filtering*. Faktor eksternal terpenting yang menyebabkan kegagalan trabekulektomi adalah tidak terbentuknya ruang antara jaringan episklera dan subkonjungtiva (bleb konjungtiva). Pembentukan fibroblast, sintesis matrik ekstraseluler dan terbentuknya jaringan fibrosis konjungtiva sangat berperan penting terhadap kegagalan operasi. Untuk menghambat pembentukan jaringan parut yang tidak diinginkan dapat digunakan agen antimetabolik seperti mitomycin-C (MMC) dan 5-fluorouracil (5-FU) pada operasi trabekulektomi. Agen antimetabolik ini diyakini meningkatkan keberhasilan operasi dengan memodulasi migrasi fibroblast dan atau proliferasi, namun penggunaan antimetabolik ini juga dikaitkan dengan tingkat komplikasi yang tinggi.<sup>7-9</sup>

Anti metabolit MMC dan 5-FU sub konjungtiva sampai saat ini masih banyak digunakan walaupun terdapat kekurangan atau dapat terjadi komplikasi beberapa bulan setelah operasi. Komplikasi yang sering terjadi seperti hipotoni, nekrosis, kebocoran bleb, sklerokeratomalasia bahkan perforasi bola mata dan

endofthalmitis. Oleh karena komplikasi yang sangat berbahaya terhadap struktur bolamata, maka dicari obat alternatif lain dengan harapan saluran trabekulektomi tetap paten dan berfungsi dalam mengalirkan humor akuos ke subkonjungtiva sehingga TIO akan terkendali secara baik.<sup>10</sup>

*Asiatic Acid* (AA), merupakan triterpenoid pentasiklik yang berasal dari tanaman obat tropis *Centella Asiatic* (CA). *Centella asiatica* (*umbelliferae*) adalah tanaman obat tradisional yang telah banyak digunakan secara efektif di Cina dan pengobatan Ayurveda India untuk pengobatan berbagai penyakit. *Centella asiatica* dikenal luas dengan nama "Gotu Kola" di Sri Lanka, "Pegagan" di Indonesia. Tumbuhan ini banyak terdapat di Asia Tenggara termasuk Indonesia. Efek samping pada manusia dinyatakan ringan pada dosis yang teruji. Hasil penelitian dalam berbagai macam literatur menyebutkan bahwa AA mempunyai efek yang luar biasa sebagai anti-inflamasi, antifibrotik, antikanker, antioksidan, dan potensi dalam penyembuhan luka. Mekanisme yang mendasari timbulnya jaringan parut adalah akumulasi yang berlebihan dari kolagen dengan cara peningkatan sintesis kolagen atau penurunan degradasi kolagen. Pasca trabekulektomi akan terjadi perpanjangan fase inflamasi yang menyebabkan terjadinya proliferasi berlebih akibat aktivasi fibroblast yang tinggi. AA akan menghambat *transforming growth factor beta* (TGF-beta) sehingga sintesis kolagen menurun. *Asam Asiatic*, *asiaticoside*, dan *madecassoside* merupakan komponen utama pada CA karena banyak mengandung flavonoid dan terpenoid. Flavonoid berperan menghambat pembentukan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Dengan berkurangnya kadar VEGF maka akan berkurang pula pembentukan jaringan parut.<sup>11</sup>

*Asiatic Acid* telah terbukti menjadi agen hepatoprotektif. Penelitian Dong dkk (2004) didapatkan bahwa AA mampu menghambat produksi matriks kolagen oleh *Hepatic stellate cell* dan fibroblas keloid dengan menghalangi efek autokrin TGF-beta in vitro, namun peran dan mekanisme yang digunakan AA menghambat fibrosis hati sebagian besar belum diketahui. Penelitian Li-xiang dkk (2012) menunjukkan bahwa AA merupakan agen terapi untuk fibrosis hati. Induksi *Smad7 liver* akan menghambat aktivasi pensinyalan TGF-beta dan Smad, dapat menjadi mekanisme yang mendasari bagaimana AA melindungi penyakit liver kronis terhadap fibrosis. Laporan Adtani (2015) menyatakan bahwa *Centella Asiatica* dan *Asiatic Acid* dapat digunakan sebagai agen antifibrotik dimana CA menurunkan regulasi fibrosis yang diinduksi arecoline pada *human buccal fibroblast* (HBF) dengan menghambat TGF-beta dan *signaling Smad*.<sup>12-14</sup>

Penelitian penggunaan *Asiatic Acid* dibidang mata masih sangat terbatas. Penelitian yang dilakukan oleh Huang dkk (2018) tentang AA sebagai neuroprotektor terhadap sel ganglion retina yaitu dengan memberi injeksi AA intravitreal pada tikus model glaukoma. Hasil penelitian didapatkan bahwa AA efektif mencegah apoptosis *Retinal ganglion cell* (RGC) dengan meningkatkan regulasi ekspresi protein antiapoptotik Bcl-2 dan menurunkan ekspresi protein proapoptosis Bax dan caspase-3.<sup>15</sup> Sampai saat ini belum ada penelitian tentang AA sebagai antifibrosis di mata. Meskipun demikian, banyak hasil penelitian tentang efek AA sebagai antifibrosis. Hal ini secara umum juga dapat menggambarkan respon penyembuhan pada jaringan mata. Penelitian ini memberikan intervensi

berupa injeksi *Asiatic Acid* subkonjungtiva pada kelinci yang dilakukan operasi trabekulektomi dan mengamati kolagen konjungtiva.

## **1.2 Rumusan Masalah**

“Apakah pemberian injeksi *Asiatic Acid* subkonjungtiva berpengaruh terhadap ketebalan kolagen konjungtiva pasca trabekulektomi?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Membuktikan pengaruh pemberian *Asiatic Acid* subkonjungtiva terhadap ketebalan kolagen konjungtiva pasca trabekulektomi

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui ketebalan kolagen konjungtiva pada pemberian injeksi *Asiatic Acid* subkonjungtiva pasca trabekulektomi
2. Mengetahui ketebalan kolagen konjungtiva pada pemberian MMC subkonjungtiva pasca trabekulektomi
3. Mengetahui ketebalan kolagen konjungtiva pada pemberian saline subkonjungtiva pasca trabekulektomi
4. Membandingkan dan menganalisis ketebalan kolagen konjungtiva pada kelompok yang diberi *Asiatic Acid*, MMC dan saline subkonjungtiva

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Bagi pengembangan ilmu pengetahuan**

Sebagai dasar ilmiah pengembangan manfaat *Asiatic Acid* sebagai antifibrosis di bidang ilmu kesehatan terutama ilmu kesehatan mata.

#### 1.4.2. Bagi pelayanan kesehatan

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai masukan dalam upaya mendapatkan alternatif obat antifibrosis paska trabekulektomi yang telah ada.

#### 1.4.3 Bagi masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat tentang potensi *Asiatic acid* sebagai terapi dalam Ilmu Kesehatan Mata.

### 1.5 Orisinalitas Penelitian

Peneliti telah melakukan upaya penelusuran pustaka dan tidak dijumpai adanya penelitian / publikasi sebelumnya yang telah menjawab permasalahan penelitian.

Tabel 1. Daftar penelitian sebelumnya yang terkait dengan penelitian

No	Nama penulis, tahun publikasi	Judul	Metode	Hasil
1.	Donk (2004)	dkk <i>Structure-related cytotoxicity and anti-hepatofibric effect of asiatic acid derivatives in rat hepatic stellate cell-line</i>	Eksperimental	<i>Asiatic acid</i> mampu menghambat produksi matriks kolagen oleh <i>Hepatic stellate cell</i> dan fibroblas keloid dengan menghalangi efek autokrin TGF-beta1 <i>in vitro</i>
2.	Li xiang (2012)	dkk <i>Asiatic Acid Inhibits Liver Fibrosis by Blocking TGF-beta/Smad Signaling In Vivo and In Vitro</i>	Eksperimental	Pemberian AA oral dapat menghambat aktivasi pensinyalan TGF-beta dan <i>Smad</i> sehingga mencegah fibrosis pada liver

3.	Adtani dkk (2015)	<i>Antifibrotic effect of Centella Asiatica Linn and Asiatic Acid on arecoline-induced fibrosis in human buccal fibroblast</i>	eksperimental	CA dan AA secara signifikan menurunkan regulasi fibrosis yang diinduksi arecoline pada <i>human buccal fibroblast</i> dengan menghambat TGF beta dan signaling Smad
4.	Huag W dkk (2018)	<i>Asiatic Acid prevents Retinal Ganglion Cell Apoptosis in Rat Model of Glaucoma</i>	eksperimental	Pemberian AA intravitreal menurunkan jumlah apoptosis dan hilangnya RGC pada tikus wistar model glaukoma dengan meningkatkan regulasi ekspresi protein antiapoptotik Bcl-2 dan menurunkan ekspresi protein pro-apoptosis Bax dan caspase-3

Pada penelitian ini akan dinilai efek pemberian *Asiatic Acid* terhadap ketebalan kolagen pasca trabekulektomi pada hewan coba *kelinci New Zealand*. Dosis AA penelitian ini didasarkan pada penelitian Huang dkk (2018) dengan dosis konversi pada kelinci sebesar 0.4 mg/mL/1.5 kgBB. Studi ini merupakan uji ekperimental dengan rancangan *post test only randomized controlled group design*.