

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Diabetes Mellitus merupakan suatu kondisi di dalam tubuh tidak dapat menghasilkan insulin yang cukup dan tidak dapat menggunakan insulin sehingga kadar gula darah akan mengalami peningkatan (International Diabetes Federation, 2015). Peningkatan pada kadar gula darah akan menyebabkan kerusakan di berbagai organ tubuh yang dapat mengarah kecacatan dan komplikasi yang mengancam jiwa (International Diabetes Federation, 2015). Diabetes Mellitus (DM) saat ini menjadi ancaman global, pada tahun 2000 jumlah penderita DM diprediksi akan meningkat dari 8,4 juta menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030 (PERKENI, 2019).

Salah satu komplikasi dari DM yang dapat terjadi pada mata, yaitu terjadinya glaukoma. Glaukoma adalah sekelompok penyakit saraf optik yang ditandai dengan hilangnya *Retinal Ganglion Cell* (RGC) secara selektif dan progresif yang menyebabkan hilangnya lapang pandang seseorang (Tjandra *et al.*, 2020). Hal ini dimanifestasikan dengan penipisan dan hilangnya tepi neuroretinal dan lapisan serat saraf retina yang dikenal dengan neuropati optik glaukoma dan hilangnya akson RGC (Tjandra *et al.*, 2020). Pada kasus ini biasanya terjadi pada Primary Open Angle Glaukoma (POAG) dengan Tekanan Intra Okuler (TIO) lebih dari 21 mmHg (kisaran normal 10-21 mmHg) pada populasi usia lanjut (Artini, 2017). Menurut *World Health Organization* (WHO) glaukoma ini sudah

menjadi urutan kedua kebutaan di dunia setelah katarak. Kebutuhan yang terjadi akibat glaukoma ini bersifat menetap (PERKENI, 2019).

Pada kasus ini glukosa akan menjadi zat yang reaktif dan menyerang jaringan di tubuh khususnya pada mata. Aktivitas *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat memicu dari disfunksinya mitokondria. *Nitric Oxide* (NO) memainkan peran penting pada glaukoma dan dapat menyebabkan kematian RGC oleh proses apoptosis. Pada mata glaukoma keadaan retina dan diskus optikusny terdapat NO yang berlebih (Tjandra *et al.*, 2020). Hiperglikemia akan menghasilkan ROS. *Reactive Oxygen Species* akan memacu jalannya apoptosis melalui jalur intrinsik (Tjandra *et al.*, 2020). *Reactive Oxygen Species* akan mengaktivasi caspase-9 sebagai prekursor dari caspase-3 yang dapat menyebabkan apoptosis RGC. Kematian RGC akibat apoptosis menyebabkan kerusakan saraf optik dan menyebabkan glaukoma (Tjandra *et al.*, 2020).

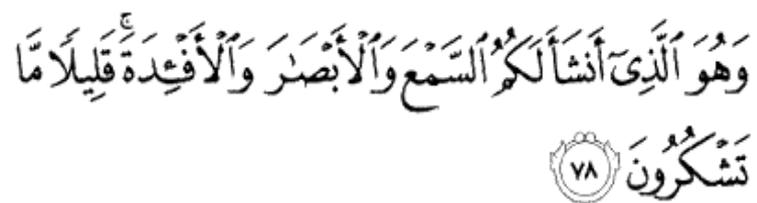
Caspase-3 merupakan protein yang sangat berperan terhadap pro-apoptosis cascade pada jalur RGC ekstrinsik maupun secara intrinsik (Tjandra *et al.*, 2020). Caspase-3 ini berperan sebagai penanda munculnya jalur terjadinya apoptosis RGC, jadi semakin rendah kadar Caspase-3 akan menandakan RGC dapat terlindung dari apoptosis sel (Tjandra *et al.*, 2020). Aktivasi sel ini pada kasus hiperglikemia dengan penyakit glaukoma terjadi sebelum efek degeneratif muncul di retina dan saraf optik, oleh karena itu dapat diasumsikan bahwa adanya peran antibodi untuk menghindari kematian sel (Reinehr *et al.*, 2020).

Terapi pada glaukoma sudah banyak dilakukan terkait menurunkan TIO pada penderita tetapi belum dapat mencegah dari peningkatan kadar Caspase-3 dan RGC yang berkurang akibat terjadinya apoptosis (Reinehr *et al.*, 2020). Beberapa penelitian telah meneliti bagaimana terapi trabekulektomi dengan antimetabolit, implant *Glaucoma Drainage Devices* (GDD), dan prosedur siklodestruktif sebagai cara penurunan TIO sehingga mengurangi keadaan iskemi retina (Shalim, 2019). Beberapa terapi dengan menggunakan antioksidan ataupun antiinflamasi sudah banyak dilakukan tapi hasilnya masih kurang maksimal dan masih banyak dikembangkan (Thomas *et al.*, 2017). Terapi antiinflamasi menunjukkan bukti bahwa terapi tersebut berpengaruh terhadap neuroprotektif pada model hewan (Chandra Dewi *et al.*, 2016)

Propolis merupakan salah satu produk yang dihasilkan dari lebah dan memiliki kandungan aktif *flavonoid* yang tinggi dan sebagai antioksidan. Beberapa penelitian sudah banyak yang mengemukakan bahwa propolis sebagai antioksidan dan antiinflamasi. *Flavonoid* dapat menurunkan kadar Caspase-3 dan *Nitric Oxide* (NO) yang dapat menyebabkan terjadinya apoptosis RGC yang menyebabkan kerusakan saraf optik (Chandra Dewi *et al.*, 2016). Beberapa studi membuktikan propolis dapat menurunkan kadar NO, dan Caspase-3 yang diperantarai oleh jalur eksitotoksisitas (Chandra Dewi *et al.*, 2016). Hal ini dapat menunjukkan bahwa kandungan dalam propolis dapat berguna sebagai penurun kadar Caspase-3 sehingga proses apoptosis RGC yang menyebabkan glaukoma dapat terhambat, oleh karena itu dilakukan penelitian pengaruh propolis terhadap

kadar Caspase-3 pada tikus model diabetik suatu kajian diabetes mellitus sebagai faktor risiko glaukoma.

Mata merupakan salah satu indera yang diciptakan oleh Allah SWT dan Memiliki fungsi penting bagi kehidupan manusia. Hal tersebut tercantum dalam sebuah surah Al-Mu'minuun ayat 78 yang berbunyi :



Artinya :

“Dan Dialah yang telah menciptakan bagimu pendengaran, penglihatan dan hati nurani, tetapi sedikit sekali kamu bersyukur.” (QS. Al-Mu'minuun(23) : 78)

Dari ayat diatas kita dapat mengambil sebuah makna untuk dijadikan pelajaran dan bekal hidup bahwa dalam diri kita, semua yang menempel maupun tidak pada diri kita itu semua milik Allah, tiada Dzat lain yang lebih kuasa dari-Nya. Segala sesuatu yang diberikan oleh Allah harus dipergunakan dengan sebaik-baiknya dan dapat bermanfaat bagi diri sendiri maupun orang lain.

B. Rumusan Masalah

Apakah ada pengaruh propolis terhadap kadar Caspase-3 dan apoptosis RGC pada tikus model diabetik ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh propolis terhadap kadar Caspase-3 dan apoptosis RGC Pada tikus model diabetik.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui pengaruh propolis terhadap kadar Caspase-3 serum pada tikus model diabetik.
- b. Mengetahui pengaruh propolis terhadap gambaran perbaikan histopatologi apoptosis RGC pada tikus model diabetik.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Bagi Mahasiswa

Penelitian ini dapat digunakan untuk mendapat informasi dan membantu untuk referensi pembelajaran ilmu kedokteran dibidang mata mengenai pengaruh propolis terhadap kadar Caspase-3 dan apoptosis RGC pada tikus model diabetik.

2. Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini dapat digunakan sebagai informasi kepada masyarakat agar dapat menjaga diri dari penyakit DM khususnya pada kasus glaukoma yang dapat menyebabkan kebutaan sehingga dapat dicegah dari awal.

3. Manfaat Bagi Peneliti Lain

Penelitian ini dapat menjadi sumber referensi tambahan untuk menyempurnakan penelitian-penelitian sebelumnya,

E. Keaslian Penelitian

Beberapa penelitian terdahulu mengenai pengaruh propolis terhadap kadar Caspase-3 dan apoptosis RGC pada tikus model diabetik.

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Nama	Jurnal Tahun	Judul	Hasil	Penelitian terdahulu	Penelitian ini
1	Tjandra <i>et al</i>	International Journal of Ophthalmology 2020	Ganglion cells apoptosis in diabetic rats as early prediction of glaukoma: a study of Brn3b gene expression and association with change of quantity of NO, caspase-3, NF- κ B, and TNF- α	Semakin rendah ekspresinya gen mRNA Brn3b, semakin tinggi RGC yang disebabkan oleh hiperglikemia pada tikus diabetes.	<p>Perbedaan :</p> <p>Studi in vivo eksperimental dilakukan menggunakan tikus jantan dewasa, tikus putih Sprague-Dawley berumur 2 bulan, dengan berat 150-200 g.</p> <p>Persamaan :</p> <p>Menilai variabel serum Caspase-3. Metode pemeriksaan IHC.</p>	<p>Sampel pada tikus putih jantan galur Wistar , umur 8-10 minggu, berat badan 200-250 gram pada glaukoma sekunder akibat Diabetes Mellitus.</p> <p>Menilai variabel serum Caspase-3, dan histologi RGC. Metode pemeriksaan</p>

2	Chandra Dewi <i>et al</i>	Jurnal Kedokteran Brawijaya 2016	Efek Ekstrak Propolis terhadap Ekspresi TNF- α , Apoptosis dan Nekrosis Jaringan Otak Tikus Model Traumatic Brain Injury (TBI)	Propolis dapat mengurangi reaksi inflamasi dengan menghambat aktivitas TNF- α dan NF- κ B. Propolis juga dapat menurunkan Bax dan Caspase-3, serta meningkatkan Bcl-2 yang berperan dalam jalur apoptosis.	<p>Perbedaan :</p> <p>Menguji ekstrak propolis yang diberikan kepada tikus untuk menguji fungsi jaringan otak dari nekrosis, apoptosis dan ekspresi TNF-α dalam berbagai dosis.</p> <p>Penelitian ini menggunakan eksperimen murni secara <i>in vivo</i> dengan <i>Ramndomized Post Test Only Controlled Group Design</i>.</p> <p>Data pada pemeriksaan TNF-α dan apoptosis dianalisis selama 15 menit pada suhu ruang. Secara statistik dengan menggunakan uji one-way ANOVA.</p>	<p>IHC.</p> <p>Asal propolis dari Indonesia dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB. Sampel serum darah dan organ mata.</p> <p>Menggunakan <i>Post Test Only Controlled Group Design</i>.</p> <p>Menilai variabel serum Caspase-3 ,dan histologi RGC.</p> <p>uji Kruskal-Wallis dan Post-Hoc Mann Whitney.</p>
					<p>Persamaan :</p> <p>Hewan coba menggunakan tikus.</p> <p>Menggunakan propolis.</p> <p>Salah satu parameter</p>	<p>Hewan coba menggunakan tikus.</p> <p>Menggunakan propolis.</p>

					yang dinilai adalah apoptosis.	Salah satu parameter yang dinilai adalah apoptosis.
3	Reinehr <i>et al</i>	Current Eye Research 2020	Occurrence of Retinal Ganglion Cell Loss via Autophagy and Apoptotic Pathways in an Autoimmune Glaucoma Model	Tercatat ada kehilangan RGC setelah imunisasi RGA dibandingkan dengan kedua control kelompok. Lebih banyak Caspase-3 dan 8 dicatat di retina RGA dibandingkan caspase 9	<p>Perbedaan :</p> <p>Tikus diimunisasi dengan retinal ganglion cell-layer homogenate (RGA), sedangkan kontrol menerima natrium klorida.</p> <p>Setelah 7 minggu, penampang retina diwarnai dengan antibodi terhadap RGC (Brn-3a), apoptosis (caspase 2 terbelah, Caspase-3 terbelah serta Caspase-3, 8, dan 9).</p>	<p>Sampel pada tikus putih jantan galur Wistar, umur 8-10 minggu, berat badan 200-250 gram pada glaukoma sekunder akibat Diabetes Mellitus.</p> <p>Pelakuan 14 hari dengan diberikan propolis</p> <p>Menilai variabel Caspase-3, dan histopatologi RGC.</p>
					<p>Persamaan :</p> <p>Hewan coba menggunakan tikus. Salah satu parameter yang dinilai adalah apoptosis RGC.</p>	<p>Hewan coba menggunakan tikus.</p> <p>Salah satu parameter yang dinilai adalah apoptosis RGC.</p>

4	Thomas et al	Cell Death Discovery 2017	Caspases in retinal ganglion cell death and axon regeneration	Dengan menggunakan obat untuk menghambat caspase-6 dan 8 sehingga RGC mendapat perlindungan saraf dan regenerasi axon terbatas.	<p>Perbedaan :</p> <p>Sampel pada tikus diabetik dan retina manusia <i>postmortem</i>.</p> <p>Evaluasi setelah pemberian obat 8 minggu dan 14 minggu.</p> <p>Menggunakan intravitreal z-IETD-fmk.</p> <p>Pemeriksaan Fluoro-Gold dan perhitungan RGC per mm.</p>	<p>Sampel pada tikus putih jantan galur Wistar , umur 8-10 minggu, berat badan 200-250 gram pada glaukoma sekunder akibat Diabetes Mellitus.</p> <p>Menggunakan Propolis</p> <p>Evaluasi 28 hari.</p> <p>Melihat perbaikan histopatologi RGC dengan pemeriksaan IHC.</p>
					<p>Persamaan :</p> <p>Hewan coba menggunakan tikus.</p> <p>Induksi STZ (Diabetes Mellitus).</p> <p>Membahas tentang Caspase-3.</p>	<p>Hewan coba menggunakan tikus.</p> <p>Induksi STZ (Diabetes mellitus).</p> <p>Membahas tentang Caspase-3.</p>